

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin II

(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,  
Rheumatologie)

**Fetales Outcome bei Patientinnen mit rheumatologischen  
Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Nießen, Julia**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hoopmann

Tag der Disputation: 27.11.2023

*Für meine lieben Eltern.*

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Entzündliche Gelenkerkrankungen	2
1.1.1 Rheumatoide Arthritis	2
1.1.2 Juvenile idiopathische Arthritis	3
1.1.3 Spondyloarthritis	5
1.2 Kollagenosen	7
1.2.1 Lupus erythematoses	7
1.2.2 Sjögren Syndrom	9
1.2.3 Systemische Sklerose	10
1.2.4 Sharp-Syndrom	12
1.2.5 Antiphospholipid-Syndrom	13
1.2.6 Idiopathische autoimmunvermittelte Myopathien (IMM)	14
1.2.7 Undifferenzierte Kollagenosen	17
1.3 Vaskulitiden	17
1.3.1 Riesenzellarteriitis	17
1.3.2 Takayasu-Arteriitis	17
1.3.3 ANCA-assoziierte Vaskulitiden	18
1.3.4 Kryoglobulämische Vaskulitis	20
1.3.5 Morbus Behçet	22
1.4 Autoinflammatorische Erkrankungen	23
1.4.1 Familiäres Mittelmeerfieber	23
1.4.2 Adult onset Still's Disease	24
1.5 Andere immunologische Erkrankungen	25
1.5.1 Sarkoidose	25
1.5.2 Common variable immunodeficiency	27
1.6 Allgemeine Begrifflichkeiten im Rahmen der Schwangerschaft und Geburt	29
1.6.1 Parität	29

1.6.2	Geburtsmodus _____	29
1.6.3	Entbindungswoche _____	30
1.6.4	Gewicht und Größe des Neugeborenen _____	30
1.6.5	APGAR-Wert _____	32
1.6.6	Nabelarterien-pH Wert _____	33
1.6.7	Vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft _____	33
1.6.8	Verlegung auf die Neonatologie _____	34
1.6.9	Atemunterstützung: Continuous positive airway pressure _____	34
1.6.10	Adaptation des Neugeborenen _____	34
1.7	Intensivierte interdisziplinäre Betreuung von Rheumapatientinnen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft – Das Tübinger Model _____	34
1.8	Einfluss rheumatologischer Erkrankungen auf die Schwangerschaft	35
2	Material und Methoden _____	36
2.1	Ziel der Arbeit _____	36
2.2	Primäre und sekundäre Endpunkte _____	36
2.3	Erstellung der Datensätze _____	39
2.3.1	Erstellung des Datensatzes der gesunden Kontrollen _____	40
2.3.2	Erstellung des Datensatzes der Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung _____	41
2.4	Statistische Auswertung _____	42
2.5	Literaturrecherche _____	43
2.6	Ethikantrag _____	43
3	Ergebnisse _____	44
3.1	Allgemeine Daten _____	44
3.2	Lebendgeburtenrate _____	47
3.3	Spontanabort _____	49
3.4	IUFT _____	51
3.5	Interruptio _____	54
3.6	Postpartales Versterben des Neugeborenen _____	56
3.7	Entbindungswoche _____	57
3.7.1	Vergleich der Entbindungswoche anhand der Mittelwerte _____	58
3.7.2	Vergleich der Gruppen anhand des Geburtszeitpunktes _____	60

3.8	Geburtsmodus	64
3.9	Trophie des Neugeborenen	67
3.9.1	Gewicht des Neugeborenen	67
3.9.2	Größe des Neugeborenen	74
3.9.3	SGA und LGA	79
3.9.4	Einfluss von Prednisolon auf die Trophie	80
3.9.5	Einfluss von L-Thyroxin auf die Trophie	83
3.9.6	Einfluss eines sekundären APS auf die Trophie	84
3.10	IUGR	85
3.11	APGAR-Wert	87
3.12	Nabelarterien-pH Wert	91
3.12.1	Vergleich des Nabelarterien-pH Wertes anhand der Mittelwerte	91
3.12.2	Vergleich des Nabelarterien-pH Wertes anhand der Einteilung	92
3.13	Fehlbildungen des Neugeborenen	95
3.13.1	Kongenitaler Herzblock	100
3.14	Kindliche Komplikationen	101
3.15	Sonstige Medikation	105
3.16	Primäres und sekundäres APS	107
3.17	Medikation APS	108
4	Diskussion	109
4.1	Schlussfolgerung aus der Arbeit	133
5	Zusammenfassung	135
6	Literaturverzeichnis	138
7	Erklärung zum Eigenanteil	154
8	Veröffentlichungen	155
9	Danksagung	156

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Kreisdiagramm Erkrankungen: .....	45
Abbildung 2: Alter der Mutter bei Geburt in Jahren .....	46
Abbildung 3: Aufteilung der Geschlechter der geborenen Kinder.....	47
Abbildung 4: Mittlere Entbindungswoche aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung: .....	58
Abbildung 5: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Altersklassen der gesunden Kontrollen und der Rheumapatientinnen: .....	59
Abbildung 6: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen: .....	59
Abbildung 7: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen: .....	60
Abbildung 8: Kreisdiagramm Geburtszeitpunkt des Kindes der gesunden Kontrollen und der Rheumapatientinnen: .....	60
Abbildung 9: Kreisdiagramm Geburtsmodus gesunde Kontrollen und Rheumapatientinnen .....	64
Abbildung 10: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung:.....	68
Abbildung 11: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Geschlecht: .....	68
Abbildung 12: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Altersklassen aller gesunden Kontrollen und Rheumapatientinnen:.....	69
Abbildung 13: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen: .....	70
Abbildung 14: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen: .....	70
Abbildung 15: Mittelwert der Gewichtsperzentile des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung:....	71
Abbildung 16: Mittelwert der Gewichtsperzentile des Kindes aufgeteilt nach Altersklasse aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen: .....	72
Abbildung 17: Mittelwert der Gewichtsperzentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen: .....	73

Abbildung 18: Mittelwert der Gewichtspersentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen: .....	74
Abbildung 19: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung: .....	74
Abbildung 20: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Geschlecht: .	75
Abbildung 21: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen: .....	76
Abbildung 22: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen: .....	76
Abbildung 23: Mittelwert der Größenpersentile des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung: ....	77
Abbildung 24: Mittelwert der Größenpersentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen: .....	77
Abbildung 25: Mittelwert der Größenpersentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen: .....	78
Abbildung 26: Mittlerer arterieller Nabelschnur-pH Wert aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen: .....	92
Tabelle 1: EULAR Klassifikationskriterien der Rheumatoiden Arthritis, 2010 (32) .....	3
Tabelle 2: Klassifikationskriterien der JIA nach den Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (36).....	4
Tabelle 3: ASAS-Kriterien zur Klassifikation einer axialen SpA (48) (modifiziert)6	
Tabelle 4: ASAS-Kriterien zur Klassifikation einer peripheren SpA (49).....	6
Tabelle 5: 2019 EULAR-Klassifikationskriterien des SLE (59) .....	7
Tabelle 6: 2016 EULAR Klassifikationskriterien des pSS (75).....	10
Tabelle 7: 2016 EULAR-Einschlusskriterien zur Diagnostik eines pSS (75) ....	10
Tabelle 8: 2013 EULAR-Klassifikationskriterien der SSc (85) .....	11
Tabelle 9: Klinische Symptome des Sharp-Syndroms nach Sharp (88) .....	12
Tabelle 10: 2006 Internationales Konsensusstatement zu den Klassifikationskriterien des APS (94).....	13
Tabelle 11: 2017 EULAR-Klassifikationskriterien für IIM (102).....	15



Tabelle 12: ACR-/EULAR Klassifikationskriterien der TA, 2022 (112).....	17
Tabelle 13: 2022 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für GPA (117) .....	19
Tabelle 14: 2022 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für EGPA (118) .....	19
Tabelle 15: 2022 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für MPA (119) .....	20
Tabelle 16: Klassifikationskriterien der KV nach De Vita et al., 2011 (121) .....	20
Tabelle 17: 2013 Internationale Kriterien für Morbus Behçet (130) .....	22
Tabelle 18: Eurofever/PRINTO-Klassifikationskriterien, 2019 (140).....	23
Tabelle 19: Eurofever/PRINTO-Klassifikationskriterien, 2019 (140).....	23
Tabelle 20: Yamaguchi-Klassifikationskriterien, 1992 (149).....	25
Tabelle 21: Häufigkeiten der Symptome einer Sarkoidose, modifiziert nach (156).....	26
Tabelle 22: Arbeitskriterien für die klinische Diagnose einer CVID, European Society for Immunodeficiencies, 2019 (166) .....	28
Tabelle 23: APGAR Punktesystem zur Beurteilung der Zustand eines Neugeborenen (44) .....	32
Tabelle 24: Klassifikation des APGAR-Wertes nach der S2k-Leitlinie: Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik, 2022 (247).....	32
Tabelle 25: Umbilikalaziditäts-Schema nach Saling, 1987 (200).....	33
Tabelle 26: Patientenkollektiv .....	44
Tabelle 27: Anzahl der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften aufgeteilt nach den Erkrankungsgruppen .....	46
Tabelle 28: Lebendgeburtenrate aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	47
Tabelle 29: Lebendgeburtenrate in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen der Rheumapatientinnen .....	48
Tabelle 30: Lebendgeburtenrate in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen .....	48
Tabelle 31: Lebendgeburtenrate in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen .....	49
Tabelle 32: Spontanabort aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	50

Tabelle 33: Spontanabort in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen der Rheumapatientinnen .....	50
Tabelle 34: Spontanabort in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen .....	50
Tabelle 35: Spontanabort in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen .....	51
Tabelle 36: IUFT aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	52
Tabelle 37: IUFT in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen der gesunden Kontrollen und der Rheumapatientinnen .....	52
Tabelle 38: IUFT in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen .....	52
Tabelle 39: IUFT in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen .....	53
Tabelle 40: Interruptio aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	54
Tabelle 41: Interruptio in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen .....	54
Tabelle 42: Interruptio in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen .....	55
Tabelle 43: postpartales Versterben des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent.....	56
Tabelle 44: Geburtszeitpunkt der Kinder aller gesunden Kontrollen und Rheumapatientinnen im Detail in Prozent .....	61
Tabelle 45: Geburtszeitpunkt der Kinder aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent .....	61
Tabelle 46: Geburtszeitpunkt der Kinder aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent .....	62
Tabelle 47: Frühgeburtlichkeit der Kinder der Patientinnen mit SLE und APS im Detail in Prozent: .....	62
Tabelle 48: Geburtsmodus aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen aufgeteilt nach Altersklasse in Prozent.....	64

Tabelle 49: Geburtsmodus aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent .....	65
Tabelle 50: Geburtsmodus aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent .....	66
Tabelle 51: SGA/LGA des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	79
Tabelle 52: SGA/LGA des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent .....	79
Tabelle 53: SGA/LGA des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent .....	80
Tabelle 54: Einfluss von Prednisolon auf das Geburtsgewicht des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung .....	80
Tabelle 55: Einfluss von Prednisolon auf das Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen.....	81
Tabelle 56: Einfluss von Prednisolon auf die Geburtsgröße des Kindes .....	82
Tabelle 57: Einfluss von Prednisolon auf die Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen.....	82
Tabelle 58: Einfluss von L-Thyroxin auf das Geburtsgewicht des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung .....	83
Tabelle 59: Einfluss von L-Thyroxin auf das Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen.....	83
Tabelle 60: Einfluss von L-Thyroxin auf die Geburtsgröße des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung .....	84
Tabelle 61: Einfluss eines sekundären APS auf das Geburtsgewicht des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung.....	84
Tabelle 62: Einfluss eines sekundären APS auf die Geburtsgröße des Kindes	85
Tabelle 63: IUGR des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung .....	85
Tabelle 64: IUGR des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen .....	85
Tabelle 65: IUGR des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen .....	86

Tabelle 66: APGAR-Wert des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	87
Tabelle 67: APGAR-Wert des Kindes aufgeteilt nach Altersklassen aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen in Prozent.....	87
Tabelle 68: APGAR-Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent .....	88
Tabelle 69: APGAR-Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent .....	89
Tabelle 70: Mittlerer Nabelarterien-pH Wert des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung.....	91
Tabelle 71: Einteilung Nabelarterien-pH Wert des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent.....	92
Tabelle 72: Einteilung Nabelarterien-pH Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent.....	93
Tabelle 73: Einteilung Nabelarterien-pH Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent.....	94
Tabelle 74: Fehlbildungen des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	95
Tabelle 75: Fehlbildungen des Kindes aufgeteilt nach Altersklassen aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen in Prozent.....	96
Tabelle 76: Fehlbildungen des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent .....	97
Tabelle 77: Fehlbildungen des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent .....	97
Tabelle 78: SSA-/SSB-Ak und Hydroxychloroquin-Einnahme der Patientin mit rheumatologischer Grunderkrankung während der Schwangerschaft.....	101
Tabelle 79: Kindliche Komplikationen aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent .....	101
Tabelle 80: Kindliche Komplikationen aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent .....	102

Tabelle 81: Kindliche Komplikationen aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent .....	103
Tabelle 82: Einnahme eines Biologikums während der Schwangerschaft aufgefächert nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent .....	105
Tabelle 83: Fehlbildungen des Kindes in Prozent unter der Einnahme eines Biologikums während der Schwangerschaft.....	105
Tabelle 84: Weitere Komplikationen des Kindes unter der Einnahme eines Biologikums während der Schwangerschaft in Prozent.....	107
Tabelle 85: Primäres und sekundäres APS Komplikationen in Prozent .....	107
Tabelle 86: Medikation APS .....	108

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AAV</b>	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
<b>ACA</b>	Anticentromere Antikörper
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>Ak</b>	Antikörper
<b>ANA</b>	Antinukleäre Antikörper
<b>ANCA</b>	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
<b>Anti-ds-DNA-Ak</b>	Anti-doppelsträngige-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
<b>AOSD</b>	Adult onset Still´s disease
<b>APGAR</b>	Eponym der Anästhesistin Virginia Apgar, Akronym für appearance, pulse, grimace, activity, respiration
<b>APS</b>	Antiphospholipid-Syndrom
<b>ARSA</b>	Aberrant right subclavian artery
<b>ASAS</b>	The Assessment of Spondyloarthritis international Society
<b>ASS</b>	Aspirin
<b>CCP</b>	Zyklisches citrulliniertes Peptid
<b>CHB</b>	Kongenitaler Herzblock

<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CPAP</b>	Continuous positive airway pressure
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CVID</b>	Common variable Immunodeficiency
<b>dcSSc</b>	Diffuse kutane Systemische Sklerose
<b>DM</b>	Dermatomyositis
<b>EGPA</b>	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiits
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FMF</b>	Familiäres Mittelmeerfieber
<b>g</b>	Gramm
<b>GPA</b>	Granulomatose mit Polyangiits
<b>HELLP-Syndrom</b>	Hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count
<b>HLA</b>	Humane Leukozyten Antigene
<b>ILAR</b>	International League Against Rheumatism
<b>IMM</b>	Idiopathische autoimmunvermittelte Myopathien
<b>IUGR</b>	Intrauterine growth restriction
<b>JIA</b>	Juvenile idiopathische Arthritis
<b>KV</b>	Kryoglobulämische Vaskulitis
<b>IcSSc</b>	Limitiert kutane Systemische Sklerose
<b>LE</b>	Lupus erythematoses
<b>LGA</b>	Large for gestational age
<b>LMWH</b>	Niedermolekulares Heparin
<b>ISSc</b>	Limitiert Systemische Sklerose
<b>LT4</b>	L-Thyroxin
<b>MAC</b>	Membranangriffskomplex
<b>MCTD</b>	Mixed connective tissue disease
<b>MPA</b>	Mikroskopische Polyangiitis
<b>MPO</b>	Myeloperoxidase
<b>PM</b>	Polymyositis
<b>PR3</b>	Proteinase 3
<b>pSS</b>	Primäres Sjögren Syndrom

<b>RA</b>	Rheumatoide Arthritis
<b>RF</b>	Rheumafaktor
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure
<b>RZA</b>	Riesenzellarteriitis
<b>SLE</b>	Systemischer Lupus erythematoses
<b>SpA</b>	Spondyloarthritis
<b>SS</b>	Sjögren Syndrom
<b>SSc</b>	Systemische Sklerose
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>TA</b>	Takayasu-Arteriitis
<b>U1snRNP-Ak</b>	U1 small nuclear ribonucleoprotein autoantigen
<b>VE</b>	Vakuumentraktion

## 1 Einleitung

Dem Thema „Schwangerschaft und Kinderwunsch“ bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen kommt in den letzten Jahren mehr Aufmerksamkeit zu. Rheumatische Erkrankungen haben nicht nur einen Einfluss auf die Lebensqualität, sondern können auch Einfluss auf Kinderwunsch und Schwangerschaft nehmen (1). Das Krankheitsbild manifestiert sich bei Frauen nicht selten in der reproduktiven Phase (2, 3). Die Datenlage zu Kinderwunsch und Schwangerschaft ist relativ gering, da viele rheumatologische Erkrankungen selten sind. Häufig besteht sowohl bei Patientinnen und Patienten als auch Ärztinnen und Ärzten Unsicherheit oder Unwissen bezüglich des Themas. Da Kinderwunsch, Schwangerschaft beziehungsweise Reproduktion elementare Lebensziele darstellen, haben sie einen hohen Stellenwert für unser Wohlbefinden und unsere Lebensqualität. Ausreichende Kenntnis über Chancen und Risiken und optimale Behandlung sind wichtige Themen, sowohl für die Patientinnen selbst als auch für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte (1).

Den meisten betroffenen Frauen ist es bei entsprechender Beratung, Betreuung und Einstellung im Vorfeld möglich, schwanger zu werden und diese Schwangerschaft auch erfolgreich auszutragen (1, 4). Dennoch ist das Risiko für eine Fehlgeburt gegenüber gesunden Frauen erhöht (1, 5-8).

Bei den Kindern besteht unter anderem ein Risiko für Frühgeburt (1, 5, 6, 9-19), Wachstumsverzögerung (1, 7, 8, 14-16, 20-22), Abort (1, 5, 8), intrauterinen Fruchttod (IUFT) (6, 7) und angeborene Fehlbildungen (20, 22). Auch ist die Kaiserschnitttrate meist erhöht (6, 13, 18, 21, 23).

Im Folgenden werden die wichtigsten rheumatologischen Erkrankungen kurz vorgestellt und auf die Parameter des Schwangerschaftsausgangs sowie mögliche Komplikationen während der Schwangerschaft und nach der Geburt eingegangen.



## 1.1 Entzündliche Gelenkerkrankungen

### 1.1.1 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Autoimmunkrankheit (24) unbekannter Genese mit Befall der Gelenke, des Knorpels und der Knochen (25). Auch extraartikuläre Manifestationen sind möglich (25). Ein Update zur Epidemiologie der Rheumatoiden Arthritis aus dem Jahr 2018 gibt die betroffene Population mit schätzungsweise 1% an (26). Das deckt sich mit den Daten einer Studie zur Häufigkeit der muskuloskelettalen Erkrankungen in Deutschland aus dem Jahr 2014. Hier wird die Prävalenz mit 0,8% angegeben (27). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem fünfzigsten und sechzigsten Lebensjahrzehnt. Die Prävalenz bei Frauen ist mindestens zweimal so hoch wie die bei Männern (28). Festgestellt werden konnte eine genetische Disposition (28). Neben der genetischen Disposition spielt die Immunreaktion mit daraus resultierender Entzündung eine Rolle (24). Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, ein gestörtes Mikrobiom (24, 25) und Staubexposition (25). Charakteristisch sind Veränderungen des Knorpelgewebes und der Knochen (25). Ein Kennzeichen der RA ist die Hyperplasie der Synovia, die zu einer Pannusbildung führt. Der Pannus infiltriert das Knorpelgewebe der Knochen. Eine Aktivierung der Osteoklasten führt zur Zerstörung des Knochenanteils (25). Die Rheumatoide Arthritis betrifft jedoch nicht nur die Gelenke, sondern hat zum Beispiel auch Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem (29), oder die Haut in Form von Rheumaknoten (30). Es lassen sich Antikörper gegen den Rheumafaktor (RF) finden, Anti-CCP-Antikörper (25) oder Antinukleäre Antikörper (ANAs) (31). Der RF ist ein Antikörper, der sich gegen das Fc-Segment der IgG-Antikörper (IgG-Ak) richtet. Anhand der Antikörper gegen den Rheumafaktor (RF) und das zyklische citrullinierte Peptid (CCP) kann die Arthritis in seropositiv und seronegativ eingeteilt werden (28).

**Tabelle 1: EULAR Klassifikationskriterien der Rheumatoiden Arthritis, 2010 (32)**

Kategorie		Punktzahl
A Gelenkbeteiligung	1 großes Gelenk	0
	2-10 große Gelenke	1
	1-3 kleine Gelenke	2
	4-10 kleine Gelenke	3
	>10 Gelenke, davon mind. 1 kleines Gelenk	5
B Serologie	neg. RF und neg. CCP	0
	niedrig pos. RF und niedrig pos. CCP	2
	stark pos. RF oder stark pos. CCP	3
C Akute Phase Proteine	norm. CRP und BSG	0
	erh. CRP und BSG	1
D Dauer der Symptome	<6 Wochen	0
	≥6 Wochen	1

Die Werte aller Kategorien werden addiert. Ein Score von  $\geq 6$  wird benötigt, um eine RA zu diagnostizieren (32).

Die bisherigen Daten weisen bezogen auf das kindlichen Schwangerschaftsausgang auf eine erhöhte Inzidenz von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei Frauen mit Rheumatoider Arthritis hin (9, 10, 20, 23). Wobei die Krankheitsaktivität der RA im Rahmen der Schwangerschaft meist eine Besserung zeigt (33).

### **1.1.2 Juvenile idiopathische Arthritis**

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist ein Überbegriff für eine Gruppe rheumatischer Gelenk-Erkrankungen mit Beginn im Kindesalter. Definitionsgemäß beginnt die Erkrankung vor dem 16. Lebensjahr und die Arthritis hält für länger als 6 Wochen an (34). Studien in Industrienationen haben gezeigt, dass die Prävalenz zwischen 16-50 Fällen pro 100.000 liegt, wie in dem Paper von Ravelli und Martini 2007 postuliert (34). Die Subtypen umfassen die oligoartikuläre JIA, die seropositive und seronegative JIA, die Enthesitis

assoziierte JIA, die systemische Arthritis, die juvenile Psoriasis-Arthritis und die undifferenzierte JIA. Weibliche Personen sind häufiger betroffen als männliche, wobei das Geschlechterverhältnis bei der Systemischen Arthritis etwa gleich ist. Bei der Enthesitis assoziierten JIA überwiegt jedoch das männliche Geschlecht (34). Der JIA liegt eine starke genetische Komponente zugrunde (35). Die Hyperplasie der Synovia mit Pannusbildung ist ähnlich der der Rheumatoiden Arthritis (34).

**Tabelle 2: Klassifikationskriterien der JIA nach den Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (36)**

Kategorie+Definition:	Merkmale
<b>Systemische Arthritis [juvener M. Still]:</b> Arthritis in $\geq 1$ Gelenk plus ein mind. $\geq 2$ bestehendes Fieber und zusätzlich eines der folgenden Merkmale:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erythematöser Ausschlag</li> <li>2. Hepatomegalie/Splenomegalie</li> <li>3. Generalisierte Lymphadenopathie</li> <li>4. Serositis</li> </ol>
<b>Oligoarthritis:</b> 1-4 Gelenke sind während der ersten 6 Monate der Erkrankung betroffen	
<b>Seropos./ seroneg. Polyarthritis:</b> $\geq 5$ Gelenke, symmetrisch, während der ersten 6 Monate sind betroffen	Seropositiv: Vorliegen der RF oder Anti-CCP-Ak  Seronegativ: Fehlen des RF oder der Anti-CCP-Ak
<b>Psoriasis-Arthritis:</b> Gleichzeitiges Vorliegen von Arthritis und Psoriasis oder mindestens 2 der folgenden Merkmale:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Daktylitis</li> <li>2. Tüpfelnägel</li> <li>3. Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades</li> </ol>
<b>Enthesitis assoziierte Arthritis:</b> Gleichzeitiges Vorliegen von Arthritis und Enthesitis oder Arthritis oder Enthesitis und mindestens 2 der folgenden Merkmale:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Vorhandensein oder in der Vergangenheit bestehende Schmerzen des Iliosakralgelenks oder entzündliche lumbosakrale Schmerzen</li> <li>2. Das Vorhandensein von HLA-B27</li> <li>3. Beginn der Arthritis bei Männern in einem Alter von <math>&gt;6</math> Jahren</li> <li>4. Akute anteriore Uveitis</li> <li>5. In der Vergangenheit eine ankylosierende Spondylitis, Enthesitis assoziierte Arthritis, Sakroiliitis mit CED, Reaktive Arthritis oder akute anteriore Uveitis in einem Verwandten ersten Grades</li> </ol>
<b>Undifferenzierte Arthritis:</b>	

Am häufigsten betrifft die Oligoarthritis das Kniegelenk. Eine extraartikuläre Manifestation ist die Iridozyklitis, die etwa 30% der Patienten betrifft. Die Enthesitis assoziierte JIA hat ihren Altersgipfel bei sechs Jahren. Charakteristisch ist ein Vorliegen von Enthesitis und Arthritis (34). Eine Entese beschreibt den Ansatz von Bändern an Knochen (37). Eine Entzündung der Entese wird als Enthesitis bezeichnet (38). Die Arthritis beschreibt eine Entzündung der Gelenke und benachbarter Strukturen (39). Von der Enthesitis sind vor allem die Achillessehne und die Plantarfaszie betroffen, während die Arthritis hauptsächlich die untere Extremität befällt (34).

Auch Kinder von Frauen mit JIA haben ein erhöhtes Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen im Vergleich zur Normalbevölkerung (11, 22, 40, 41).

### **1.1.3 Spondyloarthritis**

Die Spondyloarthritis (SpA) umfasst eine Gruppe entzündlicher Erkrankungen des Erwachsenen, die die Wirbelsäule und Gelenke betrifft (42). Zu dieser Gruppe gehören die Reaktive Arthritis, die Ankylosierende Spondylitis, die Psoriasisarthritis, die Enteropathische Arthritis und die undifferenzierte Spondylarthritis (43). Typisch ist eine Assoziation zum Humanen-Leukozyten-Antigen (HLA)-B27 (42). Wie in einer Studie zur Epidemiologie der SpA aus dem Jahr 2012 festgestellt werden konnte, variiert die Prävalenz in der Bevölkerung abhängig von Land zwischen 0,01-2,5% (43). Neuere Studien zeigen, dass Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind (44). Die Krankheit beginnt in der Regel vor dem 45. Lebensjahr (42). Es besteht eine genetische Assoziation, wobei den größten Risikofaktor das HLA-B27 darstellt (45). Bakterielle Infektionen können als Trigger der Erkrankung wirken (45-47). Die SpA lässt sich in die axiale SpA einteilen, die vornehmlich die Wirbelsäule betrifft und die periphere SpA. Charakteristisch für die periphere SpA ist eine Asymmetrie, ein oligoartikulärer Gelenkbefall und ein hauptsächlichlicher Befall der

unteren Extremität. Typisch für die SpA sind des weiteren Enthesitis, Daktylitis, Uveitis, Psoriasis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (42).

The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Kriterien zur Klassifikation einer axialen SpA:

**Tabelle 3: ASAS-Kriterien zur Klassifikation einer axialen SpA (48) (modifiziert)**

Sakroiliitis in der Bildgebung plus $\geq 1$ SpA Merkmal	oder	HLA-B27 plus $\geq 2$ SpA Merkmale
<p><b>Merkmale der SpA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entzündlicher Rückenschmerz</li> <li>• Arthritis</li> <li>• Enthesitis</li> <li>• Uveitis</li> <li>• Daktylitis</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Morbus Crohn/ Colitis Ulcerosa</li> <li>• Ansprechen auf NSAR</li> <li>• Pos. Familienanamnese für SpA</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Erhöhtes CRP</li> </ul>		<p><b>Sakroiliitis in der Bildgebung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive (akute) Entzündung im MRT-Bild, die stark auf einer SpA assoziierte Sakroiliitis hindeutet</li> <li>• Definitive Sakroiliitis im Röntgenbild gemäß der New York Kriterien</li> </ul>

ASAS-Kriterien zur Klassifikation einer peripheren SpA:

**Tabelle 4: ASAS-Kriterien zur Klassifikation einer peripheren SpA (49)**

Arthritis <b>oder</b> Enthesitis <b>oder</b> Daktylitis		
Plus $\geq 1$ der folgenden:	oder	Plus $\geq 2$ der folgenden:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoriasis</li> <li>• Chronisch entzündliche Darmerkrankung</li> <li>• vorausgegangene Infektion</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Uveitis</li> <li>• Sakroiliitis in der Bildgebung</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthritis</li> <li>• Enthesitis</li> <li>• Daktylitis</li> <li>• Entzündlicher Rückenschmerz in der Vergangenheit</li> <li>• Positive Familienanamnese für SpA</li> </ul>

Auch Kinder von Frauen mit Spondyloarthritis haben entsprechend der Literatur einen ungünstigeren Schwangerschaftsausgang als Frauen ohne diese Grunderkrankung (12, 21, 50, 51).

## 1.2 Kollagenosen

### 1.2.1 *Lupus erythematoses*

Der Lupus erythematoses (LE) lässt sich in den kutanen (52) und den systemischen Lupus erythematoses (SLE) (53) einteilen. Im Folgenden wird der Schwerpunkt auf den SLE gelegt.

Der SLE ist eine multisystemische Autoimmunerkrankung, deren klinische Präsentation sehr vielfältig sein kann. Frauen sind etwa neun Mal so häufig betroffen wie Männer. Ihr Erkrankungsgipfel liegt zwischen den späten Teenagerjahren bis in die frühen vierziger Jahre (53). Die Prävalenz des SLE schwankt stark und ist Länder und Ethnien abhängig. Dunkelhäutige ethnische Gruppen weisen die höchste Inzidenz und Prävalenz auf, während sie in der weißen Bevölkerung am niedrigsten ist (54). In einer Studie der Betriebskrankenkassen konnte in Deutschland eine Prävalenz von 55,8 pro 100.000 Einwohnern für das Jahr 2014 ermittelt werden. Die Inzidenzrate ist dabei in den letzten fünf Jahren vor 2014 angestiegen (55). Die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind noch nicht vollständig geklärt (53). Es gibt Hinweise auf eine genetische Komponente, Hinweise auf eine Beeinflussung durch Umweltfaktoren, wie Sonnenlicht, Zigarettenrauchen oder beispielweise Infektionen (56) und es wird eine Störung in der Beseitigung apoptotischer Zellen vermutet (57, 58). Eine zusätzliche Östrogenzufuhr von außen, wie zum Beispiel durch die Antibabypille, kann die Krankheitsaktivität verstärken oder das Risiko einen SLE zu bekommen erhöhen (53). Nach den European League Against Rheumatism- (EULAR)-Klassifikationskriterien von 2019 ist ein vorhandener Antinukleäre Antikörper- (ANA)-Titer Voraussetzung, um einen SLE diagnostizieren zu können (59).

**Table 5: 2019 EULAR-Klassifikationskriterien des SLE (59)**

Obligatorisches Aufnahmekriterium: ANA-Titer $\geq$ 1:80	
Klinische Kriterien plus Punktzahl	Immunologische Kriterien plus Punktzahl

<b>Systemisch</b>			<b>Antiphospholipid-</b>	
Fieber	2		<b>Ak</b>	
<b>Hämatologisch</b>			Anticardiolipin-Ak	2
Leukopenie	3		ODER	
Thrombozytopenie	4		Anti-β2GP1-Ak	ODER
Autoimmunhämolyse	4		Lupus Antikoagulans	
<b>Neuropsychiatrisch</b>			<b>Komplementproteine</b>	
Delir	2		Niedriges C3	ODER 3
Psychose	3		C4	
Krampfanfälle	5		Niedriges C3 UND C4	4
<b>Mukokutan</b>			<b>SLE-spezifische</b>	
Nichtvernarbende	2		<b>Antikörper</b>	
Alopezie			Anti-dsDNA-Ak	ODER 6
Orale Ulzera	2		Anti-Smith-Ak	
Subakut kutaner	4			
ODER diskoider				
Lupus				
Akuter kutaner Lupus	6			
<b>Serös</b>				
Pleura- oder	5			
Perikarderguss				
Akute Perikarditis	6			
<b>Muskuloskelettal</b>				
Gelenkbeteiligung	6			
<b>Renal</b>				
Proteinurie	4			
>0,5g/24h				
Biopsie Klasse II/V	8			
Lupus Nephritis				
Biopsie Klasse III/IV	10			
Lupus Nephritis				

Innerhalb einer Kategorie wird nur das Kriterium mit den meisten Punkten mit in den Endscore berechnet. Ein SLE kann diagnostiziert werden, wenn 10 oder mehr Punkte erreicht wurden und das Aufnahmekriterium zutrifft (59).

Für Kinder von Frauen mit SLE zeigen Studiendaten einen ungünstigeren Schwangerschaftsausgang als Frauen ohne diese Grunderkrankung (7, 13, 60-62).

Für das Neugeborene besteht zudem das Risiko eines neonatalen Lupus Syndroms (60). Es wird durch maternale Ro(SSA)- und La(SSB)-Antikörper ausgelöst (63). Mütterliche Anti-Ro (SSA) und Anti-La(SSB)-Antikörper können über die Plazenta auf das Kind übertragen werden (64). Ro(SSA)- und La(SSB)-Antikörper treten sowohl beim SLE (59), als auch beim Sjögren Syndrom (SS) auf (65). Eine der schwerwiegendsten Komplikationen des neonatalen Lupus Syndroms ist der kongenitale Herzblock (CHB) (66, 67). Auch eine Beteiligung der Leber ist möglich. Diese kann zum Beispiel zu Cholestase führen (68). Eine weitere Manifestation des neonatalen Lupus Syndroms sind Läsionen der Haut (69) oder Blutbildveränderungen (Zytopenien) (70).

### **1.2.2 Sjögren Syndrom**

Das Primäre Sjögren Syndrom (pSS) ist eine systemische Autoimmunkrankheit. Als sekundäres SS bezeichnet man das Auftreten in Begleitung einer anderen Autoimmunkrankheit wie RA oder SLE (65). Als Exokrinopathie wird eine Erkrankung der exokrinen Drüsen bezeichnet (65), die beim SS autoimmun bedingt ist, weshalb das SS auch als autoimmune Exokrinopathie bezeichnet wird (71). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 konnte eine Prävalenz des pSS von 60,82 pro 100.000 Einwohner der Gesamtbevölkerung feststellen (72). Der erste Erkrankungsgipfel des pSS liegt zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr und der zweite Gipfel in den Mittfünfzigern (65). Frauen sind etwa neun Mal häufiger betroffen als Männer (73). Typische klinische Zeichen sind eine Keratokonjunktivitis sicca, ein trockener Mund und das Vorhandensein von ANAs und Ro(SSA)- La(SSB)-Antikörpern (65). Es konnte gezeigt werden, dass Ro und La antigenetisch identisch zu SSA und SSB sind, daher die Bezeichnungen Ro/SSA beziehungsweise La/SSB (74). Die Pathogenese des pSS ist noch nicht vollständig geklärt. Es besteht die Vermutung, dass eine Inflammation im Körper durch Umweltfaktoren hervorgerufen wird. Bei Personen mit genetischer Prädisposition, kann dadurch das Krankheitsbild des pSS entstehen (65).



**Tabelle 6: 2016 EULAR Klassifikationskriterien des pSS (75)**

Kriterium	Score
Lymphozytäre Sialadenitis	3
Ro-/SSA-Antikörper	3
≥5 Punkte im Ocular staining score (≥4 Punkte im van-Bijsterveld-Score)	1
Pathologischer Schirmer Test (≤5mm in 5min)	1
Unstimulierter Gesamtspeichelfluss ≤0,1/min	1

Obige Klassifikationskriterien lassen sich auf Patienten anwenden, die mindestens ein Symptom trockener Augen oder eines trockenen Mundes aufweisen (75). Dieses liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Fragen bejaht werden kann:

**Tabelle 7: 2016 EULAR-Einschlusskriterien zur Diagnostik eines pSS (75)**

1) Hatten Sie täglich, anhaltend trockene Augen für länger als 3 Monate?
2) Haben Sie ein wiederkehrendes Gefühl von Sand oder Steinchen in den Augen?
3) Benutzen Sie Augentropfen mehr als 3 Mal pro Tag?
4) Hatten Sie das Gefühl eines trockenen Mundes für länger als 3 Monate?
5) Trinken Sie häufig Flüssigkeiten um trockene Nahrung schlucken zu können?

Ein pSS kann diagnostiziert werden, wenn die Einschlusskriterien erfüllt werden und ein Score ≥4 erreicht wird (75).

Bei Anti-Ro(SSA) und oder Anti-La(SSB)-Antikörper positiven Müttern, besteht für das Neugeborene ein Risiko einen neonatalen Lupus inklusive kongenitalen Herzblock (CHB) zu entwickeln (64). Hierfür liegt das Risiko zwischen 1-2% (70, 76, 77).

### **1.2.3 Systemische Sklerose**

Die Systemische Sklerose (SSc) ist eine Autoimmunerkrankung der Gefäße und des Bindegewebes, die mit Fibrose einhergeht und verschiedene Organsysteme wie die Haut, die Lungen, das Herz, die Nieren und den Gastrointestinaltrakt betreffen kann (78). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 konnte eine Prävalenz der SSc von etwa 7-34 Personen pro 100.000 in Europa feststellen und im Vergleich dazu eine etwas höhere Prävalenz von etwa 14-44 in Nordamerika

(79). Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (80). Eine Studie aus dem Jahr 2011 in Norditalien konnte ein Geschlechterverhältnis von 9,7:1, weiblich zu männlich feststellen (81). Auch eine Studie aus dem Jahr 2021 in Großbritannien konnte zeigen, dass Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer: die Inzidenz lag bei den Frauen etwa fünf Mal höher als bei den Männern (82). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 30 und 50 Jahren (83). Es konnten verschiedene Mechanismen gefunden werden, die in der Entstehung der SSc eine Rolle spielen (84). Zum einen eine Fehlfunktion der Fibroblasten, die zu einer gesteigerten Ablagerung extrazellulärer Matrix führt, eine Störung der Gefäßfunktion, die zu einer Sauerstoffminderversorgung des Gewebes führt und eine Immunreaktion durch veränderte T- und B-Lymphozyten, die eine Produktion von Autoantikörpern bewirkt (84). Die klinische Symptomatik unterscheidet sich von Patient zu Patient, wobei der Großteil eine Verdickung der Haut und eine Beteiligung innerer Organe aufweist (84, 85). Die SSc kann in die Untergruppen limitiert kutane SSc (lcSSc), diffuse kutane SSc (dcSSc) und SSc ohne Hautbeteiligung aufgeteilt werden (84, 85). Die lcSSc zeichnet sich durch distale Hautfibrosen, Sklerodaktylie und Teleangiektasien aus, während die dSSc durch proximale Hautfibrosen, die Oberarme, -schenkel und Stamm betreffen, charakterisiert ist (86). Typisch sind Antikörper gegen die Topoisomerase I (Scl70-Antikörper), Anti-Centromere-AK (ACA) und AK gegen RNA(Ribonukleinsäure)-Polymerase III (78, 85).

**Table 8: 2013 EULAR-Klassifikationskriterien der SSc (85)**

Hauptkriterium	Nebenkriterium	Score
Verdickung der Haut beider Hände, die bis zu den Metacarpalgelenken reicht	-	9
Verdickung der Haut der Finger	Geschwollene Finger Sklerodaktylie der Finger <i>(nur das Kriterium mit dem höchsten Score wird gewertet)</i>	2 4
Läsionen der Fingerspitzen	Ulzera der Fingerspitzen Grübchenförmige Narben an den Fingerspitzen <i>(nur das Kriterium mit dem höchsten Score wird gewertet)</i>	2 3
Teleangiektasien	-	2

Auffällige Kapillaren der Nagelfalz	-	2
Pulmonale Hypertension und/oder eine interstitielle Lungenerkrankung	Pulmonale Hypertension Interstitielle Lungenerkrankung ( <i>der maximale Score ist 2</i> )	2
Raynaud Syndrom	-	3
SSc-typische Antikörper	ACA Antitopoisomerase 1-Ak Anti-RNA-(Ribonukleinsäure)- Polymerase 3-Ak ( <i>der maximale Score ist 3</i> )	3

---

Patienten, die einen Score  $\geq 9$  erreichen, können mit einer SSc diagnostiziert werden (85).

Auch Kinder von Frauen mit SSc haben in der Literatur einen ungünstigeren Schwangerschaftsausgang als Frauen ohne Erkrankung (6, 14, 87).

#### **1.2.4 Sharp-Syndrom**

Das Sharp-Syndrom ist ein Synonym für Mixed connective tissue disease (MCTD). Der Name leitet sich von seinem Erstbeschreiber Gordon C. Sharp ab, der das Krankheitsbild 1972 zum ersten Mal in einer wissenschaftlichen Arbeit diskutierte (88). MCTD ist eine systemische Autoimmunkrankheit mit Symptomen mindestens zweier anderer systemischen Autoimmunkrankheiten, wie SLE, SSc, Polymyositis oder Dermatomyositis und RA. Auszeichnend für die Krankheit ist das Vorhandensein von U1snRNP-Ak (U1 small nuclear ribonucleoprotein autoantigen) (89). Seit der Erstbeschreibung der Krankheit ist es immer wieder ein Thema, ob die Krankheit als eigenständiges Krankheitsbild angesehen werden kann, oder eher eine Überlappung anderer Kollagenosen ist (89). Es liegen wenige verlässliche Daten zur Prävalenz vor (90). In einer Studie zur Prävalenz von MCTD in Norwegen aus dem Jahr 2011 konnte eine Prävalenz von 3,8 pro 100 000 erwachsenen Einwohnern festgestellt werden. Frauen sind etwa drei Mal so häufig betroffen wie Männer. Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose liegt bei etwa 38 Jahren (91).

**Tabelle 9: Klinische Symptome des Sharp-Syndroms nach Sharp (88)**

- 
- Arthritis/Arthralgien
-

- 
- Geschwollene Hände
  - Raynaud Phänomen
  - Auffällige Motilität des Ösophagus
  - Myositis
  - Lymphadenopathie
  - Fieber
  - Hepatomegalie
  - Serositis
  - Splenomegalie
  - Erkrankung der Niere
  - Anämie
  - Leukopenie
  - Hypergammaglobulinämie
- 

Klassifikationskriterien liegen nicht vor.

In einer Multizenterstudie aus dem Jahr 2019 wurde der Ausgang von Schwangerschaften bei Frauen mit MCTD untersucht. Für das Kind konnte ein erhöhtes Risiko für Komplikationen festgestellt werden. Es wurde ein Fall eines kongenitalen AV-Blockes gefunden, trotz negativer anti-La(SSB)- und anti-Ro(SSA)-Ak der Mutter. Diese war positiv für U1snRNP-Ak (92).

### **1.2.5 Antiphospholipid-Syndrom**

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) präsentiert sich vornehmlich in einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse, sowohl arteriell, als auch venös und einer erhöhten Komplikationsrate während der Schwangerschaft. Das APS ist einer der häufigsten Gründe für Hyperkoagulabilität (93). Nach den Klassifikationskriterien aus dem Jahr 2006 müssen mindestens ein klinisches Symptom und eines der Laborkriterien vorliegen. Dabei müssen die gemessenen Laborkriterien mindestens zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen nachgewiesen werden (94).

**Tabelle 10: 2006 Internationales Konsensusstatement zu den Klassifikationskriterien des APS (94)**

<b>Klinische Kriterien</b>	<b>Laborparameter</b>
Vaskuläre Thrombosen: arteriell, venös oder der kleinen Gefäße	Lupusantikoagulans Anticardiolipin-AK
Erhöhte Schwangerschaftsmorbidität:	Anti-β2-Glykoprotein-I-Ak

- 
- $\geq 1$  unerklärlicher Tod des Fetus vor der 10. Gestationswoche eines morphologisch unauffälligen Feten
  - $\geq 1$  Frühgeburt vor der 34. Gestationswoche eines morphologisch unauffälligen Feten aufgrund von Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz
  - $\geq 3$  unerklärte Spontanaborte vor der 10. Gestationswoche bei mütterlichen anatomischen oder hormonellen Auffälligkeiten
- 

Es müssen mindestens ein klinisches Symptom und ein Laborkriterium vorliegen (94).

Duarte-Garcia et al. postulieren in einer populationsbasierten Studie aus dem Jahr 2019 zur Epidemiologie des APS, dass die Prävalenz bei 50 pro 100.000 Einwohnern liegt (95). Frauen sind etwa fünf Mal so häufig betroffen wie Männer (96). Patienten mit APS besitzen Antikörper, die an verschiedene Plasmaproteine binden, darunter das  $\beta 2$ -Glykoprotein-I und das Cardiolipin (97). Häufige klinische Erscheinungsbilder sind eine tiefe Beinvenenthrombose, Thrombozytopenie, Livedo reticularis, Schlaganfall, Thrombophlebitis, Lungenembolie, Fehlgeburt, transiente ischämische Attacke und hämolytische Anämie (96).

Bei Kindern von Müttern mit APS konnte eine erhöhte Rate an Komplikationen festgestellt werden (15). Risikofaktor für Komplikationen in der Schwangerschaft bei Frauen mit APS ist das zusätzliche Vorliegen von SLE oder einer anderen Autoimmunkrankheit, eine in der Vergangenheit stattgehabte Thrombose und Schwangerschaftsmorbidität in der Vergangenheit und eine dreifache Antiphospholipid Positivität, d.h.: das gleichzeitige Vorliegen eines Lupusantikoagulans, von Anticardiolipin- und von Anti- $\beta 2$ -Glykoprotein-I-Ak (98).

### **1.2.6 Idiopathische autoimmunvermittelte Myopathien (IMM)**

Die Dermato- (DM) und Polymyositis (PM) gehören zu den inflammatorischen Myopathien zu der neben der DM und PM auch die Einschlusskörpermyositis gehört (99). Furst et al. konnten in einer Studie zur Prävalenz in den USA

feststellen, dass die Prävalenz der PM 2008 pro 100.000 Einwohnern 9,7 und die der DM 5,9 beträgt (100). Frauen sind häufiger betroffen als Männer und dabei vor allem Personen über 50 Jahren (101). Seit 2017 gibt es zur Hilfe der Klassifikation Empfehlungen der EULAR (102).

**Tabelle 11: 2017 EULAR-Klassifikationskriterien für IIM (102)**

Kriterium	Ohne Muskelbiopsie Punktzahl	Mit Muskelbiopsie Punktzahl
<b>Alter bei Krankheitsbeginn</b>		
≥18 und <40 Jahren	1,3	1,5
≥40 Jahren	2,1	2,2
<b>Muskelschwäche</b>		
Objektiv symmetrische Schwäche der proximalen oberen Extremität, normalerweise progressiv	0,7	0,7
Objektiv symmetrische Muskelschwäche der proximalen unteren Extremität, normalerweise progressiv	0,8	0,5
Die Flexoren der Nackenmuskulatur sind schwächer als die Extensoren	1,9	1,6
In den Beinen ist die proximale Muskulatur schwächer als die distale	0,9	1,2
<b>Hautmanifestationen</b>		
Heliotropes Exanthem	3,1	3,2
Gottronsche Papeln	2,1	2,7
Gottronsches Zeichen	3,3	3,7
<b>Andere klinische Manifestationen</b>		
Dysphagie oder ösophageale Dysmotilität	0,7	0,6
<b>Laborparameter</b>		
Anti-Jo-1-Ak	3,9	3,8

Erhöhte Level der Serumkreatinkinase ODER der Laktatdehydrogenase (LDH) ODER der Aspartataminotransferase (ALT)	1,3	1,4
---	-----	-----

---

**Muskelbiopsie**

Infiltration des Endomysiums mit mononukleären Zellen, die jedoch nicht in die Myofibrillen eindringen	-	1,7
Perivaskuläre Infiltration mit mononukleären Zellen und/oder Infiltration der Perimysiums	-	1,2
Perifaszikuläre Atrophie	-	1,9
Farblich umrandete Vakuolen bei Färbung des mikroskopischen Schnittes	-	3,1

---

Der Score kann anhand einer Formel in die Wahrscheinlichkeit, an einer IIM erkrankt zu sein, überführt werden:

- Wahrscheinlichkeit einer IIM mit Biopsie:  $1/(1+\text{exponentiell}(5,33\text{-score}))$
- Wahrscheinlichkeit einer IIM ohne Biopsie:  $1/(1+\text{exponentiell}(6,49\text{-score}))$

Ein Patient kann nach den EULAR-Kriterien mit einer IMM ab einer Wahrscheinlichkeit von 55% diagnostiziert werden (entspricht einem Score von  $\geq 5,5$  ohne Biopsie und  $\geq 6,7$  mit Biopsie) (102).

Der DM und PM gemein ist eine proximale und häufig symmetrische Muskelschwäche. Die okuläre- und Gesichtsmuskulatur bleiben in der Regel unbetroffen. Dahingegen sind die Nacken- und die pharyngeale Muskulatur häufig betroffen, was zu Schluckbeschwerden führen kann (101). Auch die Atemmuskulatur kann in fortgeschrittenen Fällen betroffen sein. Typisch für die DM sind Manifestationen der Haut wie das Heliotrope Exanthem und Gottronsche Papeln (101). Neben der Muskulatur kann auch das Herz betroffen sein, so kann eine Herzinsuffizienz, eine verminderte Ejektionsleistung, eine Myokarditis oder Dilatation der Ventrikel vorliegen. In der Lunge kann es zu einer Fibrose und Pneumonitis kommen (103). Die DM ist mit einem gesteigerten Vorkommen an Tumorerkrankungen assoziiert (104).

Auch Kinder von Frauen mit IIM haben in der Literatur einen ungünstigeren Schwangerschaftsausgang als Frauen ohne Erkrankung (5, 105).

### **1.2.7 Undifferenzierte Kollagenosen**

Unter den Begriff undifferenzierte Kollagenosen fallen Krankheitsbilder, die anhand der Klassifikationskriterien keiner anderen Kollagenose zugeordnet werden können (106).

## **1.3 Vaskulitiden**

### **1.3.1 Riesenzellerteriitis**

Die Riesenzellerteriitis (RZA) gibt es nicht im gebärfähigen Alter, der Erkrankungsbeginn liegt in der Regel bei über 50 Jahren (107).

### **1.3.2 Takayasu-Arteriitis**

Die Takayasu-Arteriitis (TA) ist eine Großgefäßvaskulitis, die vor allem die Aorta und deren große Abgänge betrifft. Bei Krankheitsbeginn sind die Patienten jünger als 50 Jahre (107). Die Inzidenz in Deutschland zwischen den Jahren 1998-2002 lag zwischen 0,4-1 pro 100.000 Einwohnern. Dabei waren Frauen häufiger betroffen als Männer (108). Laut einem Update aus dem Jahr 2017 schwankt das Verhältnis Frauen zu Männern je nach Studie zwischen 5-12:1 (109). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt etwa 25 Jahre (110). Die Zellen der Media und Adventitia der Gefäße werden durch fibrotisches Gewebe ersetzt. Es besteht eine Infiltration der Gefäße mit Entzündungszellen (111).

**Tabelle 12: ACR-/EULAR Klassifikationskriterien der TA, 2022 (112)**

<b>Grundvoraussetzungen</b>	
Alter ≤60 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose	
Nachweis einer Vaskulitis in der Bildgebung	
<b>Klinische Kriterien</b>	<b>Punktzahl</b>
Weibliches Geschlecht	1
Angina oder ischämischer Herzschmerz	2
Claudicatio der Arme oder Beine	2
Strömungsgeräusch über Gefäßen	2
Reduzierter Puls an den oberen Extremitäten	2



Auffälligkeiten der A. carotis (Reduktion oder Abwesenheit des Pulses oder Druckschmerzhaftigkeit)	2
Seitendifferenz des systolischen Blutdrucks an den Armen $\geq 20$ mmHg	1
<b>Bildgebung</b>	
Anzahl der betroffenen arteriellen Bereiche (insgesamt 9 Bereiche: thorakale Aorta, abdominelle Aorta, A. mesenterica, li./re. A. carotis, li./re. A. subclavia, li./re. A. renalis)	
1 Bereich	1
2 Bereiche	2
$\geq 3$ Bereiche	3
Symmetrische Beteiligung der gepaarten Arterien	1
Beteiligung der abdominellen Aorta mit Beteiligung der A. renalis oder mesenterica	3

Es wird eine Punktzahl von  $\geq 5$  benötigt, um eine TA diagnostizieren zu können (112).

Auch für Kinder von Frauen mit TA lässt sich in der Literatur ein ungünstigerer Schwangerschaftsausgang finden als für Frauen ohne Erkrankung (8, 16, 113).

### 1.3.3 ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Zu den ANCA (Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) gehören die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und die Mikroskopische Polyangiitis (MPA). Die AAV betreffen vor allem die kleinen Gefäße (107). Neben den ANCAs gibt es eine Assoziation zur Myeloperoxidase (MPO) oder Proteinase 3 (PR3) (107), die als Zielantigene für die ANCAs fungieren (114). Die Immunogenese der ANCAs ist nicht vollständig geklärt. Möglich wäre einer Triggerung durch Umweltfaktoren wie infektiöse Pathogene (115). Eine Studie aus dem Jahr 2002 konnte zwischen den Jahren 1998-1999 in Deutschland eine Inzidenz der AAV von 9,5 pro 1.000.000 Einwohnern pro Jahr feststellen. Personen über 50 Jahren waren dabei fünf Mal so häufig betroffen wie Personen unter 50 Jahren. Frauen und Männer waren gleich häufig betroffen (116).

**Tabelle 13: 2022 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für GPA (117)**

<b>Klinische Kriterien</b>	<b>Score</b>
Nasenbeteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krustenbildung, Verstopfung, Septumdefekt/-perforation	+3
Beteiligung des Knorpels (Entzündung des Ohren- oder Nasenknorpels, Heiserkeit oder Stridor, endobronchiale Beteiligung, Sattelnase)	+2
Schalleitungs- oder sensorineuraler Hörverlust	+1
<b>Laborparameter, Bildgebung, Biopsie</b>	
Nachweis von zytoplasmatischen antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (cANCA) oder Antiprotease 3 (Anti-PR3) Antikörpern	+5
Pulmonale Knoten, Infiltrate, Kavernen in der Bildgebung	+2
Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung, Riesenzellen in der Biopsie	+2
Entzündung, Konsolidierung, Erguss der paranasalen/nasalen Sinus, des Mastoids in der Bildgebung	+1
Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+1
Nachweis von perinukleären antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (pANCA) oder Antimyeloperoxidase (anti-MPO)-Antikörper	-1
Anzahl der Eosinophilen im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	-4

Ein Score  $\geq 5$  wird benötigt, um eine GPA diagnostizieren zu können (117).

**Tabelle 14: 2022 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für EGPA (118)**

<b>Klinische Kriterien</b>	<b>Score</b>
Obstruktive Atemwegserkrankung	+3
Nasenpolypen	+3
Motoneuritis multiplex	+1
<b>Laborparameter und Biopsie</b>	

Anzahl der Eosinophilen im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	+5
Extravaskuläre Eosinophilen prädominante Entzündung in der Biopsie	+2
Nachweis von cANCA's oder Anti-PR3-Ak	-3
Hämaturie	-1

Ein Score von  $\geq 6$  wird benötigt, um eine EGPA diagnostizieren zu können (118).

**Tabelle 15: 2022 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für MPA (119)**

Klinische Kriterien	Score
Nasenbeteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krustenbildung, Verstopfung, Septumdefekt/-perforation	-3
<b>Laborparameter, Bildgebung, Biopsie</b>	
Nachweis von pANCA's oder Anti-MPO-Ak	+6
Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung in der Thoraxbildgebung	+3
Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+3
Nachweis von cANCA's oder Anti-PR3-Ak	-1
Anzahl der Eosinophilen im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	-4

Ein Score von  $\geq 5$  wird benötigt, um eine MPA diagnostizieren zu können (119).

Frauen mit AVV haben ein erhöhtes Abort- und Frühgeburtlichkeits-Risiko (120).

### 1.3.4 Kryoglobulämische Vaskulitis

Die Kryoglobulämische Vaskulitis (KV) gehört zu den Kleingefäßvaskulitiden und zeichnet sich durch eine Ablagerung von Komplexen aus Kryoglobulinen aus. Haut, Glomeruli und periphere Nerven sind dabei häufig betroffen (107). Folgende Tabelle zeigt die klinische Präsentation und Laborkriterien der KV, die zur Diagnostik herangezogen werden können:

**Tabelle 16: Klassifikationskriterien der KV nach De Vita et al., 2011 (121)**

Frage Kriterien (mindestens 2 der folgenden)
--

- 
- Hatten Sie eine oder mehr Episoden kleiner roter Punkte auf der Haut, vor allem die untere Extremität betreffend?
  - Hatten Sie jemals rote Punkte an den unteren Extremitäten, die einen braunen Fleck nach Verschwinden übrig gelassen haben?
  - Wurde bei Ihnen jemals eine virale Hepatitis festgestellt?
- 

**Klinische Kriterien** (mindestens 3 der folgenden)

---

- Müdigkeit
  - Fieber niedriger Temperatur (37-37,9°C, >10d, keine Ursache)
  - Fieber (>38°C, keine Ursache)
  - Fibromyalgie
  - Arthralgien
  - Arthritis
  - Purpura
  - Hautulzera
  - Nekrotisierende Vaskulitis
  - Hyperviskositätssyndrom
  - Raynaudphänomen
  - Periphere Neuropathie
  - Beteiligung der Hirnnerven
  - ZNS-Vaskulitis
- 

**Labor Kriterien** (mindestens 2 der folgenden)

---

- Erniedrigtes C4 im Serum
  - Positiver RF
  - Erhöhtes Monoklonales Protein
- 

Kryoglobuline sind Immunglobuline, die sich bei kalten Temperaturen absetzen. Bei Wärme kann der Prozess wieder rückgängig gemacht werden (122). In Geweben, die kalten Temperaturen ausgesetzt sind, können sich die Kryoglobuline absetzen und eine Entzündung und Verengung der Gefäße hervorrufen (123).

Die Inzidenz und Pathogenese der KV sind weitestgehend unbekannt (124).

Frauen mit Kryoglobulämischer Vaskulitis ist es möglich einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf zu haben und ein gesundes Neugeborenes zur Welt zu bringen, wobei diese Beobachtungen auf Einzelfallberichten beruhen (125, 126). Es kann passieren, dass die Kryoglobuline transplazentar auf das Kind zu

übertragen werden, sodass dieses nach der Geburt eine kutane Manifestation der Erkrankung in Form von erythematösen Maculae zeigt (126).

### **1.3.5 Morbus Behçet**

Der Morbus Behçet kann Gefäße variabler Größe betreffen (107). Eine Auswertung des „Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behcet“ aus dem Jahr 2012 konnte eine Prävalenz von 0,9 pro 100.000 Einwohnern in Deutschland feststellen. Die Prävalenz allein unter der türkischstämmigen Bevölkerung lag dabei deutlich höher, als die der deutschstämmigen: 77,4 pro 100.000 Einwohnern im Vergleich zu 0,4 pro 100.000. Bei Betroffenen türkischer Herkunft sind die Männer im Vergleich zu Betroffenen deutscher Herkunft häufiger betroffen als Frauen. Das Verhältnis liegt bei 1,9:1. Auch im Gesamtkollektiv in Deutschland sind Männer häufiger betroffen, hier liegt das Verhältnis bei 1,4:1 (127). Die Prävalenz des Morbus Behçet ist in Ländern, die an der Seidenstraße liegen, deutlich höher als in anderen Ländern (128). Eine Metaanalyse von de Menthon et al. konnte bei HLA-B51/HLA-B5 Trägern ein 5-6 Mal höheres Risiko an Morbus Behçet zu erkranken feststellen, als bei Personen ohne dieses HLA-Merkmal (129).

**Tabelle 17: 2013 Internationale Kriterien für Morbus Behçet (130)**

<b>Kriterium</b>	<b>Score</b>
Okuläre Läsionen	2
Genitale Aphthose	2
Orale Aphthose	2
Hautläsionen	1
Neurologische Beteiligung	1
Vaskuläre Beteiligung	1
Positiver Pathergie-Test (optional)	1

Ab einem Punktwert von  $\geq 4$  kann ein Morbus Behçet diagnostiziert werden (130).

Es konnte eine deutlich erhöhte Rate an Aborten und Kaiserschnitten bei Frauen mit Morbus Behçet festgestellt werden, als im Vergleich zu gesunden Kontrollen (131). Viele Schwangerschaften verlaufen aber auch unkompliziert (131-133).

## 1.4 Autoinflammatorische Erkrankungen

### 1.4.1 Familiäres Mittelmeerfieber

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine hereditäre autoinflammatorische Erkrankung und gehört zu den periodischen Fiebersyndromen (134). Das FMF ist autosomal-rezessiv vererbbar. Dabei tritt es beinahe ausschließlich bei Personen mit Herkunft aus dem östlichen Mittelmeerraum auf (135). Eine Studie aus dem Jahr 1998 konnte eine Prävalenz von 0,1% unter den Kindern in der türkischen Bevölkerung feststellen (136). Die Prävalenz in der stärkst betroffenen Region in der Türkei liegt bei 0,25% (134). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, mit einem Verhältnis von 1,2:1 (137). In zwei Dritteln der Fälle manifestiert sich das FMF in der ersten Lebensdekade und in 90% der Fälle in der zweiten Lebensdekade. Nur sehr selten beginnt die Krankheit nach einem Alter von vierzig Jahren (135). Zu den klinischen Symptomen gehören Attacken artige Fieberschübe mit Peritonitis, Pleuritis, Arthritis, Fieber, Myalgien und Erysipel ähnliche Erytheme (135, 137). Patienten mit FMF haben ein erhöhtes Risiko eine Amyloidose zu entwickeln (137). Eine Mutation im MEFV-Gen kann ursächlich für das FMF sein (138, 139).

Klassifikationskriterien bei Vorhandensein der MEFV-Genvariante:

**Tabelle 18: Eurofever/PRINTO-Klassifikationskriterien, 2019 (140)**

Nachweis einer gesicherten pathogenen Mutation im MEFV-Gen und mind. 1 der folgenden Kriterien:	ODER	Nachweis einer nicht bestätigten pathogenen Mutation im MEFV-Gen und mind. 2 der folgenden Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dauer der Episoden für 1-3 Tage</li><li>• Arthritis</li><li>• Brustschmerzen</li><li>• Bauchschmerzen</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Dauer der Episoden für 1-3 Tage</li><li>• Arthritis</li><li>• Brustschmerzen</li><li>• Bauchschmerzen</li></ul>

Klassifikationskriterien bei Fehlen der MEFV-Genvariante:

**Tabelle 19: Eurofever/PRINTO-Klassifikationskriterien, 2019 (140)**

Mindestens 6 der 9 Kriterien müssen zutreffen:
<b>Vorhandensein von:</b>

- 
- Herkunft aus dem östlichen Mittelmeerraum
  - Dauer der Episoden für 1-3 Tage
  - Arthritis
  - Brustschmerzen
  - Bauchschmerzen

**Fehlen von:**

- Stomatitis aphthosa (Mundfäule)
  - Urtikaria ähnelnder Ausschlag
  - Makulopapulöser Ausschlag
  - Schmerzhaftes Lymphknoten
- 

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2021 konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen mit FMF und der gesunden Kontrollgruppe bezüglich der Abortrate, kongenitalen Fehlbildungen oder der Rate an Kaiserschnitten feststellen (141). Eine andere retrospektive Studie aus dem Jahr 2013 konnte in der Gruppe der Patientinnen mit FMF im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ein erhöhtes Risiko für einen Kaiserschnitt und Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht feststellen (142). Eine Studie aus dem Jahr 2008 fand eine signifikante Assoziation von schwangeren Patientinnen mit FMF zu Frühgeburten und wiederkehrenden Aborten im Rahmen der Schwangerschaftskomplikationen (143).

#### **1.4.2 Adult onset Still's Disease**

Das adulte Still's Syndrom (AOSD) ist eine systemische Autoimmunerkrankung (144). Ein Review aus dem Jahr 2018 konnte eine Prävalenz des AOSDs von 1-34 pro 1.000.000 Einwohnern feststellen. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Es gibt einen bimodalen Alterspeak bei 15-25 Jahren und bei 36 bis 46 Jahren (144). Das AOSD hat eine komplexe Pathogenese, an der das angeborene und erworbene Immunsystem eine Rolle spielen, die Genetik und mögliche Triggerfaktoren (144). Es gibt eine Assoziation zu Genen aus der HLA-Familie (145). Viren (146), als auch Bakterien (147) können als Trigger fungieren. Häufig findet sich ein Hautausschlag mit lachsfarbener Makulae oder makulären Papeln (145). Typisch ist ein Fieber mit hohen Fieberspitzen, wobei Temperaturen von  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  möglich sind (145). Die Fieberspitzen treten

typischerweise ein- bis zweimal täglich auf. Dabei wird die höchste Temperatur in der Regel abends erreicht (148).

**Tabelle 20: Yamaguchi-Klassifikationskriterien, 1992 (149)**

Major-Kriterien	Fieber >39°C, ≥ 1Woche andauernd Arthralgien oder Arthritis, ≥ 2 Wochen andauernd Typischer Ausschlag Leukozytose >10000/mm mit >80% polymorphkerniger Zellen
Minor-Kriterien	Halsschmerzen neulich aufgetretene Lymphadenopathie Hepato-/ Splenomegalie abnormale Leberwerte kein Nachweis von Rheumafaktoren oder ANAs
Ausschlusskriterien	Infektion Malignom andere rheumatische Erkrankung

Ein Review aus dem Jahr 2021 analysierte 30 Berichte über AOSD während der Schwangerschaft. Eine der Hauptkomplikationen ist Frühgeburt. Dabei ist die Prognose des werdenden Kindes einer schwangeren Frau mit AOSD gut (17).

## 1.5 Andere immunologische Erkrankungen

### 1.5.1 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine systemische granulomatöse Erkrankung, die vor allem die Lunge und das lymphatische System betrifft. Typisch ist eine bilaterale hiläre Lymphadenopathie, eine pulmonale Infiltration und okuläre Läsionen, sowie Hautläsionen (150). Wie häufig die Sarkoidose unter der Bevölkerung auftritt ist stark von der Region abhängig (151). Die Prävalenz reicht beispielweise von 1,3-3,4 Fällen pro 100.000 Einwohnern in Südkorea (152) bis 160 Fällen pro 100.000 Einwohnern in Schweden (153). In der dunkelhäutigen Bevölkerung ist die Inzidenz zwei bis zehn Mal höher als in der hellhäutigen Bevölkerung derselben Region. In südlichen Ländern sind Frauen in Zweidritteln der Fälle betroffen, wohingegen das Geschlechterverhältnis in nördlichen Ländern ausgeglichen ist



(154). Der Altersgipfel bei Erkrankungsbeginn liegt für beide Geschlechter zwischen 25 und 35 Jahren. Bei Frauen gibt es einen flacheren zweiten Altersgipfel zwischen 45 und 65 Jahren (155). Für die Diagnose der Sarkoidose muss sich ein zur Sarkoidose passendes klinisches Bild ergeben, in der Histologie müssen sich nicht verkäsende Granulome finden lassen und andere mögliche Krankheiten müssen ausgeschlossen sein (150). Die Sarkoidose kann jedes Organ betreffen. Die Ausprägung der Erkrankung ist sehr variabel und kann von asymptomatisch bis lebensbedrohlich reichen. Dadurch ergibt sich, dass die Symptome der Sarkoidose je nach Organbefall und Ausprägungsgrad sehr variabel sind (156). Es gibt eine Sonderform der Sarkoidose, das Löfgren-Syndrom, das akut beginnt und sich durch eine bilaterale Lymphadenopathie, Arthritis und ein Erythema nodosum auszeichnet (157, 158).

***Tabelle 21: Häufigkeiten der Symptome einer Sarkoidose, modifiziert nach (156)***

häufig	Keine Symptome
	Husten
	Dyspnoe
	Keuchen
	Brustschmerzen
	Rote Augen
	Schmerzhafte Augen
	Lichtscheue
	Trockene Augen
	Glaskörpertrübungen
	Parese der Gesichtsnerven
	Verstopfung der Nase
	Nasenbluten
	Hämaturie
	Nierensteine
Arthritis	
Schwindel	
gelegentlich	Gesichtsfeldeinschränkungen
	Palpitationen
	Herzversagen
	Kopfschmerzen
	Schwitzen
	Tachykardie
	Übelkeit
Ausschlag	

	Bauchschmerzen
	Raue Stimme
	Schwäche
selten	Hämoptysen
	Erblindung
	Verlust des Farbsehens
	Hautläsionen
	Synkopen
	Plötzliches Versterben
	Meningismus
	Periphere Neuropathie
	Krampfanfälle
	Änderung des Bewusstseins
	Erbrechen
	Unwohlsein
	Fieber

Schwangere Frauen mit Sarkoidose haben ein erhöhtes Risiko für einen Kaiserschnitt und eine Frühgeburt (18, 159).

### **1.5.2 Common variable immunodeficiency**

Die Common variable immunodeficiency (CVID) ist die häufigste Erkrankung unter den primären Immunschwächen und zeichnet sich durch eine Hypogammaglobulinämie und eine abgeschwächte Produktion von Immunglobulinen aus (160). Die Prävalenz der CVID variiert abhängig von der geographischen Lage der Bevölkerung. Dabei ist die Prävalenz in Nordamerika am höchsten und in Afrika am niedrigsten (161). Genaue Prävalenzangaben sind schwierig zu finden, aber die Prävalenz wird je nach Region auf zwischen 1:15.000 bis 1:125.000 pro Einwohnern geschätzt (162). Der Altersgipfel für das Erstauftreten der Erkrankung liegt vor dem zehnten Lebensjahr. Dabei sind männliche Patienten eher von einem frühen Krankheitsbeginn betroffen (163). Eine andere Studie konnte eine bimodale Altersverteilung bei Erstauftreten der Krankheit feststellen, der erste Gipfel liegt im ersten Lebensjahrzehnt und der zweite Gipfel im dritten Lebensjahrzehnt (164). Insgesamt ist das Geschlechterverhältnis bei der CVID ungefähr gleich verteilt (163). Eine Studie aus dem Jahr 2018 konnte global einen leichten Überschuss an betroffenen

männlichen Personen feststellen (161). Akute, chronische und wiederkehrende Infektionen sind häufig bei der CVID. Häufig sind darunter Bronchitiden, Sinusitiden oder Otitiden. Typisch sind auch Autoimmunerkrankungen wie beispielweise eine autoimmune hämolytische Anämie oder eine idiopathische Thrombozytopenie. Auch eine Fehlfunktion der Leber oder Hepatitis sind möglich (164). Das Vorkommen von bösartigen Tumoren ist bei Patienten mit CVID erhöht (165), beispielweise das Non-Hodgkins Lymphom (164). Auch gibt es eine erhöhte Rate an gastrointestinalen Erkrankungen (164, 165). Häufig lassen sich bei Patienten auch granulomatöse Erkrankungen finden (165).

**Tabelle 22: Arbeitskriterien für die klinische Diagnose einer CVID, European Society for Immunodeficiencies, 2019 (166)**

---

**Mindestens** eines der folgenden Kriterien:

- Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen
- Autoimmune Manifestationen
- Granulomatöse Erkrankung
- Unerklärte polyklonale lymphoproliferative Erkrankung
- Ein betroffenes Familienmitglied mit Verminderung der Antikörperzahl

**UND:**

- Erniedrigung der IgG und IgA Level mit oder ohne Erniedrigung der IgM Level (mindestens zwei Mal gemessen; <2 Standardabweichungen unter dem Referenzwert der Bevölkerung gleichen Alters)

**UND** mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Schwaches Ansprechen auf Impfungen
- Erniedrigte Anzahl an „switched Memory“-B-Zellen (<70% des Anteils der Bevölkerung gleichen Alters)

**UND:**

- Ein alternativer Grund für die Hypogammaglobulinämie wurde ausgeschlossen
- 

An CVID erkrankte Schwangeren haben ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten oder Totgeburten. Bei Neugeborenen ist ein erhöhtes Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht beschrieben (19). Die Rate an Spontanaborten ist vergleichbar mit der der Normalbevölkerung (167).

## **1.6 Allgemeine Begrifflichkeiten im Rahmen der Schwangerschaft und Geburt**

### **1.6.1 Parität**

Parität bezeichnet die Anzahl der Geburten, die eine Frau nach der 20. Schwangerschaftswoche in der Eigenanamnese hat. Die Parität hat einen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen, die noch nie geboren haben (sog. Nullipara), ein erhöhtes Risiko für geburtshilfliche Komplikationen haben, als Frauen mit einer Geburt (1 Para). Para 2 und 3 haben ein ähnliches Risiko wie Frauen mit Para 1. Ab einer Parität von 4 erhöht sich das Risiko für geburtshilfliche Komplikationen wieder (168). Para beschreibt die Zahl der Geburten unabhängig von der Zahl der geborenen Kinder (z.B. bei Zwillings- oder beispielweise Drillingsgeburten) (245).

### **1.6.2 Geburtsmodus**

Als Spontangeburt wird eine vaginale Geburt bezeichnet, die ohne instrumentelle Unterstützung erfolgt.

Ein Kaiserschnitt wird in der Medizin als Sectio abgekürzt (voll Sectio Cesarea) und als primäre Sectio bezeichnet, wenn die Geburt noch nicht eingesetzt hat. Man spricht von einer sekundären Sectio, wenn die Geburt bereits begonnen hat (169). Indikationen zur primären Sectio können sein: Wunsch der werdenden Mutter, Zustand nach Sectio, Beckenendlage, Mehrlingsschwangerschaft, Placenta praevia oder Verhinderung der Übertragung einer Virusinfektion (169). Eine sekundäre Sectio geht meist mit einer Lebensbedrohung für Mutter und oder Kind einher. Dies können sein: eine drohende Uterusruptur, großflächige Plazentalösung, Nabelschnurvorfall, fetale Hypoxie oder anhaltende Bradykardie des Kindes (248). Ein Review aus dem Jahr 2012 konnte feststellen, dass der Großteil der Frauen eine vaginale Geburt bevorzugt, ein signifikanter Anteil sich jedoch aus persönlichen Gründen bereits in Voraus für eine primäre Sectio entscheidet. Gründe dafür können eine Angst vor einer vaginalen Geburt oder negative Erfahrung in der Vergangenheit mit einer Spontangeburt sein (170).

Hat die Geburt bereits begonnen, kann es manchmal notwendig werden, die Geburt instrumentell zu assistieren. Dazu gibt es zwei Möglichkeiten: eine vaginal

assistierte Geburt mithilfe einer Vakuumextraktion (VE) oder mithilfe einer Geburtszange, sogenannter Forceps. Im Vergleich zur VE scheint eine Entbindung mittels Forceps eine höhere Erfolgsrate vaginaler Entbindungen aufzuweisen, eine niedrigere Rate fetaler Verletzungen, jedoch ein höheres Risiko für mütterliche Verletzungen sog. perineale Traumen (171).

### **1.6.3 Entbindungswoche**

Als Frühgeburt wird eine Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche bezeichnet. Die Rate der Frühgeburten in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei etwa 11% (172). Die Frühgeburtlichkeit lässt sich weiter in extreme Frühgeburt (<28 Wochen), sehr frühe Frühgeburt (28 bis <32 Wochen), moderate Frühgeburt (32 bis <34 Wochen) und späte Frühgeburt (34 bis <37 Wochen) einteilen (172). Frühgeburtlichkeit geht grundsätzlich mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher (173).

Auf der anderen Seite gibt es die Übertragung. Als übertragen gilt eine Schwangerschaft ab der 42+0 Schwangerschaftswoche. Ab Schwangerschaftswoche 40+1 spricht man von einem Überschreiten des Geburtstermins (174). Das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes steigt ab Woche 42+0 deutlich an (175). Ab Schwangerschaftswoche 40+0 (Terminüberschreitung) werden engmaschigere Schwangerschaftskontrollen empfohlen (174).

### **1.6.4 Gewicht und Größe des Neugeborenen**

Zur Beurteilung eines Neugeborenen werden das Körpergewicht und die Körpergröße mit herangezogen. In einer Studie zu Geburtsgewicht und Körpergröße bei Jungen und Mädchen in Deutschland, konnte bei Jungen im Mittel eine Körpergröße von 52cm (Range: 3.P.: 48cm, 97.P.: 56cm) und bei Mädchen eine von 51cm (Range: 3. P.: 47cm, 97.P.: 55cm) festgestellt werden. Jungen kommen mit einem mittleren Geburtsgewicht von 3530g (Range: 3.P.:2700g, 97.P.: 4350g) auf die Welt und Mädchen mit 3390g (Range: 3.P.: 2590g, 97. P.: 4180g) (176).

Geburtsgewicht und Geburtsgröße eines Neugeborenen lassen sich in Perzentilenwerte überführen, um die Neugeborenen nach der Geburt

klassifizieren zu können. In die Bestimmung der Perzentile fließt das Gestationsalter und das Geschlecht der Neugeborenen ein (177). Zusätzlich wird berücksichtigt, ob das Neugeborene aus einer Mehrlingsschwangerschaft stammt (178, 179).

Ein LGA (large for gestational age) -Fet oder -Neugeborenes ist ein Kind, dessen geschätztes oder Geburtsgewicht über der 90. Perzentile liegt (180). Das bedeutet, dass das Kind für sein Gestationsalter zu schwer geboren wurde. LGA-Neugeborene haben ein erhöhtes Risiko mittels Kaiserschnittes geboren zu werden, für eine Schulterdystokie und Hypoglykämie (181).

Ein SGA (small for gestational age) -Fet oder -Neugeborenes ist ein Kind, dessen geschätztes Gewicht oder Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegt. Das bedeutet, dass das Kind für sein Gestationsalter zu leicht geboren wurde. Das verminderte Gewicht begründet sich hier in der Regel nicht direkt auf einem pathologischen Wachstum. Je geringer allerdings die Perzentile, desto höher die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer IUGR (intrauterine growth restriction), also einer Wachstumsverzögerung (182). Die Prävalenz an SGA-Neugeborenen der zum Termin geborenen Kinder schwankt abhängig von Land zwischen 5,3% und 41,5% (183). SGA-Neugeborene haben eine deutlich erhöhte neonatale Mortalität (184, 185) und Morbidität (185).

Liegt eine IUGR vor, hat der Fet das Wachstumspotential, das ihm genetisch inne liegt, aufgrund einer Pathologie nicht erreicht (182). Gründe mütterlicherseits können ein sehr junges oder vergleichsweise höheres Alter sein, Medikation oder Erkrankungen. Pathologien der Plazenta können auch zu einer IUGR führen (186). Der häufigste Grund einer IUGR (80-90%) ist eine Mangelversorgung des Feten mit Nährstoffen und Sauerstoff über die Plazenta (187). Kindliche Gründe können unter anderem Chromosomenanomalien, kongenitale Infektionen oder genetische Syndrome sein (186). Meist liegt die Größe unterhalb der 10. Perzentile (182). Etwa 10% aller Neugeborenen der Allgemeinbevölkerung sind von einer IUGR betroffen (188). Komplikationen können beispielweise intrauteriner Tod, Asphyxie, Hypothermie, Hypoglykämie, Hyperglykämie,

pulmonale Hypertension, Mekoniumaspiration, bronchopulmonale Dysplasie oder renale Probleme sein (186).

### 1.6.5 APGAR-Wert

Mithilfe des APGAR-Wertes lässt sich der klinische Zustand eines Neugeborenen nach Geburt beurteilen (189). 1953 veröffentlichte Virginia Apgar eine neue Methode, um den klinischen Zustand eines Neugeborenen einschätzen zu können. Zu beurteilende Kriterien sind die Hautfarbe, die Herzfrequenz, die Reflexe, der Muskeltonus und die Atmung (190). 1962 führten zwei Pädiater das Epigramm „APGAR“ ein, das für Appearance, Pulse, Grimace, Activity und Respiration steht, um den Score für die klinische Verwendung einprägsamer zu gestalten (191). Er wird nach einer Minute, nach fünf Minuten und nach zehn Minuten erhoben. Je Kriterium werden 0 bis 2 Punkte vergeben (192). Es ergibt sich eine maximal erreichbare Punktzahl von zehn Punkten.

**Tabelle 23: APGAR Punktesystem zur Beurteilung der Zustandes eines Neugeborenen (44)**

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
<b>Hautfarbe</b> (Appearance)	Blau/blass	Extremitäten blau/blass	Vollständig rosig
<b>Herzfrequenz</b> (Pulse)	Nicht vorhanden	<100/Minute	>100/Minute
<b>Reflexe</b> (Grimace)	keine	Grimassieren	Schreien
<b>Muskeltonus</b> (Activity)	Schlaff	Wenige Flexionen	Aktive Bewegungen
<b>Atmung</b> (Respiration)	keine	Schwaches Schreien/ Hypoventilation	Gute regelmäßige Atmung/ Schreien

**Tabelle 24: Klassifikation des APGAR-Wertes nach der S2k-Leitlinie: Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik, 2022 (247)**

Klassifikation des APGAR-Wertes	
Unauffällig	8-10
Mäßige Depression	4-7
Akute Gefährdung	<4

Der APGAR-Wert gemessen nach einer Minute hat eine begrenzte Aussagekraft (192). Ein 5-minütiger APGAR Score ist aussagekräftiger, denn ein Wert von 0-3 nach 5 Minuten steht mit einer erhöhten neonatalen Mortalität in Zusammenhang (192-194). Die American Academy of Pediatrics fasst

zusammen, dass ein APGAR-Wert kleiner als 5, gemessen nach 5 oder 10 Minuten, zu einem erhöhten Risiko einer Zerebralparese führen kann (192). Der APGAR Score alleine sollte nicht dazu verwendet werden, um Rückschlüsse daraus zu ziehen, ob eine Hypoxie während der Geburt einen späteren neurologischen Schaden verursacht haben könnte. Der APGAR Score gibt lediglich eine Aussage über den Zustand des Neugeborenen nach Geburt (195). Einfluss auf den APGAR-Wert haben das Gestationsalter, der kardiorespiratorische und neurologische Status und gegebenenfalls die Medikation der Mutter (192).

### **1.6.6 Nabelarterien-pH Wert**

Zur weiteren Beurteilung des Zustands eines Neugeborenen kann der arterielle pH-Wert verwendet werden. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen pH-Wert und einem erniedrigten APGAR-Score nach der Geburt (196, 197). Der pH-Wert gibt Aufschluss über die fetale Sauerstoffversorgung während der Geburt (198). Bei gesunden und reifen Neugeborenen hat der Nabelarterien-pH einen mittleren Wert von 7,24 (199). Als normal gilt ein Nabelarterien-pH Wert von  $\geq 7,20$  (200). Ein abnormaler pH-Wert weist auf eine biochemische Dekompensation während der Geburt hin (198). Ein arterieller pH-Wert  $< 7,0$  geht mit einem stark erhöhten Risiko für Enzephalopathie und Krampfanfälle einher (201). Folgende Tabelle zeigt das Umbilikalaziditäts-Schema nach Saling. Das bedeutet der gemessene arterielle Nabelschnur-pH Wert wird einem bestimmten pH-Wertebereich in diesem Schema zugeordnet (200).

**Tabelle 25: Umbilikalaziditäts-Schema nach Saling, 1987 (200)**

<b>Umbilikalaziditäts-Schema nach Saling</b>	
optimal	$\geq 7,30$
Noch normal	7,20-7,29
Leichte Azidose	7,10-7,19
Mittelgradige Azidose	7,00-7,09
Schwere Azidose	$< 7,00$

### **1.6.7 Vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft**

Die AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten aus dem Jahr 2018 definiert eine **Fehlgeburt** als einen Verlust



der Schwangerschaft bis zur 24. Schwangerschaftswoche (SSW) (202). Dazu beruft sie sich auf die Definition der WHO aus dem Jahr 1977 (203).

Als **intrauterinen Fruchttod** definiert das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ein fetales Versterben nach der 24. abgeschlossenen SSW (204).

Als **Interruptio** bezeichnet man einen induzierten Schwangerschaftsabbruch. Gründe für die Terminierung einer Schwangerschaft können beispielweise Fehlbildungen des werdenden Kindes sein (205, 206).

#### **1.6.8 Verlegung auf die Neonatologie**

Nach der Geburt eines Kindes, kann es notwendig sein, dieses zur weiteren Behandlung oder Überwachung auf eine neonatologische Station zu verlegen. Gründe hierfür können sein: Frühgeburtlichkeit, fetale Wachstumsrestriktion, Atemstörungen, Fehlbildungen, Stoffwechselstörungen, Hypoglykämie, Krampfanfälle oder beispielweise neurologische Auffälligkeiten (246).

#### **1.6.9 Atemunterstützung: Continuous positive airway pressure**

Continuous positive airway pressure (CPAP) wird sehr häufig als Atemunterstützung bei Neugeborenen verwendet (207). Durch die Verwendung von CPAP ist es möglich den Sauerstoffpartialdruck und die funktionelle Residualkapazität deutlich zu verbessern (208).

#### **1.6.10 Adaptation des Neugeborenen**

Adaptation bezeichnet den Prozess, den das Neugeborene nach der Geburt durchmacht, um sich an die neue Umgebung anzupassen. Dazu zählen unter anderem die Befreiung der Lunge von fetaler Lungenflüssigkeit, die Umstellung des fetalen Kreislaufs, der Beginn der Atmung, die endokrine Regulation und die Thermoregulation (209).

### **1.7 Intensivierte interdisziplinäre Betreuung von Rheumapatientinnen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft – Das Tübinger Model**

Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung, die einen Kinderwunsch äußern, wird eine Beratung vor der Schwangerschaft angeboten. Während der Schwangerschaft findet alle 4 bis 6 Wochen eine engmaschige Betreuung durch

Rheumatologen und Gynäkologen statt. Nach der Entbindung des Kindes wird empfohlen sich nach 3 Monaten in der Rheumatologie vorzustellen.

Patientinnen, die an SLE oder SS erkrankt sind, wird empfohlen während der Schwangerschaft Hydroxychloroquin einzunehmen, um das Risiko für einen kongenitalen Herzblock beim Kind zu senken. Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, wird empfohlen 100-150mg Aspirin einzunehmen, um das Risiko für eine Prä-Eklampsie zu mindern.

Es soll 6 Monate zu einer Remission unter einer Medikation kommen, damit diese in der Schwangerschaft fortgesetzt werden kann.

Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, wird empfohlen in der 38.-39. SSW zu entbinden.

### **1.8 Einfluss rheumatologischer Erkrankungen auf die Schwangerschaft**

Inwiefern sich die unterschiedlichen Krankheiten auf die Schwangerschaft und Geburt auswirken hängt sowohl von der Grund-Krankheit, der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Schwangerschaft als auch von Komorbiditäten und Medikation der werdenden Mutter ab (1).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Datenlage zu dem Thema Schwangerschaft bei Frauen mit rheumatologischen Erkrankungen sowie deren Rate an möglichen Komplikationen zu verbessern. Hierfür wurden Daten aus dem Tübinger Rheuma- Risikoschwangerenregister ausgewertet und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ziel der Arbeit**

2013 wurde zur Verbesserung der Datenlage in Tübingen das Kinderwunsch- und Risikoschwangerenregister (Ethiknummer: 450/2013BO2) gestartet, in dem die Schwangerschaften bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen dokumentiert werden. Für diese Arbeit werden 351 dieser Patientinnen mit gesunden Kontrollen aus der Frauenklinik Tübingen altersgematched verglichen. Die Kohorte der Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen umfasst den Zeitraum von 2013 bis 2022, der der gesunden Kontrollen von 2004 bis 2014. Die Kohorte der gesunden Kontrollen schließt 1298 Patientinnen ein. Es werden sowohl Einlings-, als auch Mehrlingsschwangerschaften verglichen.

### **2.2 Primäre und sekundäre Endpunkte**

Hypothese: Mit einem engmaschigen Monitoring und der richtigen Medikation der Rheumapatientinnen sind die Parameter der Neugeborenen der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung vergleichbar derer der gesunden Kontrollen.

Folgende Daten werden verwendet, um mögliche Komplikationen des Kindes vor und nach der Geburt zwischen Frauen mit rheumatologischer Erkrankung und gesunden Kontrollen zu vergleichen:

#### **Primäre Endpunkte:**

- Lebendgeburtenrate
  - Die Lebendgeburtenrate setzt sich aus der Anzahl der Neugeborenen zusammen, deren Schwangerschaft nicht durch einen Spontanabort, einen IUFT oder eine Interruptio beendet wurde.
- Spontanabort
  - Für diese Arbeit wurde ein Spontanabort als Verlust der Schwangerschaft vor der 24. SSW definiert (202).
- IUFT
  - Als IUFT wird für diese Arbeit ein Versterben des Kindes während oder nach der abgeschlossenen 24. SSW definiert (204).

- postpartales Versterben
  - Als postpartales Versterben gilt, wenn dieses im Geburtsbericht erwähnt wurde.
- Interruptio
  - Als Interruptio gilt, wenn diese im Geburtsbericht erwähnt wurde.
- Gestationsalter (Entbindungswoche)
  - Das Gestationsalter wird anhand der Mittelwerte verglichen.
  - Für die Arbeit wurde folgende Einteilung verwendet:
    - Extreme Frühgeburt <28. SSW (172)
    - Sehr frühe Frühgeburt 28 bis <32. SSW (172)
    - Moderate Frühgeburt 32 bis <34. SSW (172)
    - Späte Frühgeburt 34 bis <37. SSW (172)
    - Zeitgerecht 37 bis 40.+0 SSW
    - Terminüberschreitung 40.+1 bis 42.+0 SSW (174)
    - Übertragung >42.+0 SSW (174)
- Trophie des Kindes
  - Gewicht des Kindes
    - Für die Arbeit wird folgende Einteilung bezüglich des Gewichts verwendet:
    - Es werden Mittelwert und die Standardabweichung des Gewichtes in Gramm bestimmt.
    - Die weitere Einteilung geschieht anhand der Gewichtsperzentilen nach Voigt in Abhängigkeit des Gestationsalters (177).
    - Für Zwillinge (178) und Drillinge (179) werden eigene Gewichtsperzentilen nach Voigt verwendet.
    - Zusätzlich wird der Mittelwert und die Standardabweichung der Perzentilenwerte bestimmt.
  - Größe des Kindes
    - Für die Arbeit wird folgende Einteilung bezüglich der Größe verwendet:

- Es werden der Mittelwert und die Standardabweichung der Größe in cm bestimmt.
  - Die Einteilung der Größe erfolgt zusätzlich anhand der Größenperzentilen nach Voigt in Abhängigkeit des Gestationsalters (177).
  - Für Zwillinge (178) und Drillinge (179) werden eigene Größenperzentilen nach Voigt verwendet.
  - Zusätzlich wird der Mittelwert und die Standardabweichung der Perzentilenwerte bestimmt.
- SGA
  - Als SGA wird ein Neugeborenes bezeichnet, dessen Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt (182).
- LGA
  - Als LGA wird ein Neugeborenes bezeichnet, dessen Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile liegt (180).
- IUGR
  - Als IUGR gilt, wenn diese im Geburtsbericht erwähnt wurde.
- APGAR des Kindes nach 1/5/10 Minuten
  - Für die Arbeit wird folgende Einteilung verwendet:
    - unauffällig (8-10), mäßige Depression (4-7), akute Gefährdung (<4) (247)
- arterieller Nabelschnur pH-Wert des Kindes
  - Für die Arbeit wird folgende Einteilung verwendet:
  - optimal ( $\geq 7,3$ ), noch normal (7,2-7,29), leichte Azidose (7,1-7,19), mittelgradige Azidose (7,0-7,09), schwere Azidose (<7,0) (200)

### **Sekundäre Endpunkte:**

- Entbindungsmodus: spontan, primäre Sectio, sekundäre Sectio, Forceps, Saugglocke
- Komplikationen des Kindes:
  - Adaptationsstörungen

- Als Adaptationsstörung gilt, wenn diese im Geburtsbericht als Komplikation erwähnt wurde.
- Verlegung Neonatologie
  - Als Verlegung auf die Neonatologie gilt, wenn eine Verlegung im Geburtsbericht erwähnt wurde.
- CPAP (continuous positive airway pressure)
  - Als CPAP gilt, wenn eine Verwendung von CPAP im Geburtsbericht erwähnt wurde.
- Fehlbildungen
  - Als Fehlbildung gilt, wenn diese im Geburtsbericht erwähnt wurde.

Des Weiteren wird der Einfluss einer Einnahme von Prednisolon und L-Thyroxin während der Schwangerschaft auf das Geburtsgewicht und die Geburtsgröße betrachtet. Auch der Einfluss eines sekundären APS auf die Trophie des Kindes wird untersucht. Es wird auch untersucht, ob eine Einnahme von Biologika während der Schwangerschaft einen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang hat.

Die Bestimmung der Größen- und Gewichtspersentilen nach Voigt wurde mithilfe des folgenden Rechners durchgeführt, der öffentlich im Internet zugänglich ist: [http://www.toolmed.de/Perzentilen\\_neo\\_open.php](http://www.toolmed.de/Perzentilen_neo_open.php). Bei Kommata der Perzentilwerte wurde entsprechend auf- beziehungsweise abgerundet. Der Rechner gibt Perzentilen, die kleiner als 3 sind mit <3 an und Perzentilen, die größer als 97 sind mit >97 an. Das bedeutet, dass die Range der Perzentilwerte in dieser Arbeit von 3-97 reicht. Werte, die mit 3 codiert wurden, entsprechen einer Perzentile von  $\leq 3$  und Werte, die mit 97 codiert wurden, entsprechen einer Perzentile von  $\geq 97$ .

### **2.3 Erstellung der Datensätze**

Es handelt sich um eine retrospektive, anonymisierte Datenerhebung.

### **2.3.1 Erstellung des Datensatzes der gesunden Kontrollen**

Aus der Perinataldatenbank der gesunden Kontrollen wurden folgende Daten aus den Arztbriefen erhoben:

- Alter der Mutter bei Entbindung in Jahren
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Erfassung evtl. Begleiterkrankungen und Ausschluss von Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung
- Entbindungsmodus: spontan, primäre Sectio, Forceps, Saugglocke
- Gestationsalter (Entbindungswoche)
- Geschlecht des Kindes
- Gewicht des Kindes in g
- Größe des Kindes in cm
- APGAR des Kindes nach 1/5/10 Minuten
- arterieller Nabelschnur pH-Wert des Kindes
- Komplikationen des Kindes:
  - Adaptationsstörungen
  - Verlegung auf die Neonatologie
  - CPAP
  - Fehlbildungen
  - Spontanabort
  - IUFT
  - postpartales Versterben
  - Interruptio
  - IUGR

Einschlusskriterien:

- Gesunde Patientinnen, die am Uniklinikum Tübingen entbunden haben

Ausschlusskriterien:

- Infektionskrankheiten, beispielweise CMV-Infektion
- Drogen- oder anderer Substanzabusus

- Grunderkrankungen jeglicher Art

### **2.3.2 Erstellung des Datensatzes der Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung**

Aus dem Rheumarisikoschwangerenregister konnten folgende Daten entnommen werden:

- Rheumatologische Grunderkrankung
  - Bei Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung, die an mehr als einer rheumatologischen Erkrankung erkrankt sind, wurde immer die klinisch führende (nach Einschätzung des Leiters der Rheumatologie Prof. Henes) gewählt.
- Alter der Mutter bei Entbindung in Jahren
- Ggf. Medikation der Mutter: Prednisolon, Azathioprin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, NSAR, LT4, Aspirin, Biologika
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Entbindungsmodus: spontan, primäre Sectio, Forceps, Sauglocke
- Gestationsalter (Entbindungswoche)
- Geschlecht des Kindes
- Gewicht des Kindes in g
- APGAR des Kindes nach 1/5/10 Minuten
- Arterieller Nabelschnur pH-Wert des Kindes
- Komplikationen des Kindes:
  - Spontanabort
  - IUFT
  - Interruptio
  - postpartales Versterben
  - Fehlbildungen

Folgende weitere Daten der Rheumapatientinnen aus Tübingen wurden aus der Perinataldatenbank erhoben:

- Komplikationen des Kindes:



- Adaptationsstörungen
- Verlegung auf die Neonatologie
- CPAP
- IUGR

Einschlusskriterien:

- Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung, die entbunden haben

Ausschlusskriterien:

- Grunderkrankungen, die nicht dem rheumatologischen Formenkreis entsprechen

Die Erkrankungen Morbus Behçet, GPA/EGPA/MPA, andere Vakulitiden, CVID, Sarkoidose, AOSD/sJIA und Dermato-/ Polymyositis werden nicht gesondert ausgewertet, sondern lediglich in das Gesamtkollektiv und Erkrankungsgruppen der Rheumapatientinnen aufgenommen, da die Fallzahlen zu klein sind.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurden die Daten zunächst in Excel 2016 gesammelt. Relevante Daten wurden codiert und in IBM SPSS Statistics 27 überführt. Von der Entbindungswoche, der Geburtsgröße, dem Geburtsgewicht und dem arterieller Nabelarterien-pH Wert wurden der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt und die Mittelwerte mittels ANOVA und post hoc Vergleich nach Sidak auf Signifikanzen überprüft.  $p < 0.05$  gilt als signifikant. Für Variablen ohne Mittelwertsvergleich wurde der Chi-Quadrat-Test und bei erwarteten Zelhäufigkeiten  $< 5$  der exakte Test nach Fisher zur Signifikanzbestimmung verwendet.

In den Schaubildern werden signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe mittels Sternchen gekennzeichnet: \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ .

Die Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung und die gesunden Kontrollen werden altersgematched in Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte

verglichen. Dazu wird das Alter der Mutter bei Entbindung in die Altersgruppen <30 Jahre, 30-35 Jahre und >35 Jahre eingeteilt.

## **2.5 Literaturrecherche**

Für die Literatursuche wurden die Datenbanken PubMed und Google Scholar verwendet. Schlagworte waren: pregnancy outcome, birth weight, APGAR, cordblood pH, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, spondyloarthritis, lupus erythematoses, sjogren syndrome, systemic sclerosis, MCTD, antiphospholid syndrome, autoimmune inflammatory myopathy, giant cell arteritis, takayasu arteritis, ANCA associated vasculitis, kryoglobulemic vasculitis, Morbus Behçet, familial mediteranian fever, adult onset still's disease, epidemiology, pathophysiology, congenital heart block, birth mode, CPAP, IUGR, SGA, LGA, congenital malformation, spontaneous abortion, IUFT, death.

## **2.6 Ethikantrag**

Die Erhebung und Verwendung der Daten der gesunden Kontrollen wurde am 26.02.2021 von der Ethikkommission bewilligt. Antragsnummer: 005/2021BO2

Für das Rheumarisikoschwangerenregister liegt ein gesonderter Antrag vor (450/2013BO2).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Daten

##### **Patientenkollektiv:**

Das Patientenkollektiv teilt sich in die Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung und in die Gruppe der gesunden Kontrollen. In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung wurden 351 Schwangerschaften erfasst. Davon waren 344 Einlingsschwangerschaften, 6 Zwillingschwangerschaften und eine Drillingschwangerschaft.

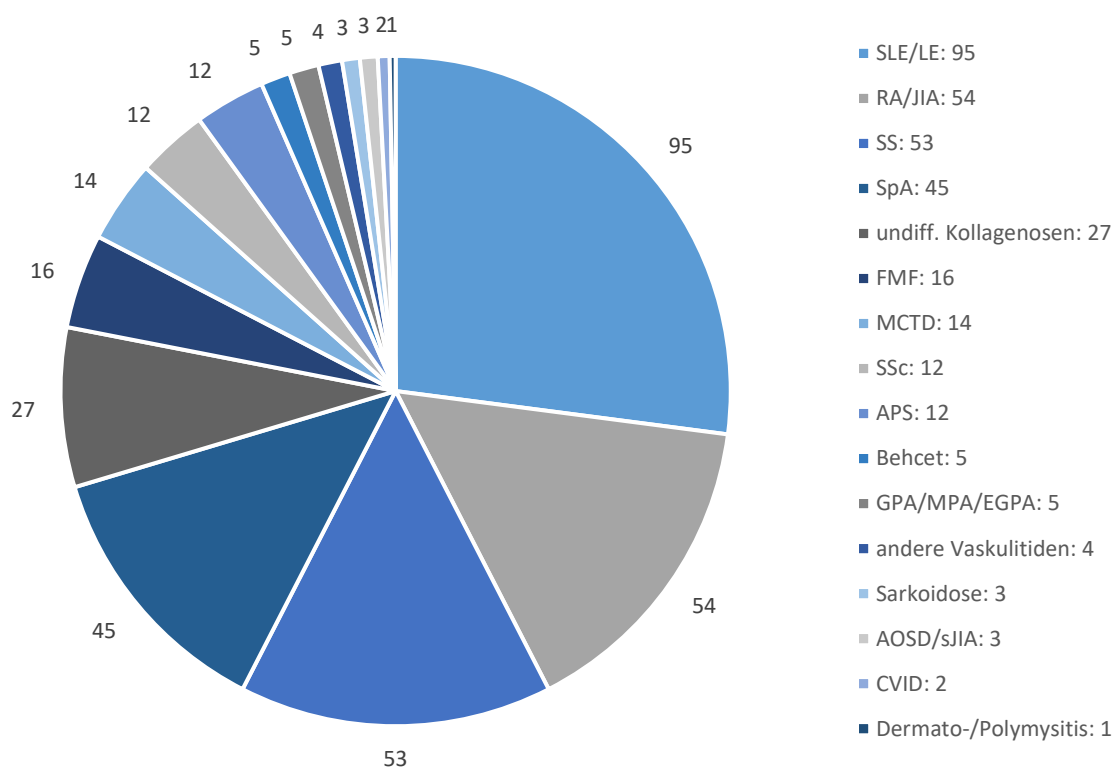
In der Gruppe der gesunden Kontrollen wurden 1298 Schwangerschaften erfasst. Davon waren 1263 Einlingsschwangerschaften, 32 Zwillingschwangerschaften und 3 Drillingschwangerschaften.

**Table 26: Patientenkollektiv**

	Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung	Gesunde Kontrollen
Schwangerschaften insgesamt	351	1298
Einlingsschwangerschaften	344	1263
Zwillingschwangerschaften	6	32
Drillingschwangerschaften	1	3

Folgendes Kreisdiagramm zeigt die Erkrankungen, die Anteil an der Gesamtkohorte der Rheumapatientinnen haben.

## Erkrankungen



**Abbildung 1: Kreisdiagramm Erkrankungen:**

**SLE: Systemischer Lupus erythematodes; LE: Lupus erythematodes; RA: Rheumatoide Arthritis; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; SS: Sjögren Syndrom; SpA: Spondyloarthritis; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; MCTD: Mixed connective tissue disease; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom; GPA: Granulomatöse Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; EGPA: Eosinophile granulomatöse Polyangiitis; AOSD: Adult onset Still disease; sJIA: Systemische juvenile idiopathische Arthritis; CVID: Common variable immunodeficiency**

Die Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung wurde in 5 Erkrankungsgruppen aufgeteilt. Die Erkrankungsgruppen sind folgende:

Erkrankungsgruppe 1 umfasst die entzündlichen Gelenkerkrankungen RA, SpA und JIA.

Erkrankungsgruppe 2 umfasst die Kollagenosen SLE, LE, SS, SSc, undifferenzierte Kollagenosen, MCTD und Dermato- und Polymyositis.

Erkrankungsgruppe 3 umfasst die Vaskulitiden Morbus Behcet, GPA, EGPA und MPA. Erkrankungsgruppe 4 umfasst die autoinflammatorischen Erkrankungen FMF, AOSD und sJIA.

Erkrankungsgruppe 5 umfasst das primäre APS.

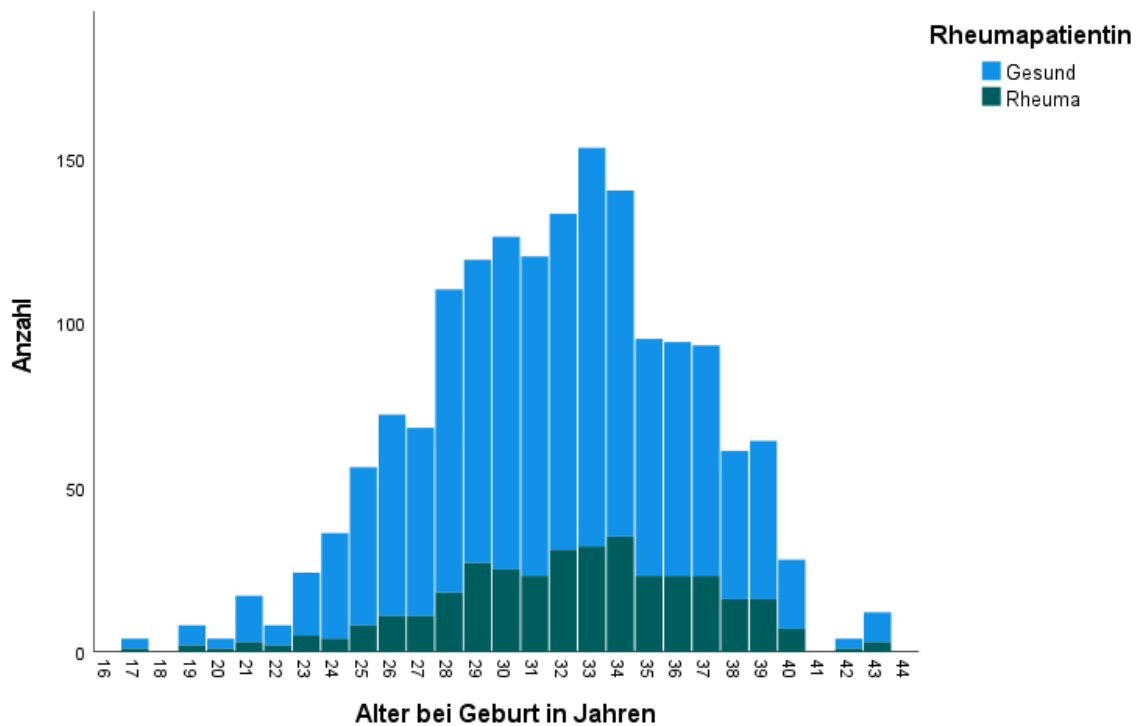
**Tabelle 27: Anzahl der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften aufgeteilt nach den Erkrankungsgruppen**

	Entz. Gelenker.	Kollagenosen	Vaskulitiden	Autoinflamm. Erkrankungen	APS
Schwangerschaften	99	202	14	19	12
Einlingsschwangerschaften	97	197	14	19	12
Zwillingsschwangerschaften	2	4	-	-	-
Drillingsschwangerschaften	-	1	-	-	-

**Alter der Patientinnen:**

Das mittlere Alter der gesunden Kontrollen lag bei Geburt bei  $31,5 \pm 4,6$  (Range: 17-43) Jahren, das mittlere Alter der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung bei  $32,3 \pm 4,5$  (Range: 17-43) Jahren.

Folgendes Schaubild zeigt die Altersverteilung der gesunden Kontrollen und der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung bei Geburt.



**Abbildung 2: Alter der Mutter bei Geburt in Jahren**

### Geschlecht der geborenen Kinder:

Folgendes Schaubild zeigt die Aufteilung nach Geschlecht des Kindes innerhalb der Gruppe der gesunden Kontrollen und der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung.

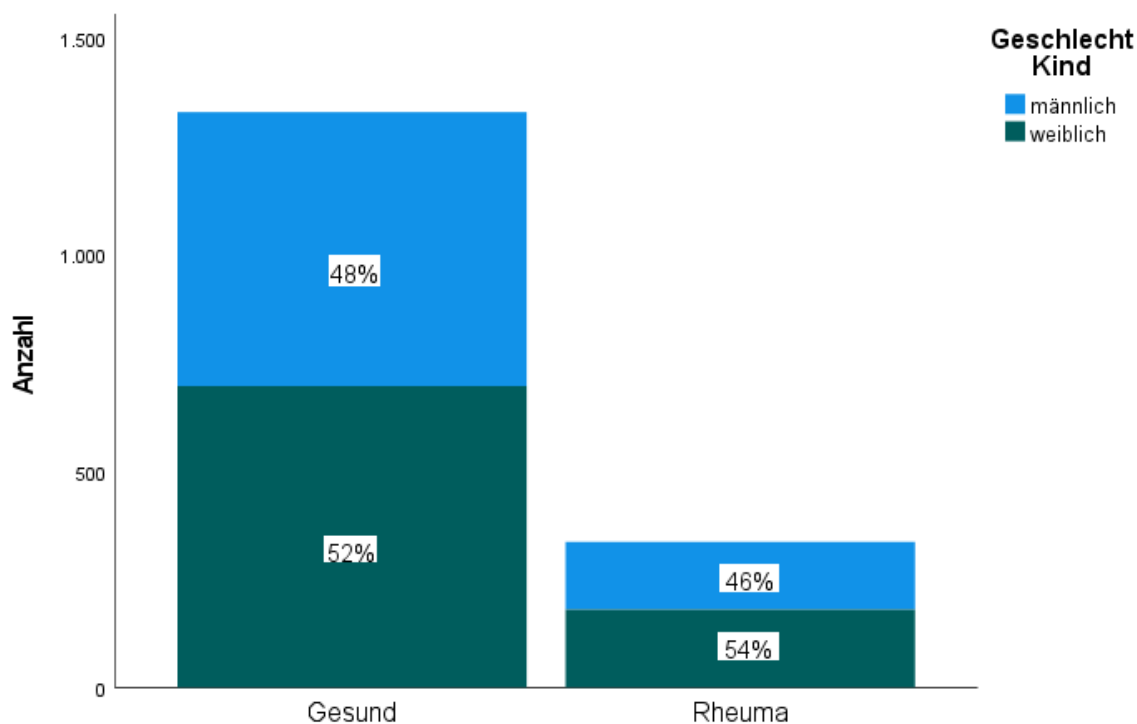


Abbildung 3: Aufteilung der Geschlechter der geborenen Kinder

### 3.2 Lebendgeburtenrate

Im Folgenden wird die Lebendgeburtenrate der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung bestimmt. Die Lebendgeburtenrate der gesunden Kontrollgruppe kann nicht bestimmt werden, da in dieser Gruppe die Anzahl der Aborte nicht bekannt ist.

Tabelle 28: Lebendgeburtenrate aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent

		Lebendgeburtenrate	
		keine Lebendgeburt	Lebendgeburt
Rheuma	Anzahl	24	335
	Anzahl als Zeilen (%)	6,7%	93,3%

Die Lebendgeburtenrate ist bei Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung liegt bei 93,3%.

**Tabelle 29: Lebendgeburtenrate in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen der Rheumapatientinnen**

			Lebendgeburtenrate	
			keine	
			Lebendgeburt	Lebendgeburt
<30	Rheuma	Anzahl	11	83
		Anzahl als Zeilen (%)	11,7%	88,3%
30-35	Rheuma	Anzahl	8	166
		Anzahl als Zeilen (%)	4,6%	95,4%
>35	Rheuma	Anzahl	5	86
		Anzahl als Zeilen (%)	5,5%	94,5%

Die Lebendgeburtenrate der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung ist in der Gruppe der <30-Jährigen am niedrigsten. In den Altersgruppen 30-35 Jahre und >35 Jahre ist sie annähernd gleich.

**Tabelle 30: Lebendgeburtenrate in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen**

			Lebendgeburtenrate	
			keine	
			Lebendgeburt	Lebendgeburt
Entzündliche Gelenkerkrankungen		Anzahl	2	99
		Anzahl als Zeilen (%)	2,0%	98,0%
Kollagenosen		Anzahl	16	192
		Anzahl als Zeilen (%)	7,7%	92,3%
Vaskulitiden		Anzahl	3	11
		Anzahl als Zeilen (%)	21,4%	78,6%
Autoinflammatorische Erkrankungen		Anzahl	3	16
		Anzahl als Zeilen (%)	15,8%	84,2%

Die Lebendgeburtenrate ist bei Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, erniedrigt. Auch die Lebendgeburtenraten der Patientinnen, die an einer Vaskulitis oder autoinflammatorischen Erkrankung erkrankt sind, sind deutlich

niedriger, jedoch sind die Fallzahlen dieser Gruppen kleiner, weshalb die Aussagekraft eingeschränkt ist.

**Tabelle 31: Lebendgeburtenrate in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

		Lebendgeburtenrate	
		keine Lebendgeburt	Lebendgeburt
RA/JIA	Anzahl	1	54
	Anzahl als Zeilen (%)	1,8%	98,2%
SpA	Anzahl	1	45
	Anzahl als Zeilen (%)	2,2%	97,8%
SLE	Anzahl	10	90
	Anzahl als Zeilen (%)	<b>10,0%</b>	<b>90,0%</b>
SS	Anzahl	2	51
	Anzahl als Zeilen (%)	3,8%	96,2%
SSc	Anzahl	1	11
	Anzahl als Zeilen (%)	8,3%	91,7%
MCTD	Anzahl	1	14
	Anzahl als Zeilen (%)	6,7%	93,3%
undiff. Koll.	Anzahl	2	25
	Anzahl als Zeilen (%)	7,4%	92,6%
APS	Anzahl	0	12
	Anzahl als Zeilen (%)	0,0%	100,0%
FMF	Anzahl	2	14
	Anzahl als Zeilen (%)	12,5%	87,5%

Die Lebendgeburtenrate bei Patientinnen mit SLE ist mit 90% deutlich niedriger als in den Gruppen der anderen Erkrankungen (verglichen mit den Gruppen mit ausreichender Anzahl).

### 3.3 Spontanabort

Im Folgenden wird dargestellt in wie vielen Fällen ein Spontanabort in der Gruppe der gesunden Kontrollen und in wie vielen Fällen in der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung während der Schwangerschaft stattfand.

Da für die Erstellung der gesunden Kontrollgruppe das Geburtenregister ausgewertet wurde, wurden dort Spontanborte nicht erfasst. Das bedeutet, dass



im Folgenden nur die Gruppen der rheumatischen Erkrankungen untereinander verglichen werden.

**Tabelle 32: Spontanabort aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		Spontanabort	
		kein Abort	Abort
Rheuma	Anzahl	341	17
	Anzahl als Zeilen (%)	95,3%	4,7%

In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung gab es in 4,7% der Fälle einen Spontanabort.

**Tabelle 33: Spontanabort in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen der Rheumapatientinnen**

			Spontanabort	
			kein Abort	Abort
<30	Rheuma	Anzahl	87	7
		Anzahl als Zeilen (%)	92,6%	7,4%
30-35	Rheuma	Anzahl	168	6
		Anzahl als Zeilen (%)	96,6%	3,4%
>35	Rheuma	Anzahl	86	4
		Anzahl als Zeilen (%)	95,6%	4,4%

Das Ereignis Spontanabort tritt altersunabhängig auf.

**Tabelle 34: Spontanabort in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen**

		Spontanabort	
		kein Abort	Abort
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	99	2
	Anzahl als Zeilen (%)	98,0%	2,0%
Kollagenosen	Anzahl	197	11
	Anzahl als Zeilen (%)	94,7%	5,3%
Vaskulitiden	Anzahl	12	2
	Anzahl als Zeilen (%)	85,7%	14,3%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	16	2
	Anzahl als Zeilen (%)	88,9%	11,1%

In der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen kommt das Ereignis Spontanabortion in 2% der Fälle vor, in der Gruppe der Kollagenosen in 5,3% der Fälle. Die Fallzahlen in den Gruppen der Vaskulitiden und autoinflammatorischen Erkrankungen sind zu klein, um eine echte Aussage treffen zu können, numerisch liegen hier die Abortraten jedoch am höchsten.

**Tabelle 35: Spontanabortion in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

		Spontanabortion	
		kein Abort	Abort
RA/JIA	Anzahl	54	1
	Anzahl als Zeilen (%)	98,2%	1,8%
SpA	Anzahl	45	1
	Anzahl als Zeilen (%)	97,8%	2,2%
SLE	Anzahl	95	5
	Anzahl als Zeilen (%)	95,0%	5,0%
SS	Anzahl	51	2
	Anzahl als Zeilen (%)	96,2%	3,8%
SSc	Anzahl	11	1
	Anzahl als Zeilen (%)	91,7%	8,3%
MCTD	Anzahl	14	1
	Anzahl als Zeilen (%)	93,3%	6,7%
undiff. Koll.	Anzahl	25	2
	Anzahl als Zeilen (%)	92,6%	7,4%
APS	Anzahl	12	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
FMF	Anzahl	14	2
	Anzahl als Zeilen (%)	87,5%	12,5%

In der Gruppe der Patientinnen, die an SLE erkrankt sind, kommen Spontanaborte in 5,0% der Fälle vor. Über die anderen Erkrankungen lässt sich keine ordentliche Aussage treffen, da die Fallzahlen zu klein sind.

### 3.4 IUFT

Im Folgenden wird dargestellt wie viele Feten der gesunden Kontrollgruppe und wie viele Feten der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung intrauterin verstorben sind.

**Tabelle 36: IUFT aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		IUFT	
		kein IUFT	IUFT
Gesund	Anzahl	1328	8
	Anzahl als Zeilen (%)	99,4%	0,6%
Rheuma	Anzahl	339	2
	Anzahl als Zeilen (%)	99,4%	0,6%

Sowohl in der Gruppe der gesunden Kontrollen als auch in der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung, beträgt die Rate an IUFT 0,6%.

**Tabelle 37: IUFT in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen der gesunden Kontrollen und der Rheumapatientinnen**

			IUFT	
			kein IUFT	IUFT
<30	Gesund	Anzahl	444	4
		Anzahl als Zeilen (%)	99,1%	0,9%
	Rheuma	Anzahl	86	1
		Anzahl als Zeilen (%)	98,9%	1,1%
30-35	Gesund	Anzahl	615	2
		Anzahl als Zeilen (%)	99,7%	0,3%
	Rheuma	Anzahl	167	1
		Anzahl als Zeilen (%)	99,4%	0,6%
>35	Gesund	Anzahl	269	2
		Anzahl als Zeilen (%)	99,3%	0,7%
	Rheuma	Anzahl	86	0
		Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

In den Altersklassen <30 und 30-35 Jahre gibt es mehr IUFTs in der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung. In der Altersklasse >35 Jahre sind es mehr Fälle in der Gruppe der gesunden Kontrollen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen hat diese Statistik jedoch eine begrenzte Aussagekraft.

**Tabelle 38: IUFT in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen**

		IUFT
--	--	------

		kein IUFT	IUFT
Gesund	Anzahl	1328	8
	Anzahl als Zeilen (%)	99,4%	0,6%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	99	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
Kollagenosen	Anzahl	195	2
	Anzahl als Zeilen (%)	99,0%	1,0%
Vaskulitiden	Anzahl	12	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	16	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

Alle Fälle eines IUFTs kommen in der Gruppe der Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, vor. Das Vorkommen von IUFTs unterscheidet sich nicht statistisch signifikant vom Vorkommen in der gesunden Kontrollgruppe ( $p=0.375$ ). Aufgrund der kleinen Fallzahlen hat diese Statistik jedoch eine begrenzte Aussagekraft.

**Tabelle 39: IUFT in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

		IUFT	
		kein IUFT	IUFT
Gesund	Anzahl	1328	8
	Anzahl als Zeilen (%)	99,4%	0,6%
RA/JIA	Anzahl	54	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SpA	Anzahl	45	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SLE	Anzahl	93	2
	Anzahl als Zeilen (%)	97,9%	2,1%
SS	Anzahl	51	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SSc	Anzahl	11	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
MCTD	Anzahl	14	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
undiff. Koll.	Anzahl	25	0

	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
APS	Anzahl	12	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
FMF	Anzahl	14	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

Alle beiden Fälle der IUFTs kommen bei Patientinnen vor, die an SLE erkrankt sind. Das Vorkommen von IUFTs unterscheidet sich nicht statistisch signifikant vom Vorkommen in der gesunden Kontrollgruppe ( $p=0.139$ ).

### 3.5 Interruptio

Im Folgenden wird dargestellt bei wie vielen Schwangerschaften der gesunden Kontrollgruppe und bei wie vielen Schwangerschaften der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung eine medizinisch indizierte Interruptio durchgeführt wurde.

**Tabelle 40: Interruptio aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		Interruptio	
		keine Interruptio	Interruptio
Gesund	Anzahl	1325	3
	Anzahl als Zeilen (%)	99,8%	0,2%
Rheuma	Anzahl	335	5
	Anzahl als Zeilen (%)	98,5%	1,5%

In der Gruppe der gesunden Kontrollen wurde die Schwangerschaft in 0,2% der Fälle durch eine Interruptio beendet. In der Gruppe der Rheumapatientinnen waren dies 1,5%.

Gesunde Patientinnen, die medizinisch indiziert abgetrieben haben:

- hypoplastisches Linksherzsyndrom: 26 Jahre, 34.SSW
- Hirntumor: 32 Jahre
- Makrozephalie, Leberhämangiome: 32 Jahre

**Tabelle 41: Interruptio in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen**

		Interruptio
--	--	-------------

		keine Interruptio	Interruptio
Gesund	Anzahl	1325	3
	Anzahl als Zeilen (%)	99,8%	0,2%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	99	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
Kollagenosen	Anzahl	192	3
	Anzahl als Zeilen (%)	98,5%	1,5%
Vaskulitiden	Anzahl	11	1
	Anzahl als Zeilen (%)	91,7%	8,3%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	16	1
	Anzahl als Zeilen (%)	94,1%	5,9%

Schwangerschaften von Müttern, die an einer Kollagenose erkrankt sind, werden häufiger durch eine Interruptio beendet (1,5%).

**Tabelle 42: Interruptio in Prozent aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

		Interruptio	
		keine Interruptio	Interruptio
Gesund	Anzahl	1325	3
	Anzahl als Zeilen (%)	99,8%	0,2%
RA/JIA	Anzahl	54	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SpA	Anzahl	45	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SLE	Anzahl	90	<b>3</b>
	Anzahl als Zeilen (%)	96,8%	<b>3,2%</b>
SS	Anzahl	51	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SSc	Anzahl	11	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
MCTD	Anzahl	14	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
undiff. Koll.	Anzahl	25	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
APS	Anzahl	12	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
FMF	Anzahl	14	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

Schwangerschaften von Müttern, die an SLE (3,2%) erkrankt sind, wurden häufiger durch eine Interruptio beendet.

Gründe für medizinische indizierte Abtreibungen waren:

- Schwangerschaftsabbruch bei frühem vorzeitigem Blasensprung und Anhydramnion
  - AOSD: 36 Jahre
- hypoplastisches Linksherzsyndrom:
  - SLE: 29 Jahre, Medikation: Prednisolon 10mg, HCQ 200mg, ASS 100mg → Interruptio
  - SLE: 28 Jahre, Medikation: Prednisolon 2,5mg, HCQ 400mg → Interruptio
- Trisomie 18:
  - GPA→Interruptio, Leflunomid wurde bis zur Schwangerschaft eingenommen
- hypoplastisches Rechtsherzsyndrom:
  - SLE (führende Erkrankung) + APS: 34 Jahre, Medikation: HCQ 400mg, ASS 100mg→ Interruptio

### 3.6 Postpartales Versterben des Neugeborenen

Im Folgenden wird ausgewertet wie viele Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe und wie viele Neugeborene der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung postpartal verstorben sind.

**Table 43: postpartales Versterben des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		Postpartales Versterben Kind	
		nicht verstorben	verstorben
Gesund	Anzahl	1322	3
	Anzahl als Zeilen (%)	99,8%	0,2%
Rheuma	Anzahl	332	3
	Anzahl als Zeilen (%)	99,1%	0,9%

In der Gruppe der gesunden Kontrollen sind postpartal 0,2% der Neugeborenen verstorben. In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung

waren dies 0,9% ( $p=0.101$ ). Aufgrund der kleinen Fallzahlen hat diese Statistik jedoch eine begrenzte Aussagekraft.

Kinder von gesunden Patientinnen, die nach der Geburt gestorben sind:

- Hydrothorax, Hydrops fetalis: 33 Jahre, 36.SSW
- Atrioventrikulärer Septumdefekt, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, DORV (double outlet right ventricle), DD TAC (truncus arteriosus communis), Fetofetales Transfusionssyndrom: 29 Jahre, 27.SSW
- Zwerchfellhernie, laryngeale/tracheale Atresie: 28 Jahre, 38.SSW

Kinder von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung, die nach der Geburt gestorben sind:

- Hydrops fetalis, Pulmonalstenose, AV-Block:
  - SLE (führende Erkrankung) + RA: 29 Jahre, 35.SSW, Medikation: 162mg CQ, 100mg ASS
- komplexes Fehlbildungssyndrom (nicht näher bezeichnet):
  - APS: 40 Jahre, 36.SSW, Medikation: ASS 100mg
- Trisomie 13, hypoplastisches Linksherzsyndrom:
  - undifferenzierte Kollagenose: 38 Jahre, 37.SSW, Medikation: ASS 100mg

### **3.7 Entbindungswoche**

Im Folgenden wird der Geburtszeitpunkt verglichen zwischen den gesunden Kontrollen und den Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung.



### 3.7.1 Vergleich der Entbindungswoche anhand der Mittelwerte

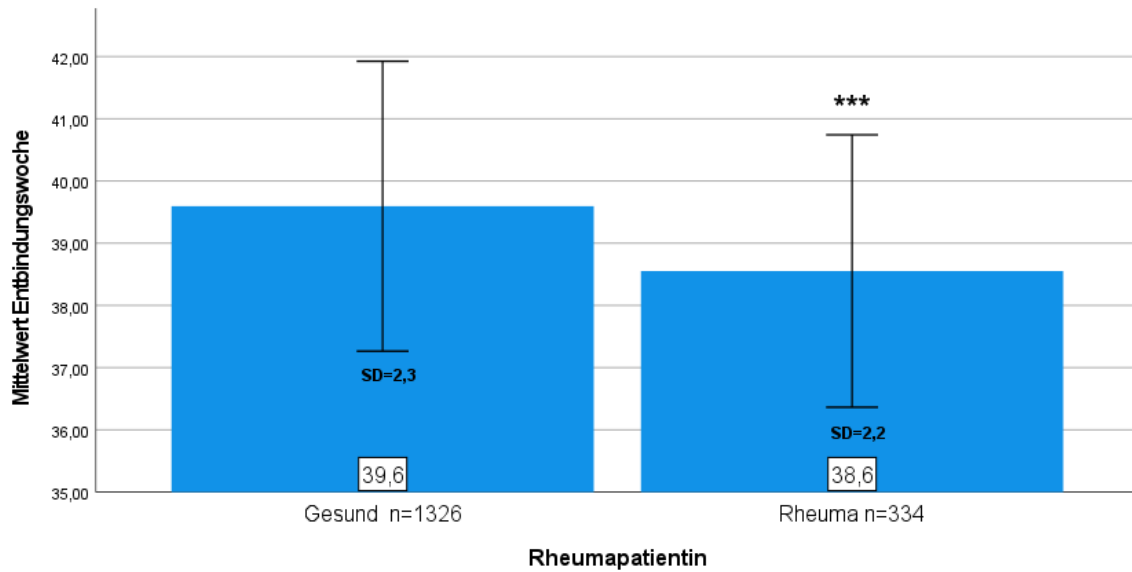
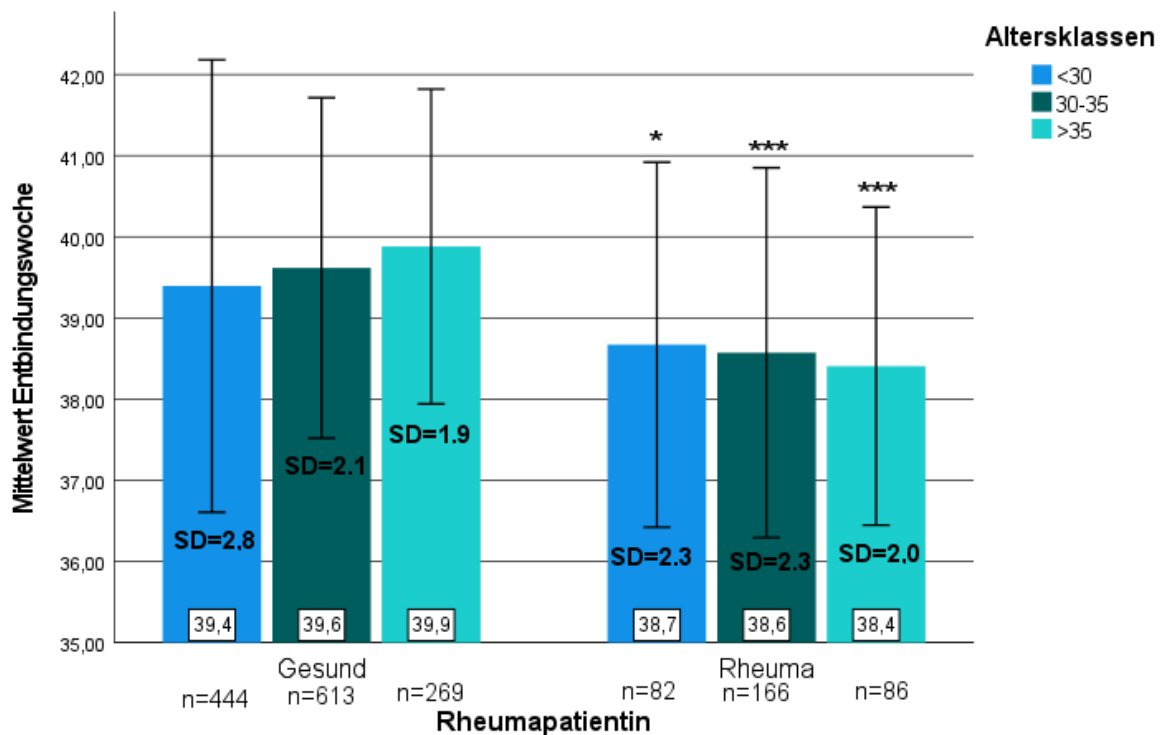


Abbildung 4: Mittlere Entbindungswoche aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung:

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

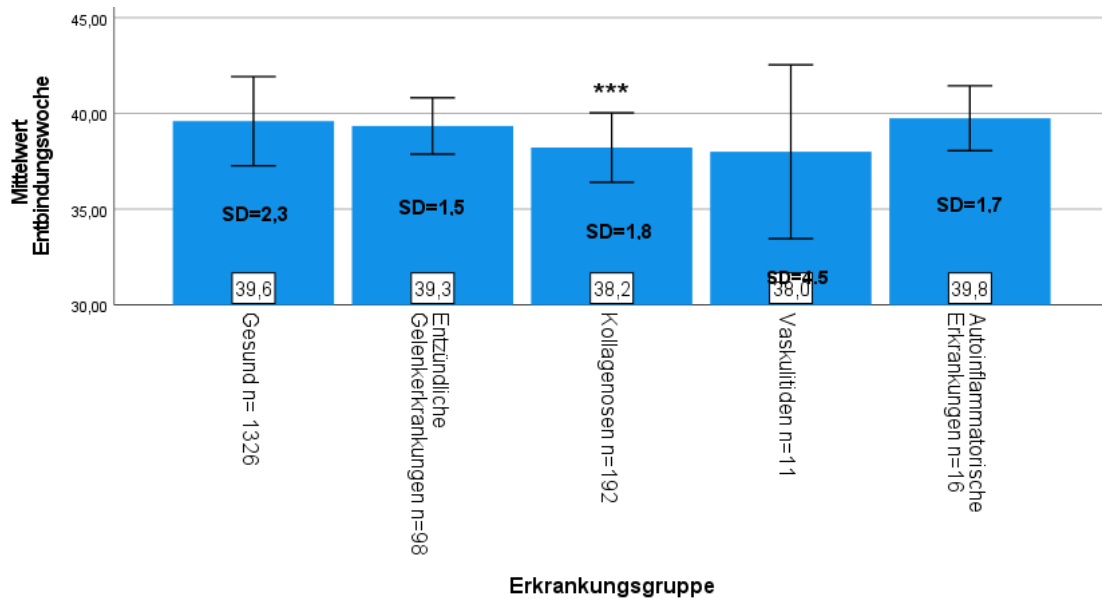
Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Mittelwerten ( $p < 0.001$ ). Die Mittelwerte beider Gruppen liegen im Normbereich.



**Abbildung 5: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Altersklassen der gesunden Kontrollen und der Rheumapatientinnen:**

**\* $p < 0.5$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ; SD: Standarabweichung; n: Anzahl**

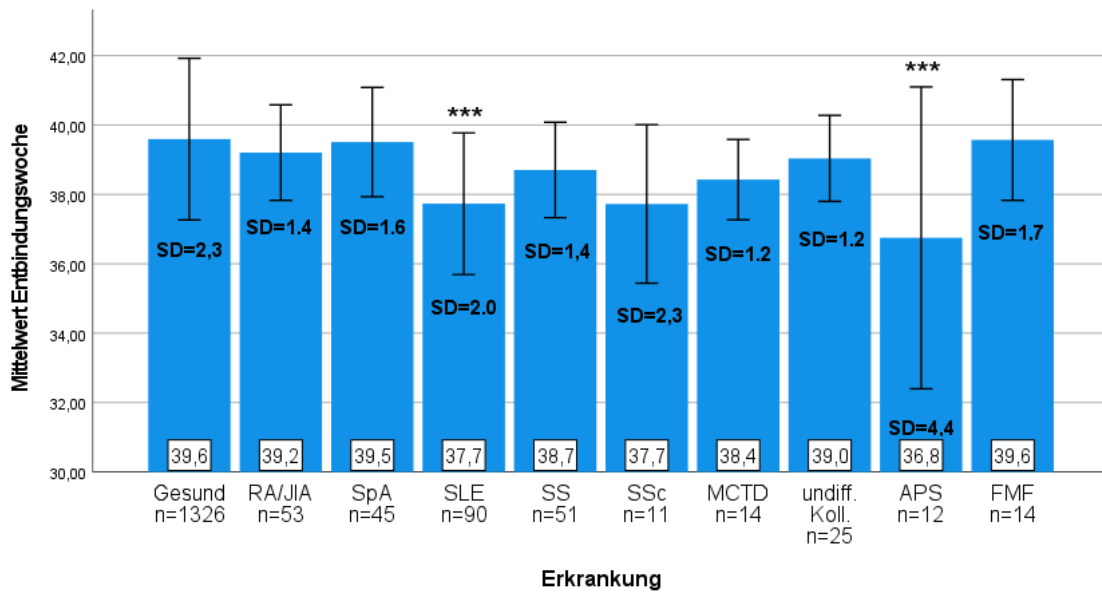
Auch innerhalb der Altersgruppen unterscheiden sich die Mittelwerte der Entbindungswoche jeweils signifikant voneinander.



**Abbildung 6: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen:**

**\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standarabweichung; n: Anzahl**

Der Mittelwert der Rheumapatientinnen mit Kollagenose ist signifikant niedriger als der der anderen Gruppen.

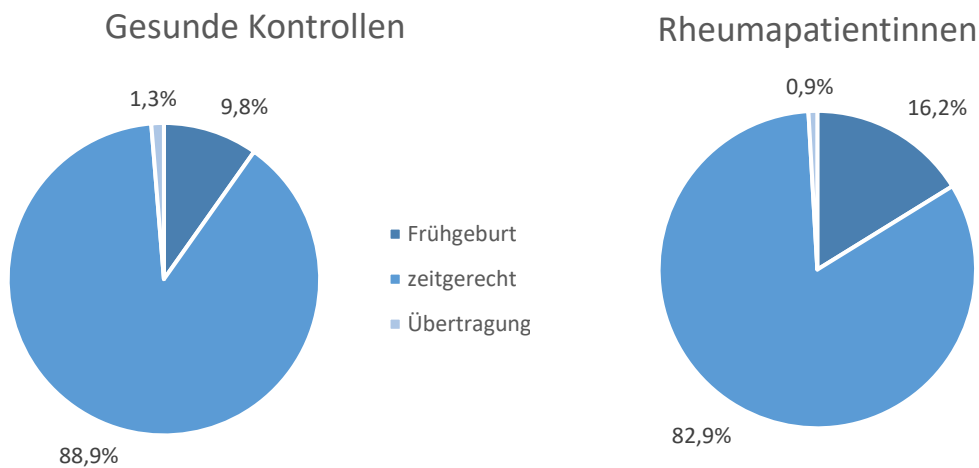


**Abbildung 7: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen:**

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl; RA: Rheumatoide Arthritis; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SS: Systemische Sklerose; SSc: Systemische Sklerose; MCTD: Mixed connective tissue disease; APS: Aniphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber

Wie in der obigen Abbildung erkennbar, sind die Entbindungswochen der Patientinnen, die an SLE und APS erkrankt sind signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.7.2 Vergleich der Gruppen anhand des Geburtszeitpunktes



**Abbildung 8: Kreisdiagramm Geburtszeitpunkt des Kindes der gesunden Kontrollen und der Rheumapatientinnen:**

FG: <37SSW, zeitgerecht: 37 bis 42+0SSW, Übertragung: >42SSW

Obige Kreisdiagramme stellen den Anteil der Neugeborenen, die am jeweiligen Geburtszeitpunkt geboren wurden zwischen den gesunden Müttern und den Müttern mit rheumatischer Erkrankung dar.

Im Folgenden werden die Geburtszeitpunkte noch einmal im Detail dargestellt:

**Tabelle 44: Geburtszeitpunkt der Kinder aller gesunden Kontrollen und Rheumapatientinnen im Detail in Prozent**

		Geburtszeitpunkt						
		extreme Frühgeburt	sehr frühe Frühgeburt	moderate Frühgeburt	späte Frühgeburt	zeitgerecht	Terminüberschreitung	Übertragung
Gesund	Anzahl	9	18	17	86	694	485	17
	Anzahl (%)	0,7%	1,4%	1,3%	6,5%	52,3%	36,6%	1,3%
Rheuma	Anzahl	3	3	10	38	234	43	3
	Anzahl (%)	0,9%	0,9%	3,0%	11,4%	70,1%	12,9%	0,9%

**extreme FG: <28SSW, sehr frühe FG: 28 bis <32SSW, moderate FG: 32 bis <34SSW, späte FG: 34 bis <37SSW, zeitgerecht: 37 bis 40+0SSW, Terminüberschreitung: 40+1 bis 42+0SSW, Übertragung: >42SSW**

In der Gruppe der gesunden Kontrollen, werden die Kinder vermehrt an der Überschreitung des Termins geboren (36,6%). In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatischer Erkrankung sind dies nur 12,9%. Dementsprechend werden in der Gruppe der Patientinnen mehr Kinder zeitgerecht geboren (70,1%). In der Gruppe der gesunden Kontrollen sind dies nur 52,3%.

**Tabelle 45: Geburtszeitpunkt der Kinder aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Geburtszeitpunkt		
		Frühgeburt	zeitgerecht	Übertragung
Gesund	Anzahl	130	1179	17
	Anzahl als Zeilen (%)	9,8%	88,9%	1,3%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	8	88	2
	Anzahl als Zeilen (%)	8,2%	89,8%	2,0%
Kollagenosen	Anzahl	<b>38</b>	154	0
	Anzahl als Zeilen (%)	<b>19,8%</b>	80,2%	0,0%
Vaskulitiden	Anzahl	2	8	1
	Anzahl als Zeilen (%)	18,2%	72,7%	9,1%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	1	15	0
	Anzahl als Zeilen (%)	6,3%	93,8%	0,0%

**FG: <37SSW, zeitgerecht: 37 bis 42+0SSW, Übertragung: >42SSW**

Es fällt auf, dass in der Gruppe der Mütter, die an einer Kollagenose erkrankt sind, Kinder signifikant häufiger als Frühgeburt geboren werden als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe ( $p < 0.001$ ).

Auch in der Aufteilung nach Altersgruppen lässt sich erkennen, dass in der jeweiligen Altersgruppe Kinder von Frauen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, häufiger als späte Frühgeburt geboren werden. Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit jedoch ab.

**Tabelle 46: Geburtszeitpunkt der Kinder aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Geburtszeitpunkt		
		Frühgeburt	zeitgerecht	Übertragung
Gesund	Anzahl	130	1179	17
	Anzahl als Zeilen (%)	9,8%	88,9%	1,3%
RA/JIA	Anzahl	4	49	0
	Anzahl als Zeilen (%)	7,5%	92,5%	0,0%
SpA	Anzahl	4	39	2
	Anzahl als Zeilen (%)	8,9%	86,7%	4,4%
SLE	Anzahl	<b>27</b>	63	0
	Anzahl als Zeilen (%)	<b>30,0%</b>	70,0%	0,0%
SS	Anzahl	5	46	0
	Anzahl als Zeilen (%)	9,8%	90,2%	0,0%
SSc	Anzahl	3	8	0
	Anzahl als Zeilen (%)	27,3%	72,7%	0,0%
MCTD	Anzahl	1	13	0
	Anzahl als Zeilen (%)	7,1%	92,9%	0,0%
undiff. Koll.	Anzahl	2	23	0
	Anzahl als Zeilen (%)	8,0%	92,0%	0,0%
APS	Anzahl	<b>4</b>	8	0
	Anzahl als Zeilen (%)	<b>33,3%</b>	66,7%	0,0%
FMF	Anzahl	1	13	0
	Anzahl als Zeilen (%)	7,1%	92,9%	0,0%

**FG: <37SSW, zeitgerecht: 37 bis 42+0SSW, Übertragung: >42SSW**

**Tabelle 47: Frühgeburtslichkeit der Kinder der Patientinnen mit SLE und APS im Detail in Prozent:**

		Geburtszeitpunkt		
--	--	------------------	--	--

		extreme Frühgeburt	sehr frühe Frühgeburt	moderate Frühgeburt	späte Frühgeburt
SLE	Anzahl	0	1	<b>9</b>	<b>17</b>
	Anzahl als Zeilen (%)	0,0%	1,1%	<b>10,0%</b>	<b>18,9%</b>
APS	Anzahl	1	2	0	1
	Anzahl als Zeilen (%)	8,3%	16,7%	0,0%	8,3%

**extreme FG: <28SSW, sehr frühe FG: 28 bis <32SSW, moderate FG: 32 bis <34SSW, späte FG: 34 bis<37SSW**

Es fällt auf, dass Neugeborene von Müttern, die an SLE oder APS erkrankt sind, vermehrt als Frühgeburt geboren werden und hier vor allem als moderate oder späte Frühgeburt.

Dabei weisen Patientinnen, die an SLE erkrankt sind, innerhalb aller Altersklassen ein erhöhtes Risiko für eine moderate oder späte Frühgeburt auf.

Die früheste Entbindungswoche zeigte sich bei einer 35-jährigen Patientin, die an einer undifferenzierten Vaskulitis erkrankt ist. Das Kind wurde in der 25+1 SSW mittels sekundärer Sectio entbunden. Der Nabelarterien-pH Wert nach der Geburt lag bei 7,35 und das Kind wog 640g. Der APGAR-Wert nach 1 Minute betrug 3 und nach 5 und 10 Minuten jeweils 8. Das Kind wurde auf die Neonatologie verlegt. Nach der Geburt schwankender Gesundheitszustand des Kindes, der Ductus arteriosus Botalli war nicht verschlossen. Ein kleiner apikaler muskulärer Ventrikelseptumdefekt konnte im Verlauf festgestellt werden. Das Kind wurde nach vier Monaten nach Hause entlassen und erhielt für weitere vier Monate Sauerstoff per Nasensonde. Mit einem Jahr altersentsprechendes Kontakt- und Explorationsverhalten und altersentsprechende motorische Entwicklung. Es lag zu diesem Zeitpunkt jedoch eine somatische Retardierung vor. Mit acht Jahren ist das Kind fit und leistungsfähig und besucht eine Regelgrundschule.

Zwei weitere Kinder wurden in der 27.SSW entbunden:

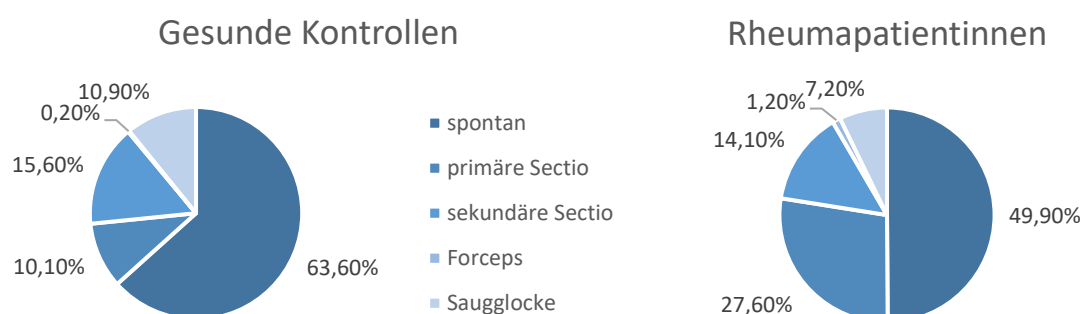
Das erste wurde von einer 28-jährigen Patientin, die am APS erkrankt ist, in der 27. SSW spontan entbunden. Die Mutter wurde mit einer Plazentainsuffizienz und einem HELLP diagnostiziert. Das Kind wies nach der Geburt eine IUGR auf. Es wog 720g, hatte einen Nabelarterien-pH Wert von 7,31 und APGAR-Werte

von 8, 9 und 10. Das Kind wurde auf die Neonatologie verlegt. Mit sechs Jahren ist das Kind altersentsprechend entwickelt mit geringen Auffälligkeiten im Bereich Aufmerksamkeit, Konzentration und Anstrengungsbereitschaft. Das Kind besucht einen Regelkindergarten.

Das zweite Kind wurde von einer 36-jährigen Patientin, die an Sarkoidose erkrankt ist, in der 26+4 SSW mittels sekundärer Sectio entbunden. Die Mutter wies während der Schwangerschaft eine Hypertonie auf. Das Kind wog nach der Geburt 590g und wies einen Nabelarterien-pH Wert von 7,28 auf. Die APGAR-Werte waren 7, 9 und 9. Das Kind wurde auf die Neonatologie verlegt. Nach der Geburt litt das Kind an einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli, der mit zwei Zyklen Ibuprofen behandelt werden konnte. Mit fünf Jahren ist das Kind psychomotorisch altersentsprechend entwickelt und besucht einen Kindergarten.

### 3.8 Geburtsmodus

Im Folgenden wird der Geburtsmodus zwischen den gesunden Kontrollen und den Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung verglichen.



**Abbildung 9: Kreisdiagramm Geburtsmodus gesunde Kontrollen und Rheumapatientinnen**

Patientinnen der gesunden Kontrollgruppe entbinden häufiger spontan als Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung. Dafür entbinden Rheumapatientinnen häufiger mittels primärer Sectio.

**Tabelle 48: Geburtsmodus aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen aufgeteilt nach Altersklasse in Prozent**

---

Geburtsmodus

---

			primäre		sekundäre		Sauggloc
			spontan	Sectio	Sectio	Forceps	ke
<30	Gesun	Anzahl	262	43	75	2	61
	d	Anzahl als Zeilen (%)	59,1%	9,7%	16,9%	0,5%	13,8%
	Rheum	Anzahl	48	21	7	0	6
	a	Anzahl als Zeilen (%)	58,5%	25,6%	8,5%	0,0%	7,3%
30- 35	Gesun	Anzahl	386	66	97	0	64
	d	Anzahl als Zeilen (%)	63,0%	10,8%	15,8%	0,0%	10,4%
	Rheum	Anzahl	83	40	27	2	13
	a	Anzahl als Zeilen (%)	50,3%	24,2%	16,4%	1,2%	7,9%
>35	Gesun	Anzahl	195	25	30	0	19
	d	Anzahl als Zeilen (%)	72,5%	9,3%	11,2%	0,0%	7,1%
	Rheum	Anzahl	35	31	13	2	5
	a	Anzahl als Zeilen (%)	40,7%	36,0%	15,1%	2,3%	5,8%

Der Anteil der Frauen mit rheumatischer Erkrankung, die spontan entbinden sinkt mit steigendem Alter und ist in den Altersgruppen 30-35 und >35 Jahre niedriger als der Anteil der gesunden spontan entbindenden Frauen. Innerhalb aller Altersklassen haben Frauen mit rheumatischer Erkrankung häufiger eine primäre Sectio als gesunde Frauen.

**Tabelle 49: Geburtsmodus aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent**

			Geburtsmodus				
			spontan	primäre Sectio	sekundäre Sectio	Forceps	Sauggloc ke
Gesund		Anzahl	843	134	202	2	144
		Anzahl als Zeilen (%)	63,6%	10,1%	15,2%	0,2%	10,9%
Entzündliche Gelenkerkrankungen		Anzahl	54	17	14	1	11
		Anzahl als Zeilen (%)	55,7%	17,5%	14,4%	1,0%	11,3%



Kollagenosen	Anzahl	89	65	26	2	10
	Anzahl als Zeilen (%)	46,4%	33,9%	13,5%	1,0%	5,2%
Vaskulitiden	Anzahl	6	2	3	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	54,5%	18,2%	27,3%	0,0%	0,0%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	12	2	0	1	1
	Anzahl als Zeilen (%)	75,0%	12,5%	0,0%	6,3%	6,3%

Innerhalb der Erkrankungsgruppen der entzündlichen Gelenkerkrankungen und Kollagenosen entbinden die Frauen seltener spontan als Frauen der gesunden Kontrollgruppe und haben häufiger eine primäre Sectio. Sekundäre Sectiones werden etwa gleich häufig durchgeführt wie in der gesunden Kontrollgruppe. Innerhalb aller Altersgruppen entbinden Frauen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, seltener spontan als gesunde Frauen. Dafür ist der Anteil an primären Sectiones in der Gruppe der Frauen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, höher als in der gesunden Kontrollgruppe.

**Table 50: Geburtsmodus aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Geburtsmodus				
		spontan	primäre Sectio	sekundäre Sectio	Forceps	Saugglocke
Gesund	Anzahl	843	134	202	2	144
	Anzahl als Zeilen (%)	63,6%	10,1%	15,2%	0,2%	10,9%
RA/JIA	Anzahl	29	9	8	1	5
	Anzahl als Zeilen (%)	55,8%	17,3%	15,4%	1,9%	9,6%
SpA	Anzahl	25	8	6	0	6
	Anzahl als Zeilen (%)	55,6%	17,8%	13,3%	0,0%	13,3%
SLE	Anzahl	33	<b>40</b>	11	1	5
	Anzahl als Zeilen (%)	36,7%	<b>44,4%</b>	12,2%	1,1%	5,6%
SS	Anzahl	27	13	7	1	3

	Anzahl als Zeilen (%)	52,9%	25,5%	13,7%	2,0%	5,9%
SSc	Anzahl	8	2	1	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	72,7%	18,2%	9,1%	0,0%	0,0%
MCTD	Anzahl	10	2	2	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	71,4%	14,3%	14,3%	0,0%	0,0%
undiff. Koll.	Anzahl	10	8	5	0	2
	Anzahl als Zeilen (%)	40,0%	32,0%	20,0%	0,0%	8,0%
APS	Anzahl	2	6	3	0	1
	Anzahl als Zeilen (%)	16,7%	50,0%	25,0%	0,0%	8,3%
FMF	Anzahl	11	1	0	1	1
	Anzahl als Zeilen (%)	78,6%	7,1%	0,0%	7,1%	7,1%

Es fällt auf, dass Frauen, die an SLE erkrankt sind, deutlich häufiger mittels primärer Sectio entbinden als gesunde Frauen. Auch im Vergleich zu den anderen Erkrankungen, wird in der Gruppe der Frauen mit SLE am häufigsten mittels primärer Sectio entbunden. Auch Frauen mit den Erkrankungen RA/JIA, SpA und SS entbinden häufiger mittels primärer Sectio als gesunde Frauen. Die Fallzahlen der Erkrankungen SSc, MCTD, undifferenzierte Kollagenose, APS und FMF sind zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

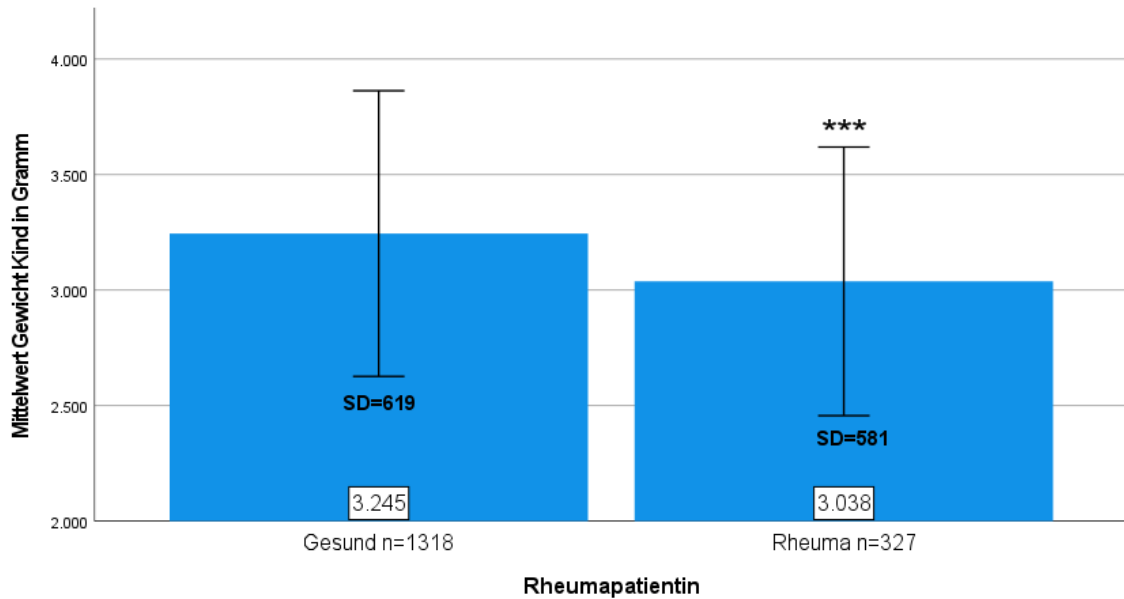
Innerhalb aller Altersgruppen entbinden Frauen, die an SLE erkrankt sind, häufiger mittels primärer Sectio als gesunde Frauen.

### 3.9 Trophie des Neugeborenen

#### 3.9.1 Gewicht des Neugeborenen

Im Folgenden wird das Gewicht der Neugeborenen in Gramm und anhand der Perzentilenwerte zwischen der Gruppe der gesunden Kontrollen und der Patientinnen mit rheumatischer Erkrankung verglichen.

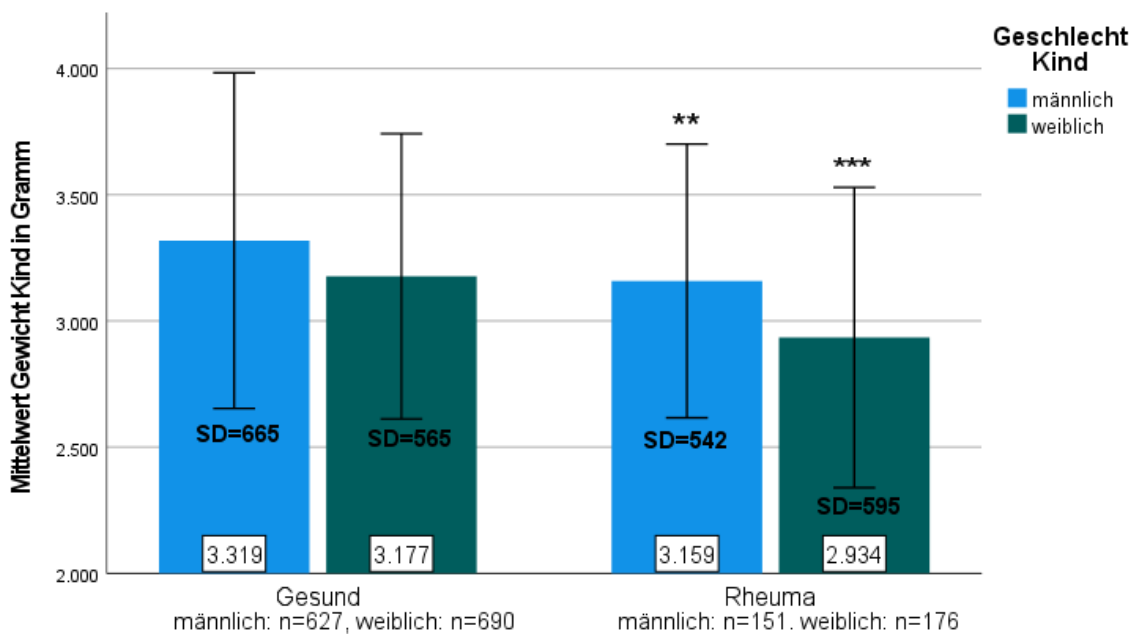
### 3.9.1.1 Auswertung in Gramm



**Abbildung 10: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung:**

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

Der Vergleich der beiden Mittelwerte ergibt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0.001$ ).



**Abbildung 11: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Geschlecht:**

\*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

Der signifikante Unterschied bleibt bestehen, auch wenn man die beiden Gruppen nach Geschlecht aufteilt.

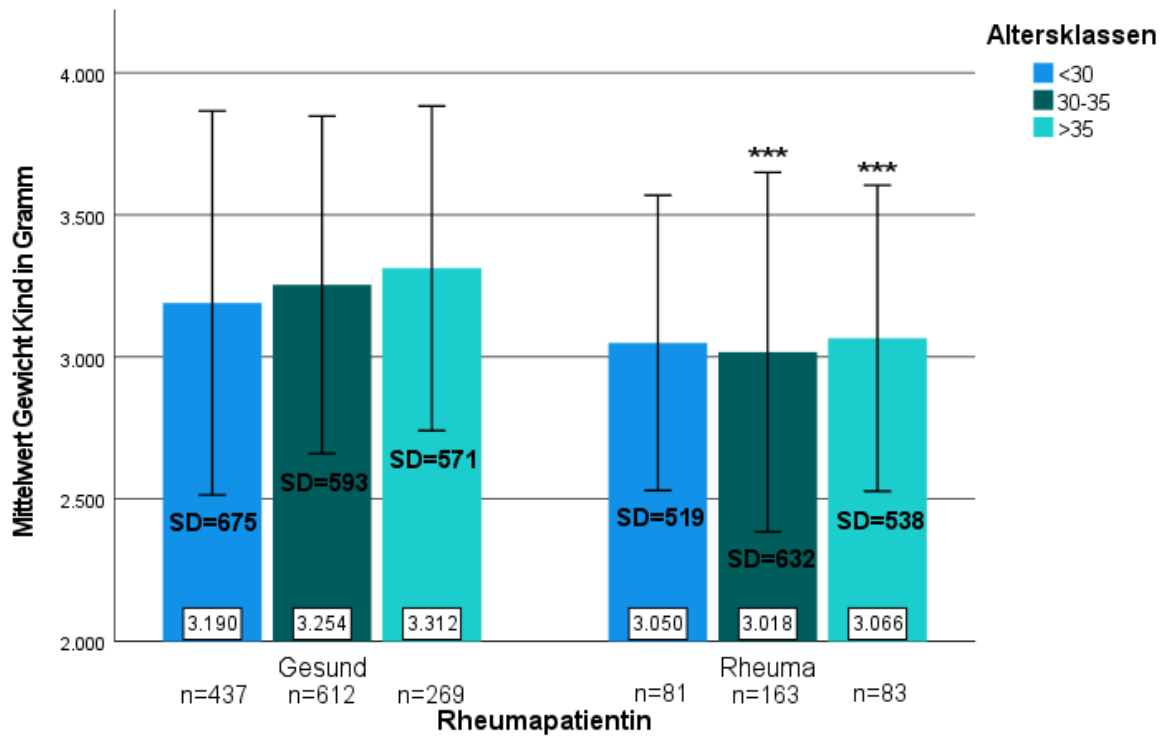
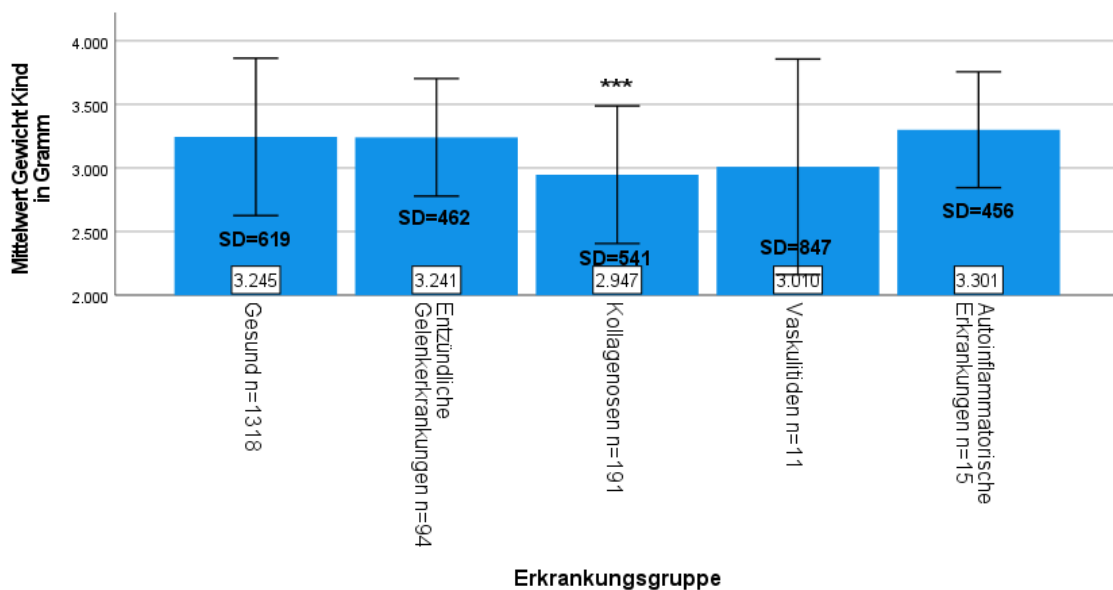


Abbildung 12: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Altersklassen aller gesunden Kontrollen und Rheumapatientinnen:

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

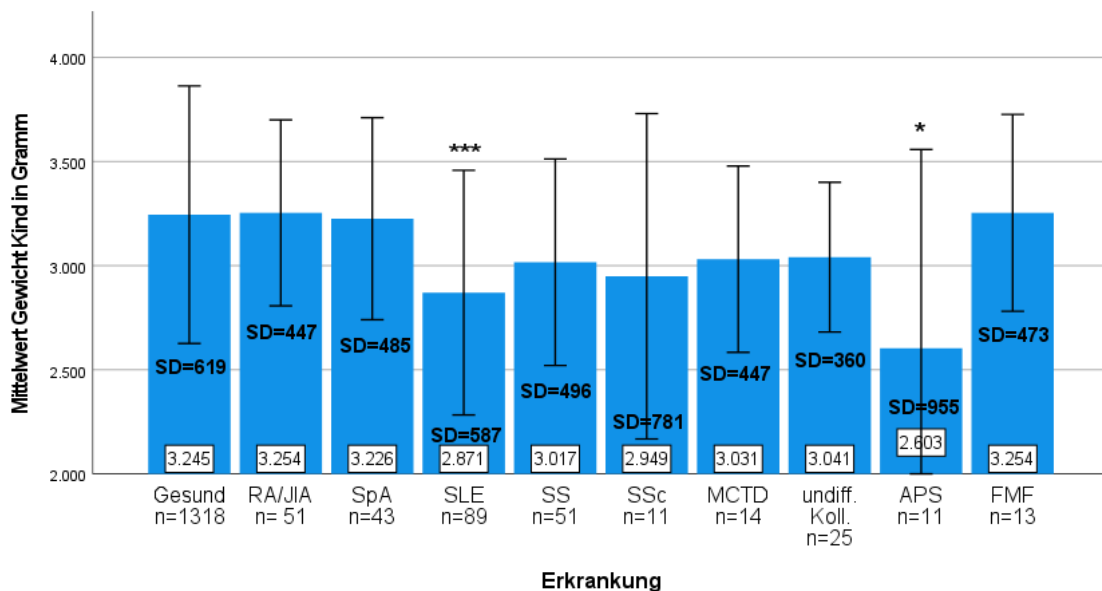
Innerhalb der Altersgruppe der <30-Jährigen ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten. Innerhalb der Altersgruppen 30-35 Jahre und >35 Jahre ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten ( $p < 0.001$ ).



**Abbildung 13: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen:**

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

Das mittlere Gewicht der Neugeborenen von Müttern, die an einer Kollagenose erkrankt sind, unterscheidet sich signifikant vom mittleren Gewicht der gesunden Kontrollgruppe ( $p < 0.001$ ). Das Geschlecht des Kindes und das Alter der Mutter bei Geburt hat darauf keinen Einfluss.



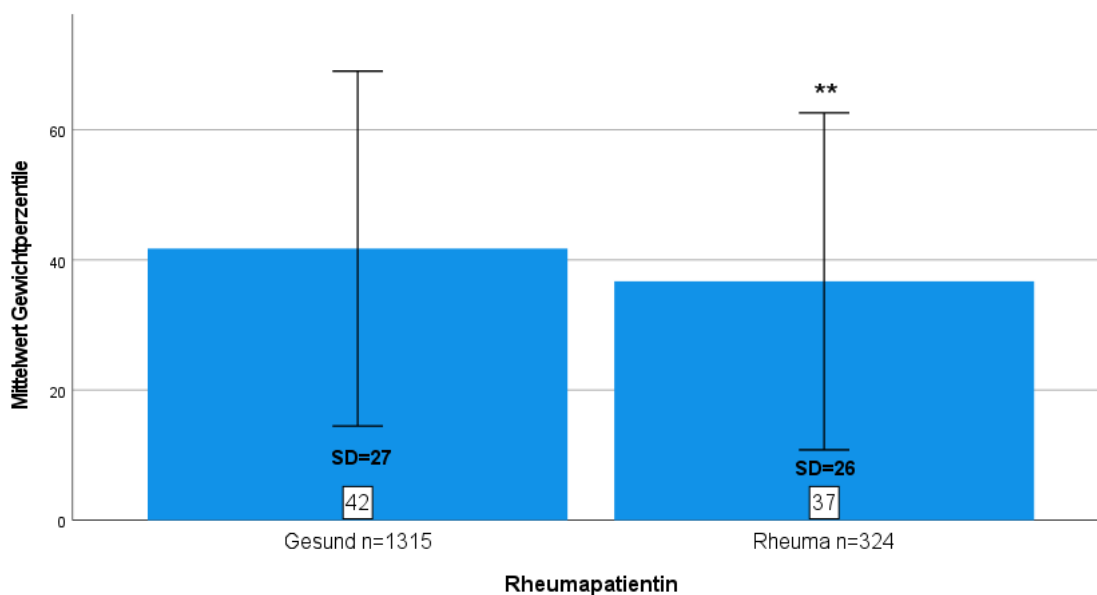
**Abbildung 14: Mittleres Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen:**

\*\*\*  $p < 0.001$ , \*  $p < 0.05$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl; RA: Rheumatoide Arthritis; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SS:

**Systemische Sklerose; SSc: Systemische Sklerose; MCTD: Mixed connective tissue disease; APS: Aniphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber**

Das mittlere Gewicht der Neugeborenen von Müttern, die an SLE ( $p < 0.001$ ) oder APS ( $p = 0.021$ ) erkrankt sind, unterscheidet sich signifikant vom mittleren Gewicht der gesunden Kontrollen.

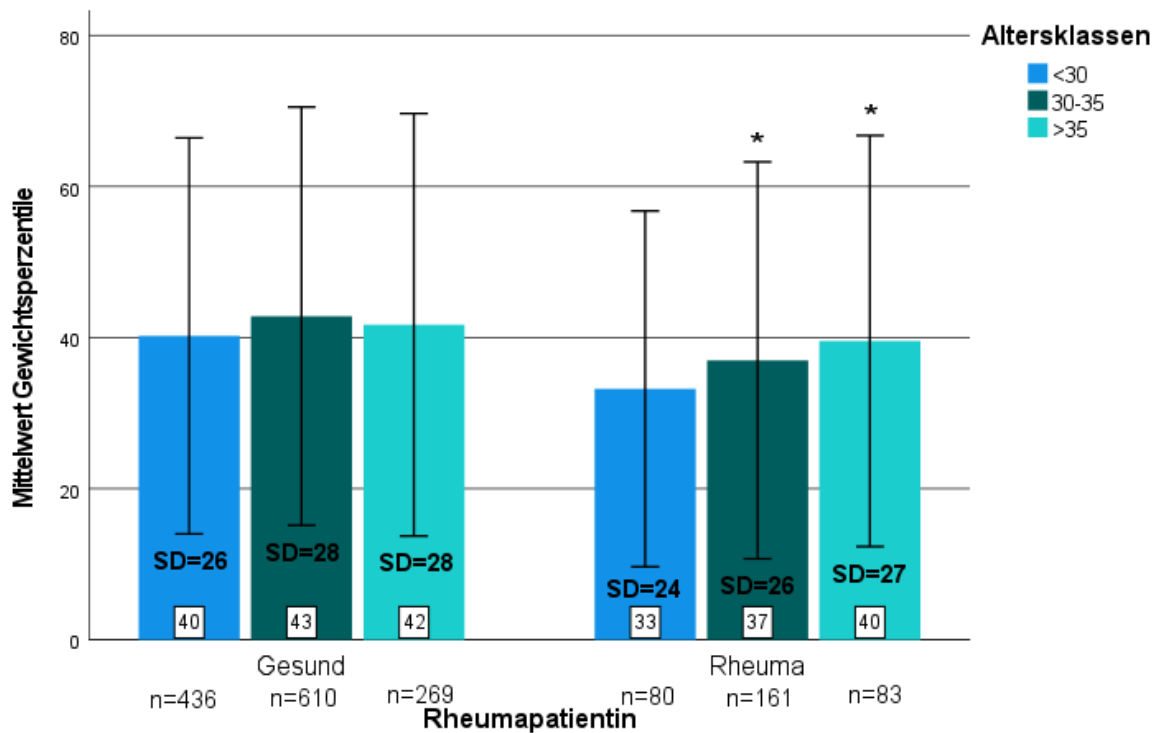
### 3.9.1.2 Auswertung anhand der Perzentilenwerte



**Abbildung 15: Mittelwert der Gewichtspersentile des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung:**

**\*\*  $p < 0.01$ ; SD: Standarabweichung; n: Anzahl**

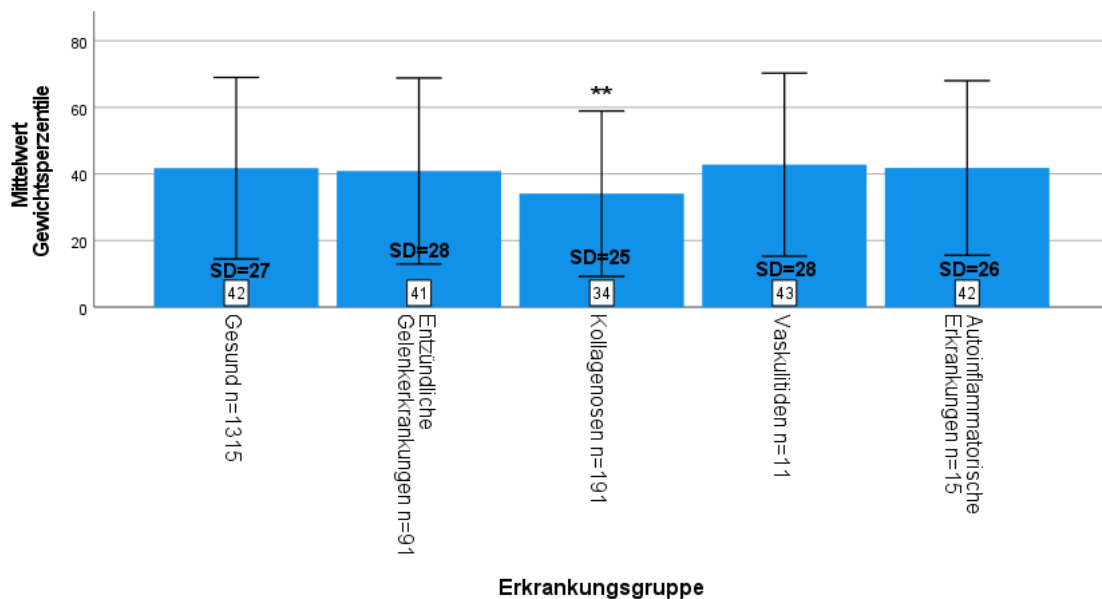
Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen spiegelt sich auch in den Perzentilenwerten wider.



**Abbildung 16: Mittelwert der Gewichtsperzentile des Kindes aufgeteilt nach Altersklasse aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen:**

*\*  $p < 0.05$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl*

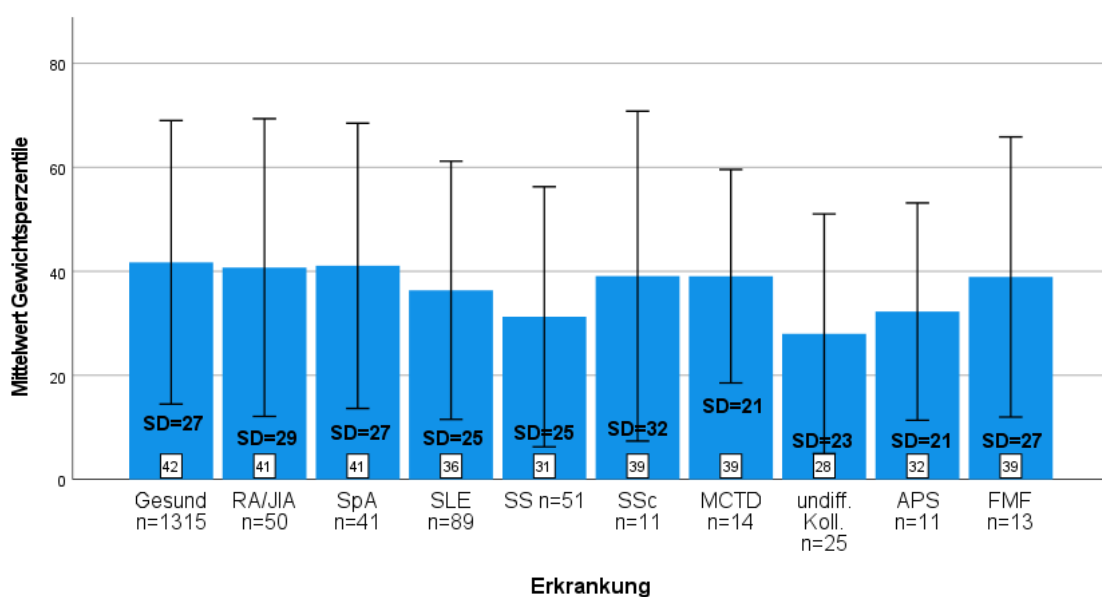
Auch in den Altersgruppen der <30-Jährigen ( $p=0.026$ ) und der 30-35-Jährigen ( $p=0.016$ ) unterscheiden sich die Mittelwerte der beiden Gruppen signifikant voneinander. Innerhalb der Altersgruppe der >35-Jährigen unterscheiden sich die beiden Mittelwerte nicht voneinander.



**Abbildung 17: Mittelwert der Gewichtszentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen:**

**\*\*  $p < 0.01$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl**

Der Mittelwert der Gewichtszentile der Erkrankungsgruppe Kollagenosen liegt bei 34 (SD=25) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Mittelwert der Gewichtszentile der gesunden Kontrollen ( $p=0.003$ ). Der Mittelwert der Gewichtszentile der anderen Erkrankungsgruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied zu dem der gesunden Kontrollen.





**Abbildung 18: Mittelwert der Gewichtsperzentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen:**

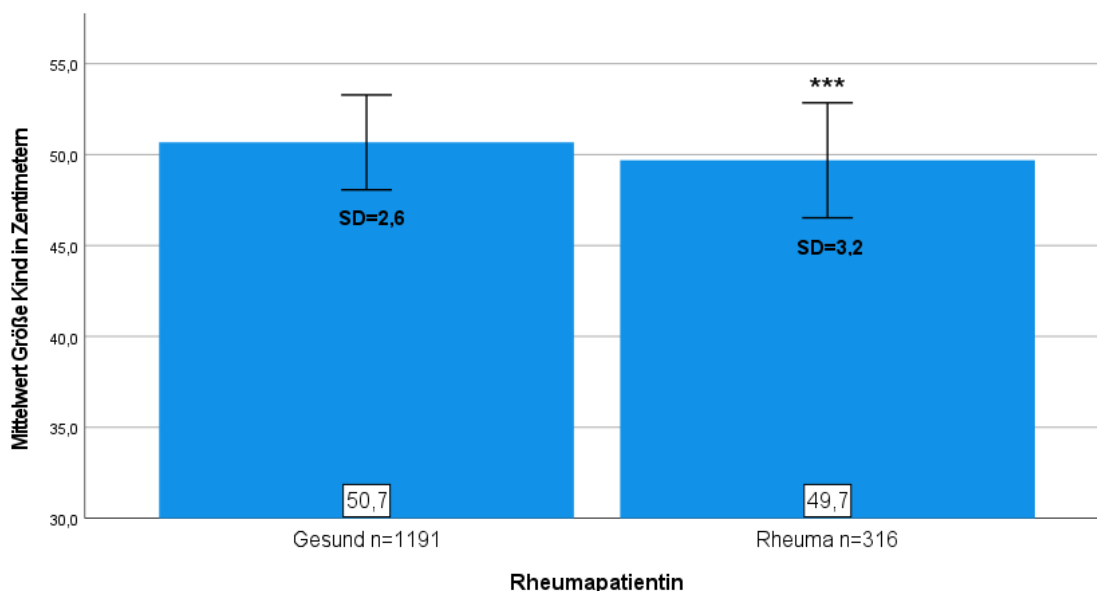
*SD: Standardabweichung; n: Anzahl; RA: Rheumatoide Arthritis; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SS: Systemische Sklerose; SSc: Systemische Sklerose; MCTD: Mixed connective tissue disease; APS: Aniphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber*

Der Mittelwert der Gewichtsperzentile der Neugeborenen zeigt bei keiner Erkrankung einen signifikanten Unterschied zum Mittelwert der gesunden Kontrollen. Bei den Erkrankungen SLE (36), SS (31), undifferenzierte Kollagenose (28) und APS (32) ist der Mittelwert jedoch deutlich niedriger als der der gesunden Kontrollen.

### 3.9.2 Größe des Neugeborenen

Im Folgenden wird die Größe der Neugeborenen in Zentimetern und anhand der Perzentilenwerte zwischen der Gruppe der gesunden Kontrollen und der Patientinnen mit rheumatischer Erkrankung verglichen.

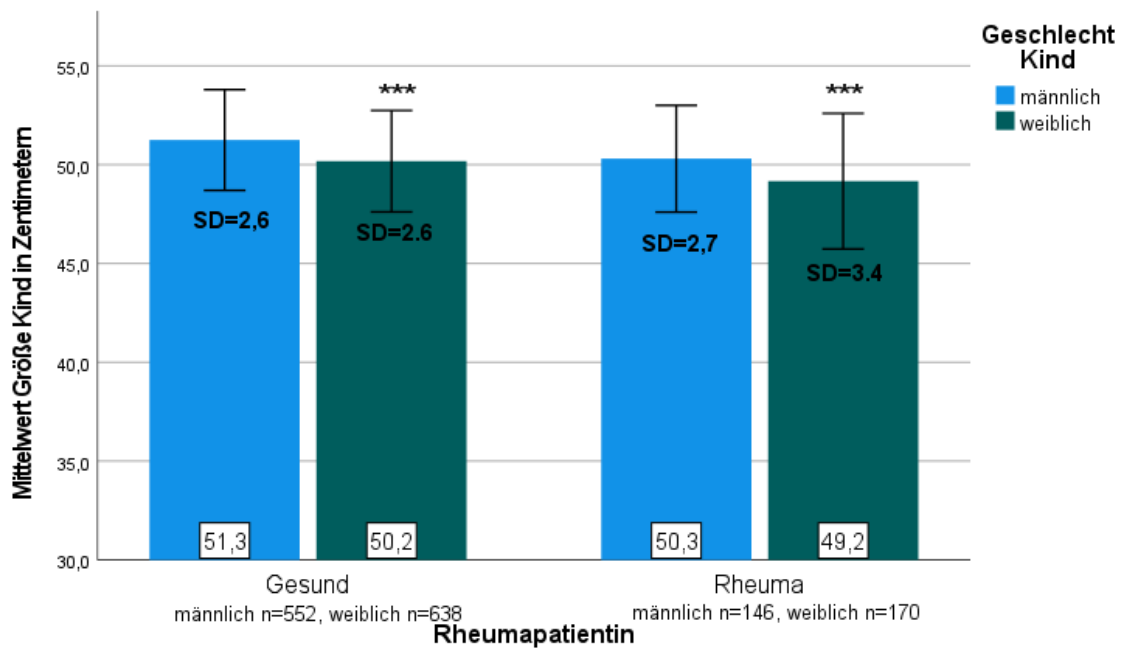
#### 3.9.2.1 Auswertung in Zentimetern



**Abbildung 19: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung:**

**\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl;**

Die beiden Mittelwerte unterscheiden sich signifikant voneinander ( $p < 0.001$ ).

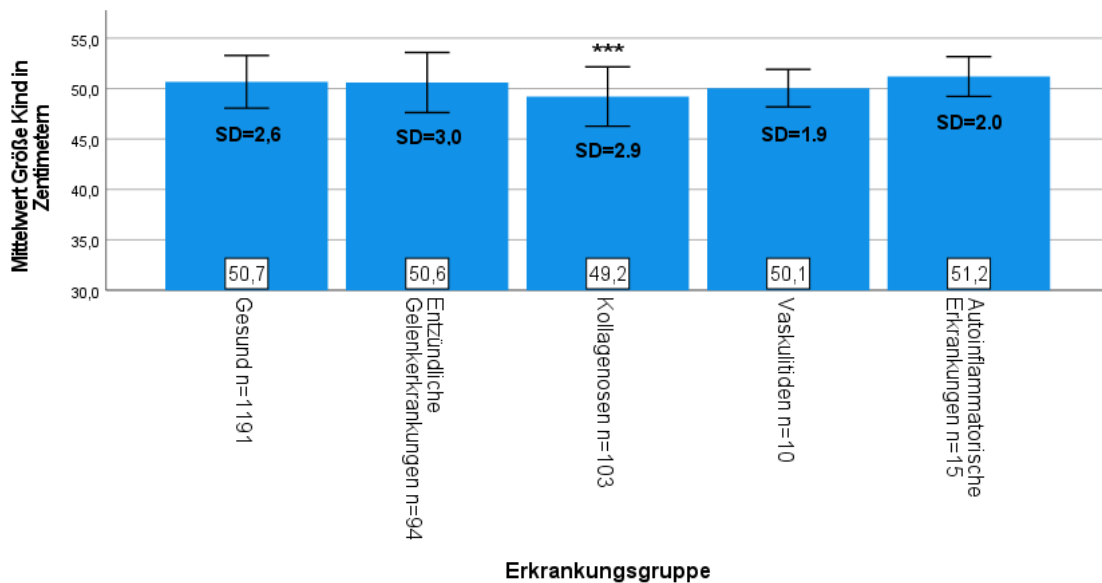


**Abbildung 20: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Geschlecht:**

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

Der signifikante Unterschied bleibt bestehen, auch wenn man die beiden Gruppen nach Geschlecht aufteilt.

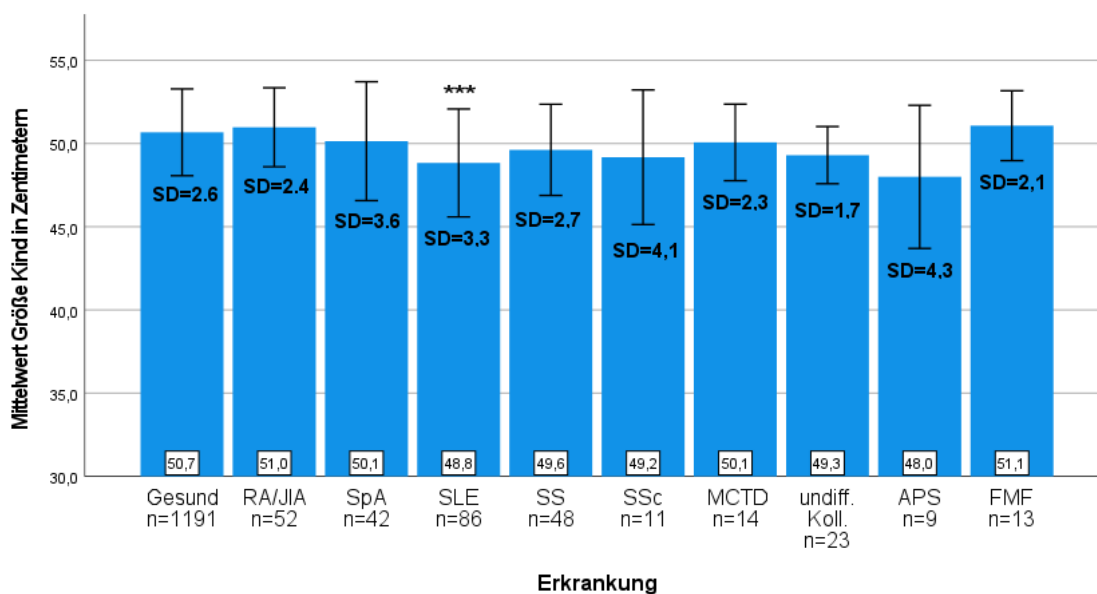
Auch innerhalb der jeweiligen Altersgruppen zeigt sich zwischen den beiden Mittelwerten ein signifikanter Unterschied. In der Altersgruppe <30 Jahre  $p = 0,025$ , in der Altersgruppe 30-35 Jahre  $p < 0.001$  und in der Altersgruppe >35 Jahre  $p < 0.001$ .



**Abbildung 21: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen:**

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

Die mittlere Größe der Neugeborenen von Müttern mit Kollagenosen (49,2cm; SD= 2,9cm) unterscheidet sich signifikant von der mittleren Größe der gesunden Kontrollen (50,7cm; SD=2,6cm) ( $p < 0.001$ ). Die anderen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

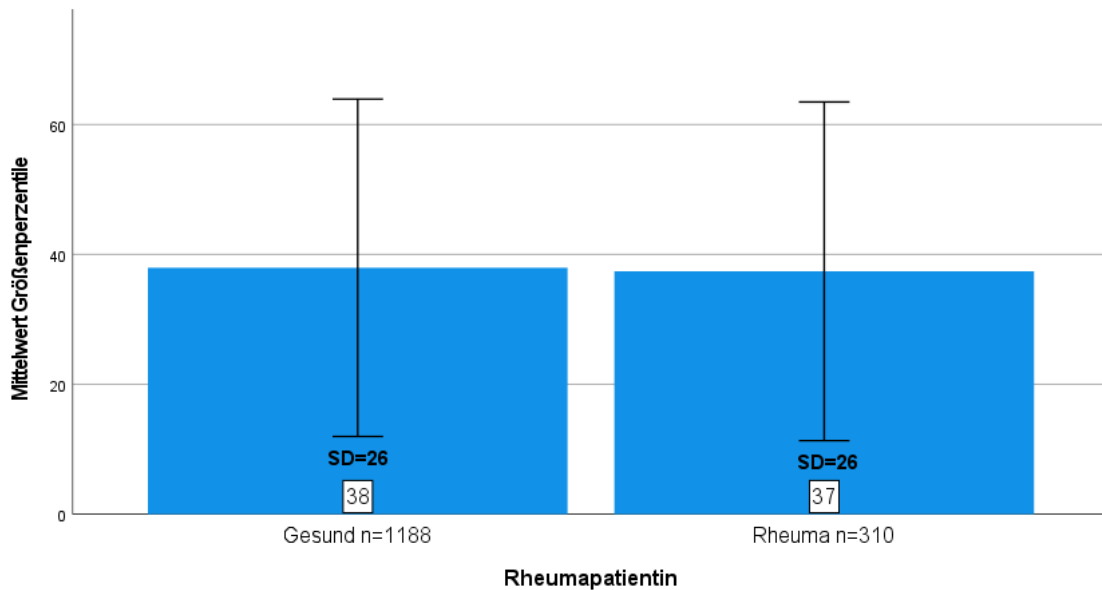


**Abbildung 22: Mittlere Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen:**

\*\*\*  $p < 0.001$ ; SD: Standardabweichung; n: Anzahl; RA: Rheumatoide Arthritis; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SS: Systemische Sklerose; SSc: Systemische Sklerose; MCTD: Mixed connective tissue disease; APS: Aniphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber

Die mittlere Größe der Neugeborenen von Müttern, die an SLE erkrankt sind, unterscheidet sich signifikant von der der gesunden Kontrollen ( $p < 0.001$ ). Dabei hat das Geschlecht keinen Einfluss.

### 3.9.2.2 Auswertung anhand der Perzentilenwerte

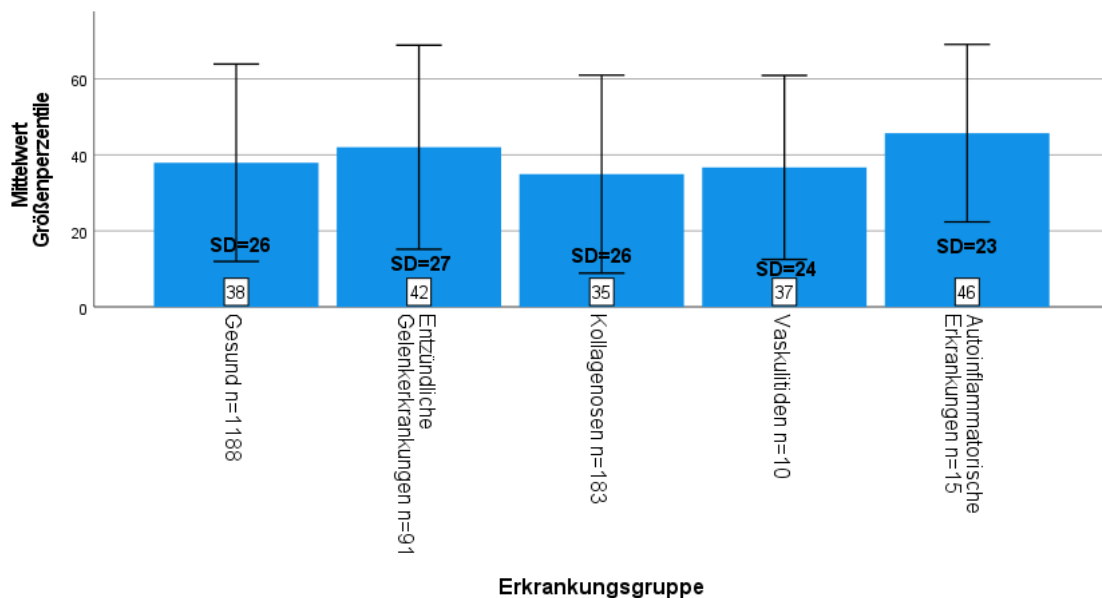


**Abbildung 23: Mittelwert der Größenperzentile des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung:**

SD: Standarabweichung; n: Anzahl

Beide Werte unterscheiden sich nicht statistisch signifikant ( $p=0.744$ ).

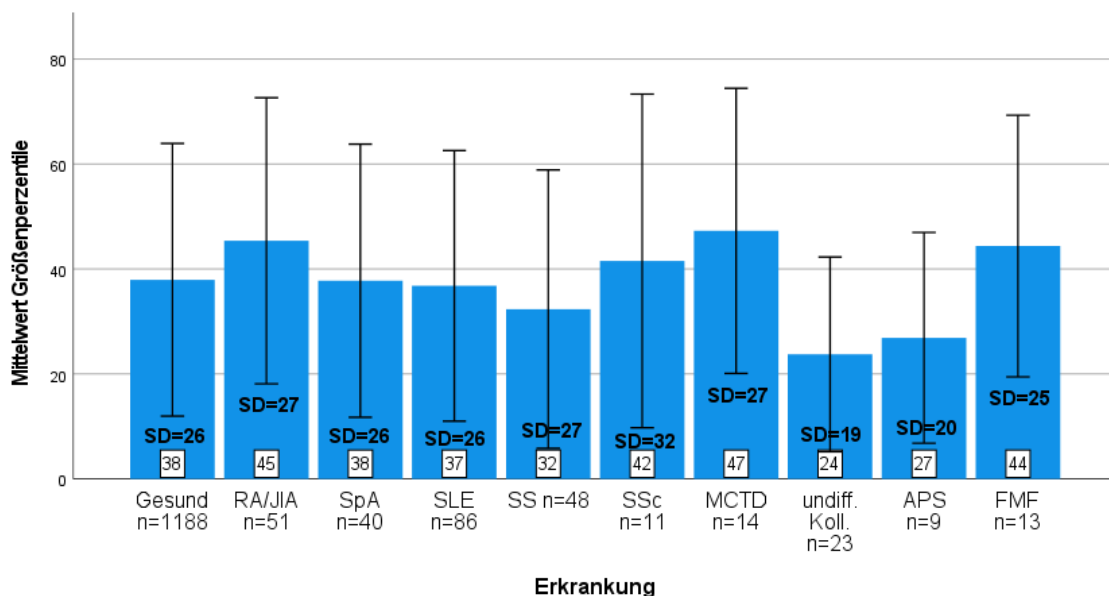
Auch innerhalb der Altersgruppen unterscheiden sich die beiden Werte nicht statistisch signifikant voneinander.



**Abbildung 24: Mittelwert der Größenperzentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen:**

SD: Standarabweichung; n: Anzahl

Keiner der Mittelwerte der Größenperzentilen unterscheidet sich signifikant vom Mittelwert der Größenperzentile der gesunden Kontrollen. Der Mittelwert der Größenperzentilen der Gruppe der Kollagenosen (35) ist jedoch numerisch deutlich niedriger als der der gesunden Kontrollen. In der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen (42) und der Gruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen (46) liegt der Mittelwert deutlich höher.



**Abbildung 25: Mittelwert der Größenperzentile des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen:**

**SD: Standarabweichung; n: Anzahl; RA: Rheumatoide Arthritis; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SS: Systemische Sklerose; SSc: Systemische Sklerose; MCTD: Mixed connective tissue disease; APS: Aniphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber**

Keiner der Mittelwerte der Größenperzentile der Erkrankungen unterscheidet sich signifikant von dem der gesunden Kontrollen. Die Mittelwerte der Größenperzentilen der Erkrankungen SS (32), undifferenzierte Kollagenosen (24) und APS (27) sind numerisch jedoch deutlich geringer als die der gesunden Kontrollen. Die Mittelwerte der Größenperzentilen der Erkrankungen RA/JIA (45), SSc (42), MCTD (47) und FMF (44) sind numerisch deutlich größer als die der gesunden Kontrollen.

### 3.9.3 SGA und LGA

Im Folgenden wird verglichen, wie häufig ein Neugeborenes zu groß (LGA) oder zu klein (SGA) für sein Alter in der Gruppe der gesunden Kontrollen und Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung vorkommt.

**Table 51: SGA/LGA des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		SGA/LGA		
		unauffällig	SGA	LGA
Gesund	Anzahl	1061	181	73
	Anzahl als Zeilen (%)	80,7%	13,8%	5,6%
Rheuma	Anzahl	260	52	12
	Anzahl als Zeilen (%)	80,2%	16,0%	3,7%

Neugeborene von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung unterscheiden sich hier kaum von den Neugeborenen der Mütter der gesunden Kontrollgruppe. Keiner der Werte unterscheidet sich signifikant voneinander.

**Table 52: SGA/LGA des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent**

		SGA LGA		
		unauffällig	SGA	LGA
Gesund	Anzahl	1061	181	73
	Anzahl als Zeilen (%)	80,7%	13,8%	5,6%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	72	13	6
	Anzahl als Zeilen (%)	79,1%	14,3%	6,6%
Kollagenosen	Anzahl	151	37	3
	Anzahl als Zeilen (%)	79,1%	<b>19,4%</b>	1,6%
Vaskulitiden	Anzahl	8	0	3
	Anzahl als Zeilen (%)	72,7%	0,0%	27,3%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	14	1	0
	Anzahl als Zeilen (%)	93,3%	6,7%	0,0%

In der Gruppe der Kollagenosen kommt ein SGA-Neugeborenes deutlich häufiger vor als in der Gruppe der gesunden Kontrollen (19,4%) ( $p=0.04$ ). Dabei kommt das Ereignis altersunabhängig vor.

**Tabelle 53: SGA/LGA des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		SGA LGA		
		unauffällig	SGA	LGA
Gesund	Anzahl	1061	181	73
	Anzahl als Zeilen (%)	80,7%	13,8%	5,6%
RA/JIA	Anzahl	37	8	5
	Anzahl als Zeilen (%)	74,0%	16,0%	10,0%
SpA	Anzahl	35	5	1
	Anzahl als Zeilen (%)	85,4%	12,2%	2,4%
SLE	Anzahl	75	12	2
	Anzahl als Zeilen (%)	84,3%	13,5%	2,2%
SS	Anzahl	36	14	1
	Anzahl als Zeilen (%)	70,6%	27,5%	2,0%
SSc	Anzahl	10	1	0
	Anzahl als Zeilen (%)	90,9%	9,1%	0,0%
MCTD	Anzahl	12	2	0
	Anzahl als Zeilen (%)	85,7%	14,3%	0,0%
undiff. Koll.	Anzahl	18	7	0
	Anzahl als Zeilen (%)	72,0%	28,0%	0,0%
APS	Anzahl	10	1	0
	Anzahl als Zeilen (%)	90,9%	9,1%	0,0%
FMF	Anzahl	12	1	0
	Anzahl als Zeilen (%)	92,3%	7,7%	0,0%

Insbesondere Patientinnen, die an SS (27,5%) ( $p=0.006$ ) oder einer undifferenzierten Kollagenose (28,0%) ( $p=0.072$ ) erkrankt sind, haben SGA-Feten. Patientinnen, die an RA/JIA erkrankt sind, haben ein erhöhtes Vorkommen an LGA-Feten (10,0%).

### 3.9.4 Einfluss von Prednisolon auf die Trophie

Im Folgenden wird untersucht, ob die Einnahme von Prednisolon während der Schwangerschaft Einfluss auf Gewicht und Größe des Kindes hatte.

**Tabelle 54: Einfluss von Prednisolon auf das Geburtsgewicht des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung**

		Gewicht Kind		
		Standardabweichung		
		Gültige Anzahl	Mittelwert	chung

Prednisolon	keine Einnahme	Rheuma	198	3104	587
	Einnahme stattgefunden	Rheuma	129	2937	560

Wurde Prednisolon während der Schwangerschaft eingenommen, ist das Geburtsgewicht des Neugeborenen signifikant niedriger als ohne Einnahme von Prednisolon ( $p=0.011$ ).

**Tabelle 55: Einfluss von Prednisolon auf das Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

			Gewicht Kind		
			Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Prednisolon	keine Einnahme	RA/JIA	21	3243	492
		SpA	34	3215	511
		SLE	40	<b>3039</b>	<b>543</b>
		SS	35	<b>3125</b>	<b>468</b>
		SSc	8	<b>3111</b>	<b>762</b>
		MCTD	9	<b>3242</b>	<b>226</b>
		undiff. Koll.	19	<b>3064</b>	<b>341</b>
	Einnahme stattgefunden	APS	11	2603	955
		FMF	11	<b>3379</b>	<b>395</b>
		RA/JIA	30	3262	421
		SpA	9	3267	394
		SLE	49	<b>2733</b>	<b>592</b>
		SS	16	<b>2780</b>	<b>487</b>
		SSc	3	<b>2517</b>	<b>797</b>
	MCTD	5	<b>2651</b>	<b>517</b>	
	undiff. Koll.	6	<b>2968</b>	<b>439</b>	
	APS	0	.	.	
	FMF	2	<b>2565</b>	<b>7</b>	

Bei allen Erkrankungen, außer den entzündlichen Gelenkerkrankungen, ist das Geburtsgewicht der Neugeborenen geringer, wenn während der Schwangerschaft Prednisolon eingenommen wurde.



**Tabelle 56: Einfluss von Prednisolon auf die Geburtsgröße des Kindes**

			Größe Kind		
			Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Prednisolon	keine Einnahme	Rheuma	191	49,9	3,3
	Einnahme stattgefunden	Rheuma	125	49,4	3,0

Bezüglich der Größe unterscheiden sich Neugeborene von Müttern, die Prednisolon eingenommen haben nicht von Neugeborenen von Müttern, die kein Prednisolon eingenommen haben.

**Tabelle 57: Einfluss von Prednisolon auf die Geburtsgröße des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

			Größe Kind		
			Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Prednisolon	keine Einnahme	RA/JIA	21	50,7	2,8
		SpA	33	49,9	3,9
		SLE	40	<b>49,4</b>	<b>2,8</b>
		SS	34	<b>50,1</b>	<b>2,9</b>
		SSc	8	<b>50,0</b>	<b>4,1</b>
		MCTD	9	<b>50,7</b>	<b>1,8</b>
		undiff. Koll.	17	49,4	1,7
		APS	9	48,0	4,3
		FMF	11	<b>51,5</b>	<b>2,1</b>
	Einnahme stattgefunden	RA/JIA	31	51,2	2,0
		SpA	9	51,0	1,8
		SLE	46	<b>48,4</b>	<b>3,6</b>
		SS	14	<b>48,5</b>	<b>2,0</b>
		SSc	3	<b>47,0</b>	<b>3,5</b>
		MCTD	5	<b>49,0</b>	<b>2,9</b>
		undiff. Koll.	6	49,0	1,8
		APS	0	.	.
		FMF	2	<b>49,0</b>	<b>0,0</b>

Fett markierte Werte unterscheiden sich voneinander. Betrachtet man die Erkrankungen einzeln schient die Einnahme von Prednisolon einen Einfluss auf die Größe von Neugeborenen zu haben, die von Müttern mit einer Kollagenose geboren wurden.

### 3.9.5 Einfluss von L-Thyroxin auf die Trophie

**Tabelle 58: Einfluss von L-Thyroxin auf das Geburtsgewicht des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung**

			Gewicht Kind		
			Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
LT4	keine Einnahme	Rheuma	217	3063	523
	Einnahme stattgefunden	Rheuma	110	2988	682

Das Geburtsgewicht Neugeborener von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung, die L-Thyroxin eingenommen haben, ist leicht niedriger als das der Neugeborenen der Mütter, die kein L-Thyroxin eingenommen haben.

**Tabelle 59: Einfluss von L-Thyroxin auf das Geburtsgewicht des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

			Gewicht Kind		
			Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
LT4	keine Einnahme	RA/JIA	31	<b>3298</b>	<b>419</b>
		SpA	29	3174	466
		SLE	62	<b>2922</b>	<b>526</b>
		SS	36	3017	546
		SSc	6	2775	689
		MCTD	5	2967	519
		undiff. Koll.	20	3005	358
		APS	6	<b>2613</b>	<b>955</b>
	Einnahme stattgefunden	RA/JIA	20	<b>3186</b>	<b>489</b>
		SpA	14	3333	523
		SLE	27	<b>2752</b>	<b>706</b>
		SS	15	3016	366
		SSc	5	3158	913

MCTD	9	3067	432
undiff. Koll.	5	3186	368
APS	5	<b>2592</b>	<b>1067</b>
FMF	6	3252	428

Bei fett markierten Werten ist das Geburtsgewicht der Neugeborenen niedriger, insofern die Mutter während der Schwangerschaft L-Thyroxin eingenommen hat. Bei den Erkrankungen SpA, SSc und MCTD ist das Geburtsgewicht der Neugeborenen bei Einnahme von L-Thyroxin höher als ohne Einnahme.

**Tabelle 60: Einfluss von L-Thyroxin auf die Geburtsgröße des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung**

			Größe Kind		
			Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
LT4	keine Einnahme	Rheuma	210	49,7	2,9
	Einnahme stattgefunden	Rheuma	106	49,6	3,7

Die Einnahme von L-Thyroxin während der Schwangerschaft scheint keinen Einfluss auf die Größe des Neugeborenen zu haben.

### **3.9.6 Einfluss eines sekundären APS auf die Trophie**

Im Folgenden wird untersucht, ob ein sekundäres APS Einfluss auf Gewicht und Größe des Kindes hatte.

Sieben Patientinnen mit SLE wiesen ein sekundäres APS auf und eine Patientin, die an einer undifferenzierten Kollagenose erkrankt war.

**Tabelle 61: Einfluss eines sekundären APS auf das Geburtsgewicht des Kindes aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung**

			Gewicht Kind		
			Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
	kein sekundäres APS	Rheuma	319	3048	579
	sekundäres APS	Rheuma	8	2636	576

Neugeborene von Müttern, die an einem sekundären APS erkrankt sind, weisen ein niedrigeres Geburtsgewicht auf als Neugeborene von Müttern, die kein sekundäres APS haben.

**Tabelle 62: Einfluss eines sekundären APS auf die Geburtsgröße des Kindes**

		Größe Kind		
		Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
kein sekundäres APS	Rheuma	309	49,7	3,1
sekundäres APS	Rheuma	7	47,4	3,6

Die Größe Neugeborener von Müttern, die an einem sekundären APS erkrankt sind, ist niedriger als die Größe Neugeborener von Müttern, die nicht an einem sekundären APS erkrankt sind.

### 3.10 IUGR

Im Folgenden wird dargestellt wie viele Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe und wie viele Neugeborene der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung eine IUGR aufwiesen.

**Tabelle 63: IUGR des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung**

		IUGR	
		keine IUGR	IUGR
Gesund	Anzahl	1291	36
	Anzahl als Zeilen (%)	97,3%	2,7%
Rheuma	Anzahl	153	11
	Anzahl als Zeilen (%)	93,3%	6,7%

In der Gruppe der Rheumapatientinnen wiesen signifikant mehr Kinder eine IUGR auf ( $p=0.006$ ).

**Tabelle 64: IUGR des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen**

		IUGR	
		keine IUGR	IUGR
Gesund	Anzahl	1291	36

	Anzahl als Zeilen (%)	97,3%	2,7%
Entzündliche	Anzahl	32	1
Gelenkerkrankungen	Anzahl als Zeilen (%)	97,0%	3,0%
Kollagenosen	Anzahl	102	8
	Anzahl als Zeilen (%)	92,7%	7,3%
Vaskulitiden	Anzahl	4	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
Autoinflammatorische	Anzahl	4	0
Erkrankungen	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

Neugeborene von Müttern, die an einer Kollagenose erkrankt sind, werden deutlich häufiger mit IUGR diagnostiziert (7,3%) (p=0.016).

**Tabelle 65: IUGR des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen**

		IUGR	
		keine IUGR	IUGR
Gesund	Anzahl	1291	36
	Anzahl als Zeilen (%)	97,3%	2,7%
RA/JIA	Anzahl	20	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SpA	Anzahl	12	1
	Anzahl als Zeilen (%)	92,3%	7,7%
SLE	Anzahl	45	8
	Anzahl als Zeilen (%)	84,9%	15,1%
SS	Anzahl	20	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SSc	Anzahl	7	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
MCTD	Anzahl	10	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
undiff. Koll.	Anzahl	19	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
APS	Anzahl	8	1
	Anzahl als Zeilen (%)	88,9%	11,1%
FMF	Anzahl	3	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

Neugeborene von Müttern, die an SLE (15,1%) ( $p < 0.001$ ) oder SpA (7,7%) erkrankt sind, werden deutlich häufiger mit einer IUGR diagnostiziert.

### 3.11 APGAR-Wert

Der Anteil der Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung in der jeweiligen Kategorie ist vergleichbar mit dem Anteil der Neugeborenen gesunder Mütter.

**Tabelle 66: APGAR-Wert des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		APGAR 1 Minute			APGAR 5 Minuten			APGAR 10 Minuten		
		mäßige		akute	mäßige		akute	mäßige		akute
		unauff	Depressi	Gefährdu	unauff	Depressi	Gefährdu	unauff	Depressi	Gefährdu
		ällig	on	ng	ällig	on	ng	ällig	on	ng
Gesu	Anzahl	1105	188	29	1272	47	4	1311	8	3
nd	Anzahl als	83,6	14,2%	2,2%	96,1%	3,6%	0,3%	99,2%	0,6%	0,2%
	Zeilen (%)	%								
Rheu	Anzahl	245	32	10	274	13	1	284	4	0
ma	Anzahl als	85,4	11,1%	3,5%	95,1%	4,5%	0,3%	98,6%	1,4%	0,0%
	Zeilen (%)	%								

**unauffällig (8-10), mäßige Depression (4-7), akute Gefährdung (<4)**

**Tabelle 67: APGAR-Wert des Kindes aufgeteilt nach Altersklassen aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen in Prozent**

		APGAR 1 Minute			APGAR 5 Minuten			APGAR 10 Minuten			
		mäßige		akute	mäßige		akute	mäßige		akute	
		unauf	Depress	Gefährd	unauf	Depress	Gefährd	unauf	Depress	Gefährd	
		fällig	ion	ung	fällig	ion	ung	fällig	ion	ung	
<3	Ges	Anzahl	<b>361</b>	<b>70</b>	11	419	21	2	438	2	2
0	und	Anzahl als	<b>81,7</b>	<b>15,8%</b>	2,5%	94,8	4,8%	0,5%	99,1	0,5%	0,5%
		Zeilen (%)	%								
	Rhe	Anzahl	<b>59</b>	<b>7</b>	1	64	3	0	67	0	0
	uma	Anzahl als	<b>88,1</b>	<b>10,4%</b>	1,5%	95,5	4,5%	0,0%	100,0	0,0%	0,0%
		Zeilen (%)	%								
30-	Ges	Anzahl	514	85	12	593	<b>17</b>	1	607	3	1
35	und	Anzahl als	84,1	13,9%	2,0%	97,1	<b>2,8%</b>	0,2%	99,3	0,5%	0,2%
		Zeilen (%)	%								
		Anzahl	119	17	5	135	<b>7</b>	0	140	2	0

	Rheuma	Anzahl als Zeilen (%)	84,4 %	12,1%	3,5%	95,1 %	<b>4,9%</b>	0,0%	98,6 %	1,4%	0,0%
>3	Gesund	Anzahl	230	33	<b>6</b>	260	9	1	266	3	0
5	und	Anzahl als Zeilen (%)	85,5 %	12,3%	<b>2,2%</b>	96,3 %	3,3%	0,4%	98,9 %	1,1%	0,0%
	Rheuma	Anzahl	67	8	<b>4</b>	75	3	1	77	2	0
	und	Anzahl als Zeilen (%)	84,8 %	10,1%	<b>5,1%</b>	94,9 %	3,8%	1,3%	97,5 %	2,5%	0,0%

**unauffällig (8-10), mäßige Depression (4-7), akute Gefährdung (<4)**

Werte, die sich zwischen den beiden Gruppen leicht unterscheiden, wurden fett markiert. Es lassen sich jedoch keine besonderen Auffälligkeiten feststellen. Insgesamt unterscheiden sich die postpartalen APGAR-Werte nicht, sondern sind in beiden Gruppen ähnlich. Zum Teil schneiden die Neugeborenen von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung sogar besser ab als Neugeborene gesunder Mütter.

**Tabelle 68: APGAR-Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent**

		APGAR 1 Minute			APGAR 5 Minuten			APGAR 10 Minuten		
		mäßige		akute	mäßige		akute	mäßige		akute
		unauffällig	Depression	Gefährdung	unauffällig	Depression	Gefährdung	unauffällig	Depression	Gefährdung
Gesund	Anzahl	1105	188	29	1272	47	4	1311	8	3
	Anzahl als Zeilen (%)	83,6 %	14,2%	2,2%	96,1 %	3,6%	0,3%	99,2 %	0,6%	0,2%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	72	7	3	76	<b>7</b>	0	80	<b>3</b>	0
	Anzahl als Zeilen (%)	87,8 %	8,5%	3,7%	91,6 %	<b>8,4%</b>	0,0%	96,4 %	<b>3,6%</b>	0,0%
Kollagenosen	Anzahl	144	18	6	161	6	1	167	1	0
	Anzahl als Zeilen (%)	85,7 %	10,7%	3,6%	95,8 %	3,6%	0,6%	99,4 %	0,6%	0,0%
Vaskulitiden	Anzahl	8	1	1	10	0	0	10	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	80,0 %	10,0%	10,0%	100,0 %	0,0%	0,0%	100,0 %	0,0%	0,0%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	10	1	0	11	0	0	11	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	90,9 %	9,1%	0,0%	100,0 %	0,0%	0,0%	100,0 %	0,0%	0,0%

**unauffällig (8-10), mäßige Depression (4-7), akute Gefährdung (<4)**

Neugeborene von Müttern, die an einer entzündlichen Gelenkerkrankung erkrankt sind, weisen bei den APGAR-Werten nach 5 und 10 Minuten einen erhöhten Anteil an Neugeborenen auf, die eine mäßige Depression haben. Die Werte der Neugeborenen von Müttern mit Kollagenose unterscheiden sich kaum von denen der Neugeborenen gesunder Mütter. Die Fallzahlen der Erkrankungsgruppen Vaskulitiden und entzündliche Gelenkerkrankungen sind zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

**Table 69: APGAR-Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		APGAR 1 Minute			APGAR 5 Minuten			APGAR 10 Minuten		
		mäßige		akute	mäßige		akute	mäßige		akute
		unauffällig	Depressi on	Gefährdu ng	unauffällig	Depressi on	Gefährdu ng	unauffällig	Depressi on	Gefährdu ng
Gesund	Anzahl	1105	188	29	1272	47	4	1311	8	3
	Anzahl als Zeilen (%)	83,6 %	14,2% %	2,2% %	96,1 %	3,6% %	0,3% %	99,2 %	0,6% %	0,2% %
	RA/JIA	<b>44</b>	<b>2</b>	1	46	1	0	47	0	0
RA/JIA	Anzahl	<b>44</b>	<b>2</b>	1	46	1	0	47	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	<b>93,6</b> %	<b>4,3%</b> %	2,1% %	97,9 %	2,1% %	0,0% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %
	SpA	<b>28</b>	<b>5</b>	2	<b>30</b>	<b>6</b>	0	<b>33</b>	<b>3</b>	0
SpA	Anzahl	28	5	2	<b>30</b>	<b>6</b>	0	<b>33</b>	<b>3</b>	0
	Anzahl als Zeilen (%)	80,0 %	14,3% %	5,7% %	<b>83,3</b> %	<b>16,7%</b> %	0,0% %	<b>91,7</b> %	<b>8,3%</b> %	0,0% %
	SLE	66	11	0	73	4	0	77	0	0
SLE	Anzahl	66	11	0	73	4	0	77	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	85,7 %	14,3% %	0,0% %	94,8 %	5,2% %	0,0% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %
	SS	40	1	2	42	1	0	42	1	0
SS	Anzahl	40	1	2	42	1	0	42	1	0
	Anzahl als Zeilen (%)	93,0 %	2,3% %	4,7% %	97,7 %	2,3% %	0,0% %	97,7 %	2,3% %	0,0% %
	SSc	8	2	0	10	0	0	10	0	0
SSc	Anzahl	8	2	0	10	0	0	10	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	80,0 %	20,0% %	0,0% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %
	MCTD	11	1	2	13	1	0	14	0	0
MCTD	Anzahl	11	1	2	13	1	0	14	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	78,6 %	7,1% %	14,3% %	92,9 %	7,1% %	0,0% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %
	undiff.	18	3	2	22	0	1	23	0	0
undiff.	Anzahl	18	3	2	22	0	1	23	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	78,3 %	13,0% %	8,7% %	95,7 %	0,0% %	4,3% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %
	Koll.	7	4	0	11	0	0	11	0	0
Koll.	Anzahl	7	4	0	11	0	0	11	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	78,3 %	13,0% %	8,7% %	95,7 %	0,0% %	4,3% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %
	APS	7	4	0	11	0	0	11	0	0
APS	Anzahl	7	4	0	11	0	0	11	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	78,3 %	13,0% %	8,7% %	95,7 %	0,0% %	4,3% %	100,0 %	0,0% %	0,0% %



	Anzahl als	63,6	36,4%	0,0%	100,0	0,0%	0,0%	100,0	0,0%	0,0%
	Zeilen (%)	%			%			%		
FMF	Anzahl	8	1	0	9	0	0	9	0	0
	Anzahl als	88,9	11,1%	0,0%	100,0	0,0%	0,0%	100,0	0,0%	0,0%
	Zeilen (%)	%			%			%		

***unauffällig (8-10), mäßige Depression (4-7), akute Gefährdung (<4)***

Auffällige Werte sind fett markiert. Neugeborene von Müttern, die an SpA erkrankt sind, weisen bei den APGAR-Werten nach 5 und 10 Minuten einen erhöhten Anteil an Neugeborenen auf, die eine mäßige Depression haben. Neugeborene von Müttern, die an RA/JIA erkrankt sind haben einen höheren Anteil an unauffälligen APGAR-Werten nach 1 Minute als Neugeborene gesunder Mütter. Die Fallzahlen der Erkrankungen SSc, MCTD, undifferenzierte Kollagenose, APS und FMF sind zu klein, um eine Aussage zu treffen. Die Werte der anderen Erkrankungen unterscheiden sich nicht.

Auch in der Altersklasse der 30-35-Jährigen gibt es einen erhöhten Anteil an Neugeborenen von Müttern, die an SpA erkrankt sind, die bei den APGAR-Werten nach 5 und 10 Minuten eine mäßige Depression aufweisen.

Es wurden noch einmal die Neugeborenen herausgearbeitet, die von Müttern mit SpA geboren wurden, und deren APGAR-Wert nach 5 bzw. 10 Minuten einen Wert  $\leq 7$  aufwies:

- Alter der Mutter: 30 Jahre, Erkrankung: SAPHO-Syndrom, Entbindungswoche: 39+4, APGAR-Werte: 6, 7, 9; Komplikationen: keine
- Alter der Mutter: 30 Jahre, Erkrankung: PsA, Entbindungswoche: 40+2, APAGR-Werte: 3, 6, 7; Komplikationen: Zwillingsschwangerschaft, Mekonium Aspiration
- Alter der Mutter: 34 Jahre, Erkrankung: reaktive Arthritis, Entbindungswoche: 41, APGAR-Werte: 7, 6, 9; Komplikationen: pathologisches CTG, grünes Fruchtwasser
- Alter der Mutter: 43 Jahre, Erkrankung: SpA, Entbindungswoche: 36+1, APGAR-Werte: 4, 6, 7; Komplikationen: Neugeborenenikterus, Herzfehler

- Alter der Mutter: 31 Jahre, Erkrankung: SpA, Entbindungswoche: 37+1, APGAR-Werte: 2, 7, 9; Komplikationen: Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte des Neugeborenen, Schwangerschaftshypertonie und Eklampsie der Mutter
- Alter der Mutter: 34 Jahre, Erkrankung: SpA, Entbindungswoche: 39+2, APGAR-Werte: -, 5, 7; Komplikationen: grünes Fruchtwasser

Bei Müttern, die an SpA erkrankt sind, konnte auch ein erhöhtes Vorkommen an Fehlbildungen festgestellt werden (siehe Abschnitt Fehlbildungen). Dies passt mit einem erhöhten Vorkommen niedriger APGAR-Werte zusammen.

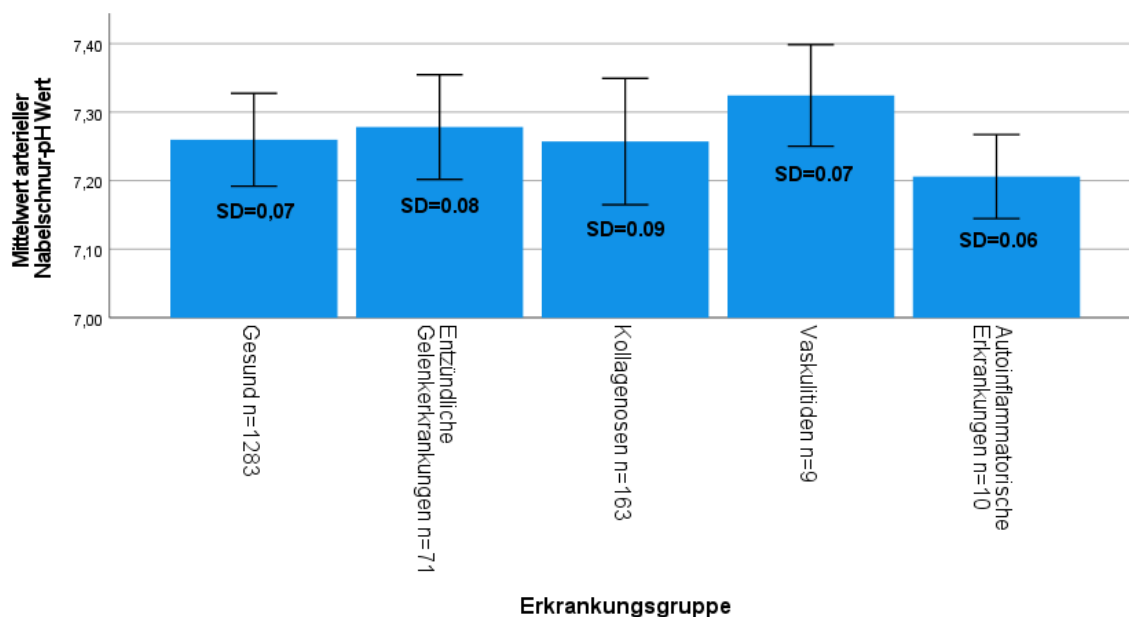
### 3.12 Nabelarterien-pH Wert

#### 3.12.1 Vergleich des Nabelarterien-pH Wertes anhand der Mittelwerte

Der Mittelwert des arteriellen Nabelschnur-pH Wertes unterscheidet sich nicht zwischen der Gruppe der gesunden Kontrollen und den Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung. Der Mittelwert des arteriellen Nabelschnur-pH Wertes ist altersunabhängig.

**Tabelle 70: Mittlerer Nabelarterien-pH Wert des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung**

	Nabelarterien-pH Wert		
	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Gesund	1283	7,26	,07
Rheuma	269	7,26	,09



**Abbildung 26: Mittlerer arterieller Nabelschnur-pH Wert aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen:**

**SD: Standarabweichung; n: Anzahl**

Der Mittelwert des Nabelarterien-pH Wertes keiner Gruppe unterscheidet sich signifikant zu dem der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.12.2 Vergleich des Nabelarterien-pH Wertes anhand der Einteilung

**Tabelle 71: Einteilung Nabelarterien-pH Wert des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		pH-Wert				
		optimal	noch normal	leichte Azidose	mittelgradige Azidose	schwere Azidose
Gesund	Anzahl	418	662	190	8	5
	Anzahl als Zeilen (%)	32,6%	51,6%	14,8%	0,6%	0,4%
Rheuma	Anzahl	112	102	44	10	1
	Anzahl als Zeilen (%)	41,6%	37,9%	16,4%	3,7%	0,4%

**Optimal:  $\geq 7,30$ ; noch normal: 7,20-7,29; leichte Azidose: 7,10-7,19; mittelgradige Azidose: 7,00-7,09; schwere Azidose:  $< 7,00$**

In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung weist ein höherer Anteil der Neugeborenen einen optimalen Nabelarterien-pH Wert auf als in der gesunden Kontrollgruppe. Dafür ist der Anteil an Neugeborenen mit einem

noch normalen pH-Wert in der gesunden Kontrollgruppe höher. Der Anteil der Neugeborenen mit einer leichten Azidose ist in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Es weisen mehr Neugeborene von Müttern mit rheumatischer Erkrankung eine mittelgradige Azidose auf. Der Anteil an Neugeborenen mit schwerer Azidose ist in beiden Gruppen gleich hoch.

**Tabelle 72: Einteilung Nabelarterien-pH Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent**

		pH-Wert				
		normal	noch normal	leichte Azidose	mittelgradige Azidose	schwere Azidose
Gesund	Anzahl	418	662	190	8	5
	Anzahl als Zeilen (%)	32,6%	51,6%	14,8%	0,6%	0,4%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	30	34	6	0	1
	Anzahl als Zeilen (%)	42,3%	47,9%	8,5%	0,0%	1,4%
Kollagenosen	Anzahl	68	56	29	10	0
	Anzahl als Zeilen (%)	41,7%	34,4%	17,8%	6,1%	0,0%
Vaskulitiden	Anzahl	6	3	0	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	1	3	6	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	10,0%	30,0%	60,0%	0,0%	0,0%

**Optimal:  $\geq 7,30$ ; noch normal: 7,20-7,29; leichte Azidose: 7,10-7,19; mittelgradige Azidose: 7,00-7,09; schwere Azidose:  $< 7,00$**

Auch innerhalb der Erkrankungsgruppen entzündliche Gelenkerkrankungen und Kollagenosen, lässt sich beobachten, dass ein höherer Anteil an Neugeborenen einen optimalen pH-Wert aufweist als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe. Es fällt auf, dass in der Gruppe der Kollagenosen, ein erhöhter Anteil der Neugeborenen eine leichte beziehungsweise mittelgradige Azidose hatte. Die Fallzahlen der Erkrankungsgruppen Vaskulitiden und autoinflammatorische Erkrankungen sind zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

**Tabelle 73: Einteilung Nabelarterien-pH Wert des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		pH-Wert				
		normal	noch normal	leichte Azidose	mittelgradige Azidose	schwere Azidose
Gesund	Anzahl	418	662	190	8	5
	Anzahl als Zeilen (%)	32,6%	51,6%	14,8%	0,6%	0,4%
RA/JIA	Anzahl	19	15	5	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	48,7%	38,5%	12,8%	0,0%	0,0%
SpA	Anzahl	11	19	1	0	1
	Anzahl als Zeilen (%)	34,4%	59,4%	3,1%	0,0%	3,1%
SLE	Anzahl	34	27	13	2	0
	Anzahl als Zeilen (%)	44,7%	35,5%	17,1%	2,6%	0,0%
SS	Anzahl	12	15	8	5	0
	Anzahl als Zeilen (%)	30,0%	37,5%	20,0%	12,5%	0,0%
SSc	Anzahl	6	3	1	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	60,0%	30,0%	10,0%	0,0%	0,0%
MCTD	Anzahl	7	3	2	2	0
	Anzahl als Zeilen (%)	50,0%	21,4%	14,3%	14,3%	0,0%
undiff. Koll.	Anzahl	9	7	5	1	0
	Anzahl als Zeilen (%)	40,9%	31,8%	22,7%	4,5%	0,0%
APS	Anzahl	5	4	2	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	45,5%	36,4%	18,2%	0,0%	0,0%
FMF	Anzahl	1	2	5	0	0
	Anzahl als Zeilen (%)	12,5%	25,0%	62,5%	0,0%	0,0%

**Optimal:  $\geq 7,30$ ; noch normal: 7,20-7,29; leichte Azidose: 7,10-7,19; mittelgradige Azidose: 7,00-7,09; schwere Azidose:  $< 7,00$**

Es fällt auf, dass Neugeborene von Müttern, die an SLE oder SS erkrankt sind, häufiger eine leichte beziehungsweise mittelgradige Azidose aufweisen als Neugeborene gesunder Mütter.

### 3.13 Fehlbildungen des Neugeborenen

Im Folgenden wird verglichen wie hoch der Anteil an Neugeborenen, die mit einer Fehlbildung geboren werden, unter den gesunden Kontrollen ist und wie hoch bei den Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung.

**Table 74: Fehlbildungen des Kindes aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

		Fehlbildungen Kind	
		keine Fehlbildungen	Fehlbildungen
Gesund	Anzahl	1254	78
	Anzahl als Zeilen (%)	94,1%	5,9%
Rheuma	Anzahl	321	18
	Anzahl als Zeilen (%)	94,7%	5,3%

In der Gruppe der gesunden Kontrollen haben 5,9% der Neugeborenen eine Fehlbildung. In der Gruppe der Rheumapatientinnen haben 5,3% der Neugeborenen eine Fehlbildung.

Fehlbildungen der gesunden Kontrollgruppe:

- |  |  |
|--|--|
| 1. Duodenalatresie: 26 Jahre, 32.SSW   | 40. Kardiomegalie, Hepatosplenomegalie: 31 Jahre, 36.SSW                   |
| 2. Corpus collum Agenesie, Ventrikelerweiterung: 31 Jahre, 41.SSW                          | 41. Sichelfuß: 25 Jahre, 38.SSW  |
| 3. Veränderungen im Neurocranium: 34 Jahre, 31.SSW   | 42. Hirntumor: 32 Jahre→ Interruptio                                       |
| 4. hypoplastisches Linksherzsyndrom: 26 Jahre, 34.SSW→ Interruptio                         | 43. Fehlbildung (nicht näher bezeichnet): 24 Jahre, 39.SSW                 |
| 5. Transposition der großen Arterien, Ventrikelseptumdefekt: 27 Jahre, 41.SSW              | 44. Gastroschisis: 25 Jahre, 37.SSW  |
| 6. Zwerchfellhernie, laryngeale/tracheale Atresie: 28 Jahre, 38.SSW→ postpartal verstorben | 45. Fallot Tetralogie: 26 Jahre, 40.SSW                                    |
| 7. Hydrothorax, Hydrops fetalis: 33 Jahre, 36.SSW→ postpartal verstorben                   | 46. Fetofetales Transfusionssyndrom: 34 Jahre→ IUFT                        |
| 8. Ventrikelseptumdefekt: 30 Jahre, 42.SSW   | 47. Hydrops fetalis, Herzinsuffizienz, Aneurysma V. galeni: 23 Jahre→ IUFT |
| 9. Doppelnieren: 29 Jahre, 39.SSW  | 48. Arachnoidalzyste: 27 Jahre, 41.SSW                                     |
| 10. Corpus collum Agenesie: 31 Jahre, 38.SSW   | 49. Radiusaplasie: 29 Jahre, 37.SSW  |
| 11. Ventrikeldiskordanz: 31 Jahre, 40.SSW  | 50. Transposition der großen Arterien: 26 Jahre, 41.SSW                    |
| 12. Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte: 26 Jahre, 40.SSW  | 51. Pyelektasie: 28 Jahre, 41.SSW  |
|  | 52. Hepatomegalie, Kardiomyopathie, vergrößerte Nieren: 28 Jahre, 39.SSW   |
|  | 53. Hypoplastischer Aortenbogen: 31 Jahre, 40.SSW                          |
|  | 54. Aortenstenose: 29 Jahre, 39.SSW  |
|  | 55. Atrioventrikulärer Septumdefekt: 33 Jahre, 38.SSW                      |

13. persistierender Ductus omphaloentericus: 30 Jahre, 35.SSW
14. Spina bifida: 34 Jahre, 39.SSW
15. Pulmonalstenose: 32 Jahre, 39.SSW
16. Transposition der großen Arterien: 30 Jahre, 41.SSW
17. hypoplastisches Linksherzsyndrom, Hydrops fetalis, Turnersyndrom: 28 Jahre→ IUFT
18. Zwerchfellhernie, Gaumenspalte, Leberherniation, Retrogenie, Hemivertebra: 32 Jahre, 39.SSW
19. Vierfingerfurche: 27 Jahre, 40.SSW
20. Polyzystische Nierendysplasie: 33 Jahre, 37.SSW
21. Ösophagusatresie: 27 Jahre, 31.SSW
22. Hydronephrose: 29 Jahre, 41.SSW
23. Foramen ovale Aneurysma: 32 Jahre, 35.SSW
24. Turmschädel: 27 Jahre, 39.SSW
25. Atypischer Ductus venosus: 25 Jahre, 35.SSW
26. Hypospadie: 28 Jahre, 41.SSW
27. Jejunumatresie: 26 Jahre, 32.SSW
28. Ösophagusatresie: 26 Jahre, 39.SSW
29. Nierenagenesie: 33 Jahre, 35.SSW
30. Plexusparese: 34 Jahre, 42.SSW
31. Hypoplastisches Linksherzsyndrom: 25 Jahre, 39.SSW
32. Hydronephrose: 34 Jahre, 41.SSW
33. Kletterfuß: 34 Jahre, 39.SSW
34. Gastroschisis: 23 Jahre, 37.SSW
35. Hydronephrose: 26 Jahre, 40.SSW
36. Sichelfuß: 30 Jahre, 40.SSW
37. Truncus arteriosus communis: 29 Jahre, 39.SSW
38. Vitium cordis: 25 Jahre, 42.SSW
39. Makrozephalie, Leberhämangiome: 32 Jahre→ Interruptio
56. Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte: 29 Jahre, 39.SSW
57. Doppelnieren: 33 Jahre, 41.SSW
58. Kletterfüße: 33 Jahre, 40.SSW
59. Singuläre A. umbilicalis: 34 Jahre, 40.SSW
60. Hexadaktylie: 34 Jahre, 40.SSW
61. Trisomie 21: 36 Jahre, 39.SSW
62. Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte: 36 Jahre, 42.SSW
63. Hydronephrose: 37 Jahre, 38.SSW
64. Kephalhämatom: 28 Jahre, 42.SSW
65. Urachuszyste: 38 Jahre, 39.SSW
66. Hakenfuß: 39 Jahre, 40.SSW
67. Vitium cordis: 39 Jahre, 40.SSW
68. Zwerchfellhernie: 43 Jahre, 49.SSW
69. Ventrikelseptumdefekt: 43 Jahre, 33.SSW
70. Ventrikelerweiterung: 43 Jahre, 40.SSW
71. Cantrellsche Pentologie: 34 Jahre, unbekannte SSW
72. AVSD, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, DORV (double outlet right ventricle), DD TAC (truncus arteriosus communis), FFTS→ Donor: 29 Jahre, 27.SSW→ postpartal verstorben
73. beginnende Kardiomyopathie, FFTS→ Akzeptor: 29 Jahre, 27.SSW
74. Triploidie: 22 Jahre→IUFT
75. Lippenkiefer-Gaumen Spalte, Ventrikelseptumdefekt: 34 Jahre, 40.SSW
76. Vitium cordis, DORV mit Pulmonalatresie: 34 Jahre, 38.SSW
77. pulmonaler VSD: 36 Jahre, 39.SSW
78. Dysmelie des Arms: 36 Jahre, 40.SSW

**Tabelle 75: Fehlbildungen des Kindes aufgeteilt nach Altersklassen aller gesunden Kontrollen und aller Rheumapatientinnen in Prozent**

			Fehlbildungen Kind	
			keine	
			Fehlbildungen	Fehlbildungen
<30	Gesund	Anzahl	412	35
		Anzahl als Zeilen (%)	92,2%	7,8%
	Rheuma	Anzahl	82	4
		Anzahl als Zeilen (%)	95,3%	4,7%
30-35	Gesund	Anzahl	584	32
		Anzahl als Zeilen (%)	94,8%	5,2%
	Rheuma	Anzahl	159	8
		Anzahl als Zeilen (%)	95,2%	4,8%
>35	Gesund	Anzahl	258	11
		Anzahl als Zeilen (%)	95,9%	4,1%

Rheuma	Anzahl	80	6
	Anzahl als Zeilen (%)	93,0%	7,0%

Der Anteil der Kinder mit Fehlbildungen sinkt mit steigendem Alter der Mütter der gesunden Kontrollgruppe. In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung steigt der Anteil der Kinder mit Fehlbildung mit steigendem Alter der Mutter.

**Table 76: Fehlbildungen des Kindes aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Fehlbildungen Kind	
		keine Fehlbildungen	Fehlbildungen
Gesund	Anzahl	1254	78
	Anzahl als Zeilen (%)	94,1%	5,9%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	93	6
	Anzahl als Zeilen (%)	93,9%	6,1%
Kollagenosen	Anzahl	186	9
	Anzahl als Zeilen (%)	95,4%	4,6%
Vaskulitiden	Anzahl	11	1
	Anzahl als Zeilen (%)	91,7%	8,3%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	16	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

Die Fehlbildungsrate innerhalb der Erkrankungsgruppen unterscheidet sich nicht stark von der der gesunden Kontrollgruppe.

Dabei erhöht sich die Anzahl der Kinder mit Fehlbildung mit steigendem Alter der Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung oder Kollagenose. In der Gruppe der gesunden Kontrollen sinkt die Anzahl der Kinder mit Fehlbildung mit steigendem Alter der Mutter.

**Table 77: Fehlbildungen des Kindes aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Fehlbildungen Kind	
		keine Fehlbildungen	Fehlbildungen
Gesund	Anzahl	1254	78



	Anzahl als Zeilen (%)	94,1%	5,9%
RA/JIA	Anzahl	54	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SpA	Anzahl	39	6
	Anzahl als Zeilen (%)	86,7%	13,3%
SLE	Anzahl	89	4
	Anzahl als Zeilen (%)	95,7%	4,3%
SS	Anzahl	50	1
	Anzahl als Zeilen (%)	98,0%	2,0%
SSc	Anzahl	11	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
MCTD	Anzahl	13	1
	Anzahl als Zeilen (%)	92,9%	7,1%
undiff. Koll.	Anzahl	22	3
	Anzahl als Zeilen (%)	88,0%	12,0%
APS	Anzahl	11	1
	Anzahl als Zeilen (%)	91,7%	8,3%
FMF	Anzahl	14	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%

Neugeborene von Müttern mit SpA haben deutlich mehr Fehlbildungen als Neugeborene von Müttern der gesunden Kontrollgruppe (13,3%). Auch Neugeborene von Müttern mit undifferenzierter Kollagenose haben häufiger Fehlbildungen (12,0%). Neugeborene von Müttern mit SLE haben weniger Fehlbildungen als Neugeborene von Müttern der gesunden Kontrollgruppe (4,3%). Die Fallzahlen der Neugeborenen von Müttern mit SSc, MCTD, APS, FMF sind zu klein, um diese vergleichen zu können.

Fehlbildungen, die in der Gruppe der Neugeborenen von Patientinnen mit rheumatischer Erkrankung vorkommen:

- Zwerchfellhernie:
  - SpA: 37 Jahre, 39.SSW, Medikation: NSAR
  - undifferenzierte Kollagenose: 32 Jahre, 39.SSW, Medikation: keine
- fetale ARSA (aberrant right subclavian artery):
  - SpA: 30 Jahre, 35.SSW, Medikation: ASS 100mg, Biologikum bis zur Schwangerschaft eingenommen
- hypoplastisches Linksherzsyndrom:

- SLE: 29 Jahre, Medikation: Prednisolon 10mg, HCQ 200mg, ASS 100mg → Interruptio
- SLE: 28 Jahre, Medikation: Prednisolon 2,5mg, HCQ 400mg → Interruptio
- Ventrikelseptumdefekt:
  - MCTD: 33 Jahre, 38.SSW, Medikation: Azathioprin 100mg, HCQ 200mg, LT4 50µg, ASS 100mg
- Hydrops fetalis, Pulmonalstenose, AV-Block:
  - SLE (führende Erkrankung) + RA → 29 Jahre, 35.SSW, Medikation: 162mg CQ, 100mg ASS → postpartal verstorben
- Hydronephrose:
  - CVID: 31 Jahre, 42.SSW, Medikation: keine
- Omphalozele:
  - SS, 39 Jahre, 36.SSW, Medikation: 200mg HCQ, 50µg LT4
- komplexes Fehlbildungssyndrom (nicht näher bezeichnet):
  - APS: 40 Jahre, 36.SSW, Medikation: ASS 100mg → postpartal verstorben
- Os sacrum Agenesie:
  - undifferenzierte Kollagenose: 36 Jahre, 38.SSW, Medikation: ASS 100mg
- Landau-Kleffner-Syndrom:
  - SpA: 31 Jahre, 38.SSW, Medikation: Sulfasalazin 2000mg
- Trisomie 13, hypoplastisches Linksherzsyndrom:
  - undifferenzierte Kollagenose: 38 Jahre, 37.SSW, Medikation: ASS 100mg → postpartal verstorben
- Trisomie 21:
  - SpA: 35 Jahre, 36.SSW, Medikation: LT4 135µg
- Herzfehler (nicht näher bezeichnet):
  - SpA: 43 Jahre, 37.SSW, Medikation: NSAR
- Trisomie 18:
  - GPA → Interruptio, die Patientin nahm bis zur Feststellung der Schwangerschaft Leflunomid ein

- Mitralklappenfehler:
  - SpA (führende Erkrankung) +FMF: 32 Jahre, 40.SSW, Medikation: Prednisolon 7,5mg, Biologikum, ASS 100mg
- hypoplastisches Rechtsherzsyndrom:
  - SLE (führende Erkrankung) + APS: 34 Jahre, Medikation: HCQ 400mg, ASS 100mg→ Interruptio

In der Gruppe der <30-Jährigen haben Neugeborene von Müttern mit SLE häufiger eine Fehlbildung als Neugeborene von gesunden Müttern. In der Gruppe der 30-35-Jährigen ist der Anteil der Neugeborenen mit Fehlbildung von Müttern mit SLE niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe. In der Gruppe der >35-Jährigen weisen keine Neugeborenen von Müttern mit SLE eine Fehlbildung auf. In den Gruppen der 30-35-Jährigen und >35-Jährigen ist der Anteil der Neugeborenen von Müttern mit SpA deutlich höher als der Anteil in der gesunden Kontrollgruppe

### **3.13.1 Kongenitaler Herzblock**

Ein kongenitaler Herzblock kam in der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung bei zwei Neugeborenen vor.

- AV- Block, Linksschenkelblock postpartal:
  - SS: 36 Jahre, 38.SSW, Medikation: Prednisolon 10mg, keine HCQ-Einnahme, da die Diagnose des SS erst anhand des AV-Blocks des Kindes nach Geburt festgestellt wurde
- Hydrops fetalis, Pulmonalstenose, AV-Block:
  - SLE (führende Erkrankung) + RA, 29 Jahre, 35.SSW, Medikation: 162mg CQ, 100mg ASS →postpartal verstorben an Pulmonalstenose

Von insgesamt 90 geborenen Kindern von Müttern mit SLE (43% der Mütter positiv für SSA-/SSB-Ak), kam das Ereignis kongenitaler Herzblock einmal vor (1,1%).

Von insgesamt 51 geborenen Kindern von Müttern mit SS (96% der Mütter positiv für SSA-/SSB-Ak) kam das Ereignis kongenitaler Herzblock einmal vor (2,0%).

Beide Mütter waren positiv für SSA-/ SSB-Ak.

**Tabelle 78: SSA-/SSB-Ak und Hydroxychloroquin-Einnahme der Patientin mit rheumatologischer Grunderkrankung während der Schwangerschaft**

					CHB	
					kein CHB	CHB
SLE	keine SSA-/SSB-Ak	HCQ	keine Einnahme	Anzahl	11	0
			Einnahme stattgefunden	Anzahl	37	0
	SSA-/SSB-Ak	HCQ	keine Einnahme	Anzahl	7	0
			Einnahme stattgefunden	Anzahl	29	1
SS	keine SSA-/SSB-Ak	HCQ	keine Einnahme	Anzahl	1	0
			Einnahme stattgefunden	Anzahl	1	0
	SSA-/SSB-Ak	HCQ	keine Einnahme	Anzahl	9	1
			Einnahme stattgefunden	Anzahl	39	0

Hydroxychloroquin wurde von 74 (77,89%) schwangeren Frauen mit SLE und 42 (79,25%) schwangeren Frauen mit SS eingenommen. In der Gruppe der Frauen mit SLE gab es zwei Zwillingsschwangerschaften und eine Drillingschwangerschaft, das heißt die Einnahme von Hydroxychloroquin hatte einen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang von 78 Kindern in dieser Gruppe, um einen möglichen kongenitalen Herzbock vorzubeugen.

### 3.14 Kindliche Komplikationen

Im Folgenden wird auf die kindlichen Komplikationen Adaptationsstörungen nach der Geburt, Benötigung einer Unterstützung mittels CPAP und Verlegung auf eine neonatologische Station eingegangen.

**Tabelle 79: Kindliche Komplikationen aller gesunden Kontrollen und aller Patientinnen mit rheumatologischer Grunderkrankung in Prozent**

	Adaptationsstörung Kind		CPAP Kind		Verlegung Neonatologie	
	keine Adaptationsstörung	Adaptationsstörung	kein CPAP	CPAP	keine Verlegung	Verlegung auf Neo
Anzahl	1286	40	1268	58	1158	168

Gesund	Anzahl als Zeilen (%)	97,0%	3,0%	95,6%	4,4%	87,3%	12,7%
Rheuma	Anzahl als Zeilen (%)	155	<b>8</b>	143	<b>19</b>	124	<b>40</b>
		95,1%	<b>4,9%</b>	88,3%	<b>11,7%</b>	75,6%	<b>24,4%</b>

In der Gruppe der gesunden Kontrollen wiesen 3,0% der Neugeborenen nach der Geburt eine Adaptationsstörung auf. In der Gruppe der Rheumapatientinnen waren dies 4,9%.

Das Risiko für eine Adaptationsstörung bei Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung steigt mit dem Alter der Mutter an.

In der Gruppe der gesunden Kontrollen benötigten 4,4% der Neugeborenen nach der Geburt CPAP. In der Gruppe der Rheumapatientinnen waren dies 11,7%. Damit wurde CPAP in der Gruppe der Neugeborenen von Patientinnen mit rheumatischer Erkrankung deutlich häufiger benötigt. Das Ereignis tritt altersunabhängig auf.

In der Gruppe der gesunden Kontrollen mussten 12,7% der Neugeborenen auf eine neonatologische Station verlegt werden. In der Gruppe der Rheumapatientinnen waren dies 24,4%. Damit gibt es in der Gruppe der Neugeborenen von Müttern mit rheumatischer Erkrankung fast doppelt so viele Verlegungen auf die Neonatologie.

**Tabelle 80: Kindliche Komplikationen aufgeteilt nach Erkrankungsgruppe der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Adaptationsstörung		Verlegung			
		Kind	CPAP Kind	Neonatologie	Verlegung auf Neo		
		keine Adaptationsstörung	keine Adaptationsstörung	kein CPAP	CPAP	keine Verlegung	Verlegung auf Neo
Gesund	Anzahl	1286	40	1268	58	1158	168
	Anzahl als Zeilen (%)	97,0%	3,0%	95,6%	4,4%	87,3%	12,7%
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Anzahl	31	<b>2</b>	29	<b>4</b>	27	<b>8</b>
	Anzahl als Zeilen (%)	93,9%	<b>6,1%</b>	87,9%	<b>12,1%</b>	77,1%	<b>22,9%</b>
Kollagenosen	Anzahl	104	<b>5</b>	98	<b>10</b>	82	<b>26</b>

	Anzahl als Zeilen (%)	95,4%	<b>4,6%</b>	90,7%	<b>9,3%</b>	75,9%	<b>24,1%</b>
Vaskulitiden	Anzahl	4	0	3	1	3	1
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%	75,0%	25,0%	75,0%	25,0%
Autoinflammatorische Erkrankungen	Anzahl	4	0	4	0	4	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%

Neugeborene von Müttern, die an einer entzündlichen Gelenkerkrankung (6,1%) oder an einer Kollagenose (4,6%) erkrankt sind, weisen ein geringfügig höheres Vorkommen an Adaptationsstörungen auf als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe und benötigten nach der Geburt deutlich häufiger CPAP. Die Fallzahlen der anderen Gruppen sind zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

Neugeborene von Müttern, die an einer Kollagenose erkrankt sind, benötigen in allen Altersgruppen häufiger CPAP als Neugeborene von gesunden Müttern.

Neugeborene von Müttern, die an einer entzündlichen Gelenkerkrankung (22,9%) oder Kollagenose (24,1%) erkrankt sind, werden nach der Geburt deutlich häufiger auf eine neonatologische Station verlegt. Die Fallzahlen der anderen Gruppen sind zu klein, um eine Aussage zu treffen.

**Tabelle 81: Kindliche Komplikationen aufgeteilt nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Adaptationsstörung Kind		CPAP Kind		Verlegung Neonatologie	
		keine		kein		keine	
		Adaptations	Adaptations	CPAP	CPAP	Verlegung	Verlegung
		störung	störung	CPAP	CPAP	Verlegung	auf Neo
Gesund	Anzahl	1286	40	1268	58	1158	168
	Anzahl als Zeilen (%)	97,0%	3,0%	95,6%	4,4%	87,3%	12,7%
RA/JIA	Anzahl	19	1	19	1	18	2
	Anzahl als Zeilen (%)	95,0%	5,0%	95,0%	5,0%	90,0%	10,0%
SpA	Anzahl	12	1	10	<b>3</b>	9	<b>6</b>
	Anzahl als Zeilen (%)	92,3%	7,7%	76,9%	<b>23,1%</b>	60,0%	<b>40,0%</b>

SLE	Anzahl	51	0	46	<b>5</b>	40	<b>11</b>
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%	90,2%	<b>9,8%</b>	78,4%	<b>21,6%</b>
SS	Anzahl	18	<b>3</b>	18	2	12	8
	Anzahl als Zeilen (%)	85,7%	<b>14,3%</b>	90,0%	10,0%	60,0%	40,0%
SSc	Anzahl	7	0	7	0	6	1
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	85,7%	14,3%
MCTD	Anzahl	9	1	8	2	8	2
	Anzahl als Zeilen (%)	90,0%	10,0%	80,0%	20,0%	80,0%	20,0%
undiff. Koll.	Anzahl	18	1	18	1	15	4
	Anzahl als Zeilen (%)	94,7%	5,3%	94,7%	5,3%	78,9%	21,1%
APS	Anzahl	8	1	6	3	5	4
	Anzahl als Zeilen (%)	88,9%	11,1%	66,7%	33,3%	55,6%	44,4%
FMF	Anzahl	3	0	3	0	3	0
	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%

Neugeborene von Müttern, die am SS (14,3%) erkrankt sind, weisen ein höheres Vorkommen an Adaptationsstörungen auf als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe. Die anderen Erkrankungen sind nicht vergleichbar, da die Fallzahlen zu niedrig sind.

Neugeborene von Müttern, die an SLE (9,8%) oder SpA (23,1%) erkrankt sind, benötigten nach der Geburt deutlich häufiger CPAP als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe. Die Fallzahlen der anderen Gruppen sind zu klein, um eine Aussage über die Verwendung von CPAP in diesen Gruppen zu treffen.

Innerhalb aller Altersgruppen benötigten Neugeborene von Müttern mit SLE nach der Geburt häufiger CPAP als Neugeborene von gesunden Müttern. Neugeborene von Müttern, die an SLE (21,6%) und SpA (40,0%) erkrankt sind, werden deutlich häufiger auf die Neonatologie verlegt. Die anderen Fallzahlen sind zu klein, um eine Aussage treffen zu können. Auch hier zeigt sich, dass Neugeborene von Müttern, die an SLE erkrankt sind, in der Gruppe der <30-

Jährigen in etwa gleich häufig verlegt werden, wie Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe. In den Altersklassen 30-35 und >35 Jahre sind es mehr Neugeborene als in der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.15 Sonstige Medikation

Im Folgenden wird darauf eingegangen wie viele Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung während der Schwangerschaft Biologika eingenommen haben und auf mögliche Komplikationen dessen.

**Tabelle 82: Einnahme eines Biologikums während der Schwangerschaft aufgefächert nach Erkrankung der Rheumapatientinnen in Prozent**

		Biologikum		
		kein Biologikum	Biologikum eingenommen	bis zur SS
RA/JIA	Anzahl	29	11	14
	Anzahl als Zeilen (%)	53,7%	20,4%	25,9%
SpA	Anzahl	29	11	5
	Anzahl als Zeilen (%)	64,4%	24,4%	11,1%
SLE	Anzahl	92	3	0
	Anzahl als Zeilen (%)	96,8%	3,2%	0,0%
FMF	Anzahl	13	2	1
	Anzahl als Zeilen (%)	81,3%	12,5%	6,3%

Ein Biologikum wurde von Patientinnen mit RA/JIA in 20,4% der Fälle während der Schwangerschaft eingenommen, von Patientinnen mit SpA in 24,4% der Fälle, von Patientinnen mit SLE in 3,2% der Fälle und von Patientinnen mit FMF in 12,5% der Fälle.

**Tabelle 83: Fehlbildungen des Kindes in Prozent unter der Einnahme eines Biologikums während der Schwangerschaft**

			Fehlbildungen Kind	
			keine Fehlbildungen	Fehlbildungen n
RA/JIA	Biologikum	Anzahl	11	0
	eingenommen	Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
	bis zur SS	Anzahl	14	0



		Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
SpA	Biologikum eingenommen	Anzahl	9	1
		Anzahl als Zeilen (%)	90,0%	10,0%
	bis zur SS	Anzahl	4	1
		Anzahl als Zeilen (%)	80,0%	20,0%
SLE	Biologikum eingenommen	Anzahl	3	0
		Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
	bis zur SS	Anzahl	0	0
		Anzahl als Zeilen (%)	0,0%	0,0%
FMF	Biologikum eingenommen	Anzahl	1	0
		Anzahl als Zeilen (%)	100,0%	0,0%
	bis zur SS	Anzahl	0	0
		Anzahl als Zeilen (%)	0,0%	0,0%

Obige Tabelle zeigt die Einnahme des Biologikums und ob eine Fehlbildung des Kindes nach der Geburt vorlag. Es werden nur Fälle gezeigt, bei denen erfasst wurde, ob beim Kind eine Fehlbildung vorlag. Beide Fehlbildungen der Neugeborenen kommen bei Patientinnen vor, die an SpA erkrankt sind. Bei der Patientin, die ein Biologikum während der Schwangerschaft eingenommen hat, handelt es sich um einen Mitralklappenfehler des Neugeborenen: die Patientin ist an SpA (führende Erkrankung) erkrankt und hat zusätzlich FMF. Sie ist 32 Jahre alt, hat ihr Kind in der 40.SSW geboren und nimmt als weitere Medikation: Prednisolon 7,5mg und ASS 100mg.

Die andere Fehlbildung des Neugeborenen kommt bei einer Patientin vor, die das Biologikum bis zur Schwangerschaft eingenommen hat. Die Patientin ist 30 Jahre alt, hat ihr Kind in der 35. SSW entbunden und nimmt als weitere Medikation ASS 100mg ein. Bei der Fehlbildung handelt es sich um eine ARSA (aberrant right subclavian artery).

**Tabelle 84: Weitere Komplikationen des Kindes unter der Einnahme eines Biologikums während der Schwangerschaft in Prozent**

			Spontana		Geburtszeitpunkt					
			abort	IUFT	IUGR	nkt		SGA/LGA		
			Keine							
			Komplikation	Abort	IUFT	IUGR	Frühgeburt	Übertragung	SGA	LGA
RA/	Biologikum	Anzahl	8	0	0	0	1	0	1	1
JIA	eingegenommen	Anzahl als	72,7%	0,0%	0,0%	0,0%	9,1%	0,0%	10,0	10,0
		Zeilen (%)							%	%
Sp	Biologikum	Anzahl	8	1	0	0	0	1	1	0
A	eingegenommen	Anzahl als	72,7%	9,1%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	10,0	0,0%
		Zeilen (%)							%	
SL	Biologikum	Anzahl	1	0	0	0	1	0	0	1
E	eingegenommen	Anzahl als	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3	0,0%	0,0%	33,3
		Zeilen (%)					%			%
FM	Biologikum	Anzahl	0	1	0	0	1	0	0	0
F	eingegenommen	Anzahl als	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100,0	0,0%	0,0%	0,0%
		Zeilen (%)					%			

Es lassen sich keine besonderen Auffälligkeiten feststellen.

### 3.16 Primäres und sekundäres APS

Im Folgenden wird detaillierter dargestellt wie viele Frauen am APS beziehungsweise sekundären APS erkrankt sind und in welcher Erkrankungskombination.

Das APS kam bei 12 Frauen als primäres APS vor und neun Mal als sekundäres APS vor. Davon acht Mal bei Frauen, die als primäre Erkrankung einen SLE haben und einmal bei einer Frau, die als primäre Erkrankung an einer undifferenzierten Kollagenose erkrankt ist.

**Tabelle 85: Primäres und sekundäres APS Komplikationen in Prozent**

			Spontan		Geburtszeitpunkt					
			abort	IUFT	IUGR	t		SGA/LGA		
			Keine							
			Komplikation	Abort	IUFT	IUGR	Frühgeburt	Übertragung	SGA	LGA

Primäres+ sekundäres APS	Anzahl	11	0	0	2	7	0	3	0
	Anzahl als Zeilen (%)	52,4%	0,0%	0,0%	12,5%	35,0%	0,0%	15,8%	0,0%
sekundäres APS	Anzahl	4	0	0	1	3	0	2	0
	Anzahl als Zeilen (%)	44,4%	0,0%	0,0%	14,3%	37,5%	0,0%	25,0%	0,0%

Es zeigt sich eine erhöhte Rate an Frühgeburten und SGA-Kindern verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe und Rheumapatientinnen ohne APS.

### 3.17 Medikation APS

Im Folgenden wird auf die Medikation während der Schwangerschaft bei Patientinnen eingegangen, die am primären oder sekundäre APS erkrankt sind.

**Table 86: Medikation APS**

		ASS		LMWH		
		keine Einnahme	Einnahme stattgefunden	keine Einnahme	Prophylaxe	volle Antikoagulation
Primäres APS	Anzahl	0	12	1	10	1
sekundäres APS	Anzahl	0	9	0	3	6

Bis auf eine Patientin, haben alle Frauen, die an einem primären oder sekundären APS erkrankt sind, ASS oder LMWH in Form einer Prophylaxe oder vollen Antikoagulation eingenommen. Bei der einen Patientin, die kein LMWH während ihrer Schwangerschaft eingenommen hat, wies das Kind nach der Geburt ein komplexes Fehlbildungssyndrom (nicht näher bezeichnet) auf. Die Patientin selbst war 40 Jahre alt, und das Kind wurde in der 36.SSW entbunden. Dieses ist nach der Geburt jedoch verstorben. Als weitere Medikation nahm die Patientin ASS 100mg ein.

## 4 Diskussion

Diese Arbeit vergleicht erstmalig Geburtsergebnisse von gesunden Müttern mit Patientinnen mit rheumatischer Grunderkrankung aus einem spezialisierten Zentrum und somit mit gleicher Überwachung und Expertise (während der Schwangerschaft) in einem vergleichbaren Zeitraum. Als eine der wenigen Arbeiten zu Schwangerschaft und Schwangerschaftsausgang bei Rheumapatientinnen, haben wir zur Beurteilung des Neugeborenen die Parameter pH-Wert und APGAR-Wert mit in Betracht gezogen. Da diese Werte hohen Einfluss auf die weitere Prognose und Entwicklung des Kindes haben, erscheinen unsere Daten daher sehr hilfreich bei der weiteren Betreuung dieses speziellen Patientengutes. Es haben 50,6% der Rheumapatientinnen in Tübingen entbunden, der restliche Anteil an peripheren Krankenhäusern. Von der gesunden Kontrollgruppe haben alle Patientinnen in Tübingen entbunden. Dadurch ergibt sich eine sehr gute Vergleichbarkeit beider Gruppen.

Die Daten der primären und sekundären Endpunkte der Rheumapatientinnen sind vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollgruppe. Eine erfolgreiche Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung ist möglich.

Dabei war insbesondere die Lebendgeburtenrate bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen sehr gut. Jedoch wiesen Neugeborene von Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine etwas erhöhte Komplikationsrate auf. Das mittlere Gestationsalter war signifikant niedriger als das der gesunden Kontrollgruppe, befand sich jedoch noch im Normbereich. Auch das Geburtsgewicht und die Geburtsgröße zeigte sich signifikant niedriger und es gab signifikant mehr Schwangerschaften, in denen das Kind eine IUGR aufwies. Auch der Anteil an Neugeborenen mit Fehlbildung in der Gruppe der Rheumapatientinnen zeigte sich leicht erhöht. Neugeborene von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung hatten häufiger eine Adaptationsstörung nach der Geburt, benötigten häufiger CPAP oder wurden häufiger auf eine neonatologische Station verlegt. Trotzdem waren die APGAR- und Nabelarterien-pH Werte der Neugeborenen vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollgruppe und teilweise sogar besser.

So wiesen ein höherer Anteil der Neugeborenen von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung einen optimalen Nabelarterien-pH Wert nach der Geburt auf als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe und Neugeborene von Patientinnen mit RA/JIA hatten häufiger einen unauffälligen APGAR-Wert nach 1 Minute als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe.

Es zeigte sich insbesondere in der Auswertung, dass Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt waren und davon insbesondere Patientinnen, die an SLE erkrankt waren, häufiger eine erhöhte Komplikationsrate aufwiesen. Sie hatten sowohl eine erhöhte Rate an IUFTs als auch medizinisch indizierten Interruptiones. Das mittlere Gestationsalter der Neugeborenen, die von einer Mutter geboren wurden, die an einer Kollagenose erkrankt war, war signifikant niedriger als das der Neugeborenen der gesunden Kontrollgruppe. Im Vergleich zu Neugeborenen der gesunden Kontrollgruppe waren Neugeborene von Müttern mit Kollagenose signifikant leichter und kleiner bei Geburt. Sie wurden signifikant häufiger als SGA-Fet oder mit einer IUGR diagnostiziert. Auch benötigten sie nach der Geburt häufiger eine Unterstützung mittels CPAP und wurden häufiger auf eine neonatologische Station verlegt. Trotz der erhöhten Rate an Komplikationen, waren die APGAR- und Nabelarterien-pH Werte vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollgruppe.

Neugeborene von Müttern, die an SpA erkrankt waren, wiesen einen erhöhten Anteil an Neugeborenen auf, die bei den APGAR-Werten nach 5 und 10 Minuten eine mäßige Depression hatten. Auch wiesen Kinder von Müttern mit SpA eine erhöhte Rate an Fehlbildungen auf, benötigten nach der Geburt häufiger eine Unterstützung durch CPAP und wurden häufiger auf die Neonatologie verlegt. Der Nabelarterien-pH Wert war vergleichbar mit dem der gesunden Kontrollgruppe.

In Bezug auf die Lebendgeburtrate zeigt sich auch in der Literatur in vielen Fällen eine gute Lebendgeburtenrate bei Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung. Das zeigt z.B. eine Studie aus dem Jahr 2020 von Einfeld et al. In dieser kleinen Studie wurden 57 Patientinnen mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen SLE, LE, SSc, SS, RA, JIA, AS und PsA aufgenommen. Die

Lebendgeburtenrate betrug 97%. Es gab zwei Fälle eines Spontanaborts (<10.SSW), einen bei einer Patientin mit SLE und einen bei einer Patientin mit RA (210).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 untersuchte 37 Studien mit insgesamt 2571 Schwangerschaften von Frauen, die an SLE erkrankt waren auf ihre Schwangerschaft und mögliche Komplikationen. Es konnte festgestellt werden, dass die Rate an Spontanaborten bei 16,0% lag, die Rate an IUFTs bei 3,6% und die Rate an Interruptiones bei 5,9% (211). All diese Werte liegen höher als die Werte unserer Gruppe. Vor allem die Rate an Spontanaborten ist deutlich höher. Ein Schwachpunkt des zuvor genannten Reviews ist, dass die Studien, die es analysiert hat, älter sind und aus den Jahren 1980-2009 stammen, was die Vergleichbarkeit mit unseren Daten etwas schwächt.

Auch in der übrigen Literatur lässt sich eine erniedrigte Lebendgeburtenrate bei Frauen mit SLE feststellen: Al Arfaj et al. untersuchten den Schwangerschaftsausgang von 396 Patientinnen mit SLE im Zeitraum 1980-2006. Sie konnten eine Lebendgeburtenrate von lediglich 70,2% feststellen, eine Spontanabortrate von 24,5% und eine Rate der IUFTs von 4,4% (212). Auch Park et al. untersuchten den Schwangerschaftsausgang von Patientinnen mit SLE. Es wurden 50 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Die Daten stammen aus den Jahren 1994-2010. Die Lebendgeburtenrate betrug 82,3%, die Rate an Spontanaborten 4,8% und die Rate an IUFTs 3,2%. Die Rate an medizinisch indizierten Interruptiones betrug 9,7% (213). Auch Teh et al. untersuchten den Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mit SLE. Dazu wurden Patientendaten aus dem Zeitraum 2006-2015 aus einem Krankenhaus gesammelt. Es wurden insgesamt 115 Schwangerschaften bei 86 Frauen betrachtet. Fast ein Viertel (24,4%) der Schwangerschaften wurden nicht lebend geboren. Davon wurden 7 (6,1%) Schwangerschaften durch eine medizinisch indizierte Interruptio beendet (214). Jakobsen et al. sammelten Daten zum Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mit SLE aus den Jahren 1990-2010. Die Daten stammen aus dem dänischen Nationalregister. Es wurden 84 Schwangerschaften in die Studie aufgenommen. Die Lebendgeburtenrate betrug

auch hier nur 73,8%. Davon waren 21,0% Spontanaborte, 4,8% medizinisch indizierte Aborte und 1,6% ein IUFT (215).

Es lässt sich feststellen, dass die Daten unserer Gruppe bezüglich der Lebendgeburtenrate, Spontanabortrate und IUFTs deutlich besser sind, als die in der Literatur.

Die Spontanabortrate der Rheumapatientinnen in unserer Gruppe lag bei 4,7%. In der Literatur lässt sich eine Spontanabortrate bei gesunden Frauen von 12,8% (216) feststellen. Ein Review aus dem Jahr 2012 konnte eine Spontanabortrate bei gesunden Frauen von 11-22% feststellen (217). Die Spontanabortrate unserer Rheumapatientinnen liegt somit deutlich unter diesen Werten. Betrachtet man die Abortrate, besteht allgemein die Gefahr, dass Aborte insbesondere in frühen Schwangerschaftswochen nicht ausreichend erfasst werden, wenn Patienten erst zu einem späteren Zeitpunkt erstmals erfasst werden und die Rate somit insgesamt zu gering ausfällt. Dies macht die Vergleichbarkeit insgesamt schwierig. Bei uns wurden Patientinnen im Schnitt in der 15. SSW erstmals erfasst. Aufgrund des Angebotes unseres Zentrums zur Vorabberaterung erfolgt der Einschluss somit relativ früh.

In der gesamten Gruppe unserer Rheumapatientinnen sind insgesamt 3 Neugeborene (0,9%) postpartal verstorben. In der gesunden Kontrollgruppe waren dies 0,2%. Damit unterscheiden sich die beiden Gruppen unwesentlich voneinander. Die Neugeborenen verstarben jeweils von einer Frau, die an SLE, APS oder einer undifferenzierten Kollagenose erkrankt waren.

Nicht in allen Studien ließen sich Daten zum postpartalen Versterben des Neugeborenen finden. Im Folgenden werden einige Vergleichswerte aufgezeigt. Zu beachten ist dabei, dass die Validität der Daten eingeschränkt ist, da die Patienten nicht immer nachverfolgt wurden.

Eine Studie aus dem Jahr 2001 von Yasmineen et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang von Frauen, die an SLE erkrankt waren und verglich die Ergebnisse mit den Daten einer gesunden Kontrollgruppe. Die Daten stammen aus dem Zeitraum 1993-94. Die Anzahl der Schwangerschaften in der

Gruppe der Frauen mit SLE betrug 555 und die in der Kontrollgruppe 60.000. Neugeborene von Frauen mit SLE verstarben in 2,3% der Fälle postpartal (vs. 0,4%) (218). In der Studie von Teh et al. sind von den 87 lebend geborenen Kindern zwei der Neugeborenen von Müttern mit SLE aufgrund von Komplikationen mit ihrer Frühgeburtlichkeit postpartal verstorben (214). Jakobsen et al. ermittelten in ihrer Studie eine Rate von 3% der Neugeborenen von Müttern mit SLE, die postpartal verstorben sind (215). In der Studie von Al Arfaj et al. sind 0,8% der Neugeborenen postpartal verstorben (212).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2013 von Priori et al. untersuchte Schwangerschaften bei Patientinnen mit SS. Es wurden insgesamt 36 Frauen mit 45 Schwangerschaften in die Studie aufgenommen. Es gab keine gesunde Kontrollgruppe. Es verstarben innerhalb der ersten Lebenswoche 5% der Neugeborenen und  $\geq 10$  Wochen später 4,4% der Neugeborenen (219).

Eine Studie von Bouvier et al. untersuchte ebenfalls das postpartale Versterben von Neugeborenen von Müttern mit APS. Die Studie vergleicht Schwangerschaftskomplikationen und Schwangerschaftsausgang zwischen Frauen, die niedrig dosiertes Aspirin und LMWH einnehmen und einer Kontrollgruppe mit Frauen, die negativ für Antiphospholipid-Ak waren, jedoch Fehlgeburten in der Vergangenheit hatten und die klinischen Kriterien der Schwangerschaftsmorbidität für ein APS erfüllten. Die Kontrollgruppe erhielt keine Medikation. Die Anzahl an Schwangerschaften in der Interventionsgruppe betrug 513 und in der Kontrollgruppe 791. Die Patientendaten wurden aus einem Universitätsklinikum in Nimes genommen. Innerhalb der ersten 7 Lebenstage sind 2,3% (vs. 0,9%) der Neugeborenen verstorben und innerhalb der Tage 8-27 ebenfalls 2,3% (vs. 0,5%) (220). Auch in dieser Studie erhielten die Patientinnen dieselbe Medikation wie die Patientinnen unserer Gruppe. Auch hier ist die Rate der Neugeborenen, die verstorben sind, höher als in unserer Kohorte.

Unsere Patientinnen, die an APS erkrankt waren, erhielten alle, bis auf eine Patientin, eine Medikation mit ASS und niedermolekularem Heparin. Das Kind der Patientin, die kein Heparin einnahm, wurde lebendig geboren, ist jedoch postpartal verstorben und wies ein komplexes Fehlbildungssyndrom auf.



Die exakte Entbindungswoche der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung ist in unserer Gruppe signifikant niedriger als die unserer gesunden Kontrollgruppe. Der Mittelwert der Entbindungswoche der Rheumapatientinnen unserer Gruppe lag bei  $38,6 \pm 2,2$  und somit trotzdem weiter im normalen Bereich. Im Vergleich zu den anderen Erkrankungen ist die Entbindungswoche der Patientinnen mit Kollagenose ( $38,2 \pm 1,8$ ) signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollen. Unseren Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, wird empfohlen in der 38.-39. SSW der Geburt einzuleiten, dies hat sicherlich hierauf auch einen Einfluss. Schaut man auf die Erkrankungen sind die Entbindungswochen der Neugeborenen von Müttern mit SLE ( $37,7 \pm 2,0$ ) oder APS ( $36,8 \pm 4,4$ ) signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollen. Insbesondere Neugeborene von Müttern, die an SLE erkrankt sind, wurden häufiger als Frühgeburt geboren (30%). Davon vor allem als moderate Frühgeburt (10,0%) und späte Frühgeburt (18,9%).

Auch in der Literatur ist die Rate an Frühgeburtlichkeit bei Patientinnen mit SLE erhöht: Al Arfaj et al. ermittelten in ihrer Studie eine Rate von 26,7% (212) und Park et al. eine Rate von 25,5% (213). In der Studie von Teh et al. waren 25% der Geburten der Neugeborenen von Müttern mit SLE eine Frühgeburt und das mittlere Gestationsalter betrug  $36,31 \pm 2,91$  (214). Die Anteile an Frühgeburtlichkeit entsprechen in etwa denen, die wir in unserer Gruppe erhoben haben. Das mittlere Gestationsalter der Neugeborenen in der Studie von Teh et al. ist mit einer Woche deutlich niedriger als das was wir erhoben haben. Auch in der Studie von Jakobsen et al. zeigte sich eine deutlich höhere Rate an Neugeborenen mit Frühgeburtlichkeit als in der gesunden Kontrollgruppe (18,0% vs. 8,7%) (215).

Eine Studie aus dem Jahr 1998 von J.F. Skomsvoll et al. verglich unter anderem die beiden Gruppen Kollagenosen (SLE, SSc, SS, Polymyositis, Dermatomyositis) mit der Gruppe der inflammatorischen Gelenkerkrankungen (RA, JIA, AS) (10). Die Daten stammen aus dem norwegischen Geburtenregister aus den Jahren 1967-95 (10). Die Gruppen wurden jeweils drei Jahreszeiträumen zugeordnet (10). In allen Zeiträumen hatten Frauen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, deutlich mehr Frühgeburten als Frauen, die an

einer inflammatorischen Gelenkerkrankung erkrankt waren (18,5-30,9% vs. 6,4-7,5%) (10). Diese Beobachtung lässt sich auch in unserer Patientengruppe machen. Frauen, die an einer Kollagenose (19,8%) erkrankt sind, haben einen deutlich höheren Anteil an Frühgeburten als Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung (8,2%).

Auch in der Studie von Einfeld et al. lag das mittlere Gestationsalter der Neugeborenen von Müttern mit Kollagenose etwa eine Woche niedriger als das der Neugeborenen von Müttern mit entzündlicher Gelenkerkrankung (210).

Eine Studie aus dem Jahr 2011 von Barnabe et al. verglich den Schwangerschaftsausgang von Frauen mit SLE, RA und jeweils gematchten gesunden Kontrollen. Dazu wurden Daten aus den Jahren 1998-2009 aus einer Datenbank in Kanada verwendet. Das mittlere Gestationsalter Neugeborener von Müttern, die an RA erkrankt waren betrug 38,1 (SD=2,0) (vs. 36,2 (SD=10,0)). Das der Neugeborenen von Müttern, die an SLE erkrankt waren 37,2 (SD=3,4) (vs. 37,5 (SD=7,6)) (221). Auch hier zeigt sich wie in unserer Gruppe eine niedrigere mittlere Entbindungswoche der Patientinnen, die an SLE erkrankt sind. In unserer Gruppe unterschied sich die mittlere Entbindungswoche der Patientinnen mit SLE jedoch noch stärker von der der gesunden Kontrollgruppe ( $37,7 \pm 7$  vs.  $39,6 \pm 2,3$ ).

Die mittlere Entbindungswoche bei Patientinnen mit APS lag in unserer Gruppe bei  $36,8 \pm 4,4$  und war somit signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollgruppe. 33,3% der Neugeborenen wurden als Frühgeburt geboren.

Eine Studie aus dem Jahr 2009 von Chou et al. untersuchte im Zeitraum 1997-2007 Schwangerschaften von Frauen mit APS an einem Krankenhaus in Taiwan. Es wurden insgesamt 11 Frauen mit jeweils einer Schwangerschaft in die Studie aufgenommen, davon war eine Zwillingschwangerschaft. Als Medikation wurde von 80% der Frauen ASS eingenommen, von 60% Prednisolon, von 50% Hydroxychloroquin und von 40% niedermolekulares Heparin. Es konnte eine Frühgeburtsrate für Patientinnen mit APS von 45,4% ermittelt werden (15). Bouvier et al. stellen eine Rate an Frühgeburtsrate von 24,9% (vs. 13,7%)

fest (220). Auch diese beiden Studien zeigen eine deutlich erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit für Neugeborene von Patientinnen mit APS.

Bezüglich des Geburtsmodus entbanden in unserer Gruppe Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung deutlich häufiger mittels primärer Sectio als Patientinnen der gesunden Kontrollgruppe. Somit war auch die Rate der Spontangeburt in der Gruppe der Rheumapatientinnen erniedrigt. In der Gruppe der Patientinnen mit Kollagenose war die Rate der primären Sectiones am höchsten. Dabei lag der Anteil mit 44,4% bei Patientinnen mit SLE am höchsten. Auch in der Gruppe der Patientinnen mit RA/JIA war der Anteil der Frauen, die mittels primärer Sectio entbunden haben im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (17,3% (vs. 10,1%)).

Reed et al. stellten fest, dass Neugeborene von Müttern mit RA eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Mütter haben, mittels primärer Sectio geboren zu werden (9). Eine Studie aus dem Jahr 2010 von Norgaard et al. verglich den Schwangerschaftsausgang von Frauen mit RA mit dem einer gesunden Kontrollgruppe. Die Daten stammen aus den medizinischen Geburtenregistern Dänemarks und Schwedens aus den Jahren 1994-2006. Insgesamt wurden 1199 Kinder von Müttern mit RA geboren. Es konnte eine Kaiserschnitttrate von 26,0% (vs. 16,5%) ermittelt werden (20). Beide Studien bestätigen, dass bei Patientinnen mit RA die Rate an Kaiserschnitten erhöht ist.

J.F. Skomsvoll et al. untersuchte ebenfalls die Kaiserschnitttrate. Die Rate an Kaiserschnitten ist bei Frauen, die an einer Kollagenose erkrankt sind, in allen Jahreszeiträumen signifikant höher als in der Gruppe der Frauen mit inflammatorischer Gelenkerkrankung (11,1%-29,1% vs. 6,8-16,4%) (10). Das zeigt sich auch in unseren Daten: Die Rate an Kaiserschnitten liegt in der Gruppe der Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung bei 31,9% und in der Gruppe der Patientinnen mit Kollagenose bei 47,4%.

In unserer Gruppe entbanden Patientinnen mit SLE in 44,4% der Fälle mittels primärer Sectio und in 12,2% der Fälle mittels sekundärer Sectio. Die Rate der

sekundären Sectiones lag sogar leicht unter der der gesunden Kontrollgruppe (15,2%).

Yasmeen et al. untersuchten auch den Geburtsmodus bei Frauen mit SLE. Es wurden 52,9% (vs. 71,6%) der Neugeborenen spontan entbunden. Eine Saugglocke wurde in 6,5% (vs. 7,2%) der Fälle verwendet. Eine Entbindung mittels Forceps fand in 1,8% (vs. 1,4%) der Fälle statt. Ein Kaiserschnitt wurde in 38,2% (vs. 19,7%) der Fälle durchgeführt (218). In der Studie von Jakobsen et al. wurden 39% (vs. 23,6%) der Neugeborenen mittels Kaiserschnitts geboren (215). Auch hier zeigt sich eine deutlich erhöhte Rate der Sectiones im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Studie aus dem Jahr 2011 von Barnabe et al. untersuchte auch den Geburtsmodus. Frauen, die an RA erkrankt waren entbunden in 34,2% (vs. 21,3%) der Fälle mittels Kaiserschnitt, Frauen, die an SLE erkrankt waren in 43,2% (vs. 23,7%) der Fälle (221). Auch hier ist die Rate an Sectiones bei Frauen mit SLE im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöht. Auch ist die Rate an Sectiones bei Frauen mit SLE höher als bei Frauen mit RA. Dies zeigte sich auch in unserer Gruppe. Genau wie in unserer Gruppe zeigte sich auch, dass die Rate an Sectiones bei Frauen mit RA höher ist als in der gesunden Kontrollgruppe.

Frauen, die an SpA erkrankt waren, entbunden in unserer Gruppe in 17,8% (vs. 10,1%) der Fälle mittels primärer Sectio und in 13,3% (vs. 15,2%) der Fälle mittels sekundärer Sectio. Insgesamt lag die Kaiserschnitttrate der Patientinnen mit SpA bei 31,1%. Eine Studie aus dem Jahr 2019 von Mork et al. zum Schwangerschaftsausgang von Patientinnen, die an SpA erkrankt sind, untersuchte das dänische Geburtenregister der Jahre 1997-2016. In dieser Studie lag die Rate an primären Sectiones bei 11,2% (vs. 7,6%) und die der sekundären Sectiones bei 12,3% (vs. 10,8%) (51). Wie in unserer Gruppe zeigt sich auch hier ein größerer Unterschied in den Anteilen der primären Sectiones zwischen der Gruppe der Patientinnen mit SpA und der gesunden Kontrollgruppe. Eine Studie aus dem Jahr 2015 von Jakobsson et al. zur ankylosierenden Spondyloarthritis untersuchte 338 Schwangerschaften aus einem schwedischen Geburtenregister, gematched mit 1082 gesunden

Kontrollen. Es wurde eine Kaiserschnitttrate von 28,9% (vs. 16,4%) bei Patientinnen, die an AS erkrankt waren, gefunden. Die Rate an primären Sectiones betrug dabei 16,5% (vs. 6,5%) und die der sekundären Sectiones 9,8% (vs. 6,9%) (222). Auch hier zeigt sich eine deutlich höhere Rate der primären Sectiones als in der gesunden Kontrollgruppe. Eine Studie aus dem Jahr 2022 der Krankenkasse BARMER von Redeker et al. sammelte Daten aus den Jahren 2006-2019 zum Schwangerschaftsausgang von Patientinnen mit axialer SpA aus Deutschland und verglich diese mit einer gesunden Kontrollgruppe. In der Gruppe der Mütter mit axialer SpA waren 770 Einlingsgeburten, in der gesunden Kontrollgruppe waren dies 7688. Redeker et al. fanden in ihrer Studie eine Rate von 21,3% (vs.14,3%) für eine primäre Sectio und eine Rate von 18,3% (vs. 16,1%) für eine sekundäre Sectio (223).

Zusammengefasst werden Neugeborene von Patientinnen mit SpA vermehrt mittels primärer Sectio entbunden.

Neugeborene von Patientinnen mit SS wurden in unserer Gruppe in 25,5% (vs. 10,1%) mittels primärer Sectio entbunden und in 13,7% (vs. 15,2%) mittels sekundärer Sectio. Die gesamte Kaiserschnitttrate lag bei 39,2%. Priori et al. ermittelten für Patientinnen mit SS eine Kaiserschnitttrate von 45% (219). Eine weitere Studie zum Schwangerschaftsausgang von Frauen mit SS von Ballester et al. aus dem Jahr 2016, sammelte Daten aus drei Universitätskliniken: Limoges 1991-2013, Poitiers: 2004-2014 und Clermont-Ferrand: 2007-2013. Diese wurden mit den Daten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es wurde eine Kaiserschnitttrate von 24% (vs. 18%) ermittelt (224). Priori et al. ermittelten eine hohe Kaiserschnitttrate, ähnlich derer unserer Gruppe. Die Rate in der Studie von Ballester et al. ist deutlich niedriger.

Neugeborene von Patientinnen mit SSc wurden in unserer Gruppe in 72,7% der Fälle spontan geboren und damit lag die Rate höher als in der gesunden Kontrollgruppe (63,6%). Dafür lag die Rate der sekundären Sectiones bei Patientinnen mit SSc niedriger (9,1% (vs. 15,2%)). Die Rate an primären Sectiones lag bei 18,2% (vs. 10,1%). Die gesamte Kaiserschnitttrate lag damit bei 27,3%. Allerdings sind unsere Fallzahlen in dieser Gruppe klein, was die

Aussagekraft einschränkt. Eine Multizenterstudie aus dem Jahr 2011 von Taraborelli et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang von 99 Frauen mit SSc mit insgesamt 109 Schwangerschaften. Es wurden Fälle aus dem Zeitraum 2000-2011 eingeschlossen. Die Kaiserschnitttrate lag bei 52% (6). Die Rate ist deutlich höher als die in unserer Gruppe. Auch eine Studie aus dem Jahr 2008 von Chakravarty et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mit SSc. Die Daten wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Daten stammen aus den Jahren 2002-2004. Insgesamt gab es 504 Geburten bei Frauen mit SSc. Die Kaiserschnitttrate lag bei 42,2% (vs. 31.1%) (225). Auch hier zeigen sich deutlich höhere Werte als die, die wir in unserer Gruppe ermittelt haben.

Patientinnen mit MCTD gebären ihre Kinder in unserer Gruppe in 71,4% (vs. 63,6%) der Fälle spontan. Die Rate an primären Sectiones lag bei 14,3% (vs. 10,1%) und die der sekundären Sectiones bei 14,3% (vs. 15,2%). Die Kaiserschnitttrate lag somit bei 28,6%. Auch in dieser Gruppe sind unsere Fallzahlen klein, was die Aussagekraft einschränkt.

Eine Studie aus dem Jahr 2019 von Radin et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang von 94 Frauen mit insgesamt 203 Schwangerschaften, die an MCTD erkrankt waren (92). Die Kaiserschnitttrate lag bei 34,2% (92). Eine Studie aus dem Jahr 2019 von Tardif et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang und Komplikationen der Schwangerschaft bei Frauen, die an MCTD erkrankt waren. Sie veröffentlichte einen Fallbericht über 10 Frauen mit 12 Schwangerschaften aus einem Krankenhaus in Montreal. Tardif et al. führten zusätzlich eine Recherche der Literatur über den Schwangerschaftsausgang und Schwangerschaftskomplikationen bei Patientinnen mit MCTD durch. Sie nahmen die Daten ihrer eigenen Gruppe mit in die Ergebnisse der Literaturrecherche auf. So erhielten sie insgesamt 80 Schwangerschaften, die von 63 Frauen mit MCTD ausgetragen wurden. Hier lag die Kaiserschnitttrate bei 27,2%. In der Kohorte aus der Literaturrecherche erhielten Tardif et al. eine Kaiserschnitttrate von 31,1% (226). Die Kaiserschnitttraten sind ähnlich derer unserer Gruppe.

Neugeborene von Patientinnen mit APS entbanden ihre Kinder in 50,0% (vs. 10,1%) der Fälle mittels primärer Sectio und in 25,0% (vs. 15,2%) mittels sekundärer Sectio. Auch hier sind die Fallzahlen klein, was die Aussagekraft einschränkt.

In der Studie von Chou et al. wurden von den 11 lebend geborenen Kindern 8 (72,7%) mittels Kaiserschnitt entbunden (15). Auch hier zeigt sich eine sehr hohe Rate an Kaiserschnitten.

In unserer Gruppe wurden 78,6% (vs. 63,6%) der Neugeborenen von Patientinnen mit FMF spontan entbunden. Die Kaiserschnitttrate liegt bei 7,1% und besteht aus einem Fall einer primären Sectio. Auch hier sind die Fallzahlen klein, was die Aussagekraft einschränkt.

Eine Studie aus dem Jahr 2014 von Yasar et al. untersuchte 46 Schwangerschaften von Frauen, die an FMF erkrankt waren, auf den Schwangerschaftsausgang und Komplikationen und verglich die Ergebnisse mit denen einer gesunden Kontrollgruppe. Die Daten stammen aus dem Zeitraum 2008-2012. Es konnte eine Kaiserschnitttrate von 53,5% (vs. 34,8%) gefunden werden. Dabei lag die Rate an primären Sectiones bei 35,4% (vs. 23,2%) (142). Auch eine Studie aus dem Jahr 2021 von Sotskiy et al. sammelte Daten über die Schwangerschaft von 211 FMF-Patientinnen aus einem Zentrum in Armenien. Hier lag die Kaiserschnitttrate niedriger, und zwar bei 12,7% (141). Zusammenfassend zeigte sich sowohl in der Literatur als auch bei uns eine erhöhte Rate an Sectiones, unabhängig vom Krankheitsbild. Dies spiegelt sicherlich das Risikobewusstsein von Patienten und Ärzten wieder. Eine geplante Entbindung mittels primärem Kaiserschnitt stellt einen sicheren Geburtsmodus dar und wird somit bei Patienten mit einer chronischen Grunderkrankung häufiger gewählt.

Dies zeigt sich zum Beispiel auch bei Vergleichen mit anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes Mellitus (227, 228) oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (229).

Bezüglich der Trophie waren das mittlere Geburtsgewicht in Gramm und die Gewichtsperzentile der Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung in unserer Gruppe signifikant niedriger als das der gesunden Kontrollgruppe. Auch die mittlere Geburtsgröße der Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung war signifikant kleiner als die der gesunden Kontrollgruppe. Es fiel auf, dass Kinder von Frauen mit Kollagenosen deutlich leichter und kleiner zur Welt gekommen sind. Dabei sind insbesondere wieder Neugeborene von Müttern mit SLE betroffen. SGA-Feten kamen gehäuft in den Gruppen der Patientinnen mit SS oder einer undifferenzierten Kollagenose vor.

In unserer Gruppe hatten Frauen, die an RA/JIA erkrankt sind, ein erhöhtes Vorkommen an LGA-Feten. Reed et al. konnten in 7% vs. 17,2% der Fälle ihrer gesunden Kontrollgruppe ein LGA-Neugeborenes bei Müttern mit RA feststellen (9).

Die Studie aus dem Jahr 1998 von J.F. Skomsvoll et al. untersuchte auch das Vorkommen von SGA-Feten. SGA-Feten kommen bei Neugeborenen von Müttern mit Kollagenose häufiger vor als bei Neugeborenen von Müttern mit inflammatorischer Gelenkerkrankung (11,9% vs. 9,9%) (10). Auch in unserer Gruppe kamen in der Gruppe der Patientinnen mit Kollagenose häufiger SGA-Neugeborene vor als in der Gruppe der Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung (19,4% vs. 14,3%).

Die Studie aus dem Jahr 2011 von Barnabe et al. untersuchte auch die Trophie der Kinder. Frauen, die an RA erkrankt waren, hatten in 28,9% (vs. 12,0%) der Fälle SGA-Kinder. Frauen, die an SLE erkrankt waren, in 25,3% (vs. 10,9%) der Fälle (221). Auch in unserer Gruppe zeigte sich, dass Patientinnen mit RA/JIA oder SLE häufiger SGA-Neugeborene haben als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe. Wie auch in unserer Gruppe ist die Zahl an SGA-Feten in der Gruppe der Patientinnen mit RA höher als in der Gruppe der Patientinnen mit SLE.

Eine Studie aus dem Jahr 2011 von Hussein et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang von 16 Patientinnen, die an einem SS erkrankt waren und matchten diese mit 60 gesunden Kontrollen. Die Daten stammen aus einem



Register in Malmö. Es konnte eine Rate an SGA-Neugeborenen von 25% (vs. 7,5%) festgestellt werden (230). In unserer Gruppe lag sie sehr vergleichbar bei 27,5% (vs. 13,8%).

Eisfeld et al. untersuchten auch das mittlere Geburtsgewicht und die mittlere Geburtsgröße. Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen von Patientinnen mit Kollagenose (n=47) lag bei  $3026,2 \pm 635,1$ g und das der Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung (n=15) bei  $3538,5 \pm 719,2$ g (210). Wie auch in unserer Gruppe ist das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen von Müttern mit entzündlicher Gelenkerkrankung deutlich höher als das der Neugeborenen von Müttern mit Kollagenosen. Dabei lag in der Gruppe von Eisfeld et al. das Geburtsgewicht der Neugeborenen der Patientinnen mit SSc am niedrigsten (210). In unserer Gruppe lag das Geburtsgewicht der Neugeborenen von Patientinnen mit SLE niedriger als das der Neugeborenen von Patientinnen mit SSc.

Die mittlere Geburtsgröße in der Studie von Eisfeld et al. lag bei Neugeborenen von Patientinnen mit Kollagenosen (n=47) bei  $49,6 \pm 3,8$ cm und bei Neugeborenen von Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung (n=15) bei  $52,2 \pm 3,7$ cm (210). Wie auch in unserer Gruppe sind Neugeborene von Patientinnen mit Kollagenose kleiner als Neugeborene von Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung. Dabei wiesen Neugeborenen von Müttern mit RA die größte Geburtsgröße auf (210). Dies war auch in unserer Gruppe der Fall.

Yasmeen et al. ermittelten in ihrer Studie ein mittleres Geburtsgewicht von  $2857,4 \pm 34,4$ g (vs.  $3385,9 \pm 0,7$ g) für Neugeborene von Müttern mit SLE (218). Das mittlere Geburtsgewicht Neugeborener von Müttern mit SLE lag in unserer Gruppe bei  $2871 \pm 587$ g. Es ist dem aus der Studie von Yasmeen et al. sehr ähnlich. In der Studie von Teh et al. lag das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen von Müttern mit SLE bei  $2410 \pm 590$ g (214). Hier sind die Neugeborenen etwas leichter als in unserer Gruppe. Jakobsen et al. ermittelten ein mittleres Geburtsgewicht von  $2870,3$ g (vs.  $3425,8$ g) (215). Es stimmt mit dem mittleren Geburtsgewicht für Neugeborene von Müttern mit SLE aus unseren Daten überein.

Jakobsen et al. konnten des Weiteren eine mittlere Geburtsgröße von 49,7cm (vs. 51,4cm) für Neugeborene von Müttern mit SLE bestimmen (215). Die mittlere Geburtsgröße der Neugeborenen in unserer Gruppe lag bei  $48,8 \pm 3,3$ cm (vs.  $50,7 \pm 2,6$ cm). In beiden Untersuchungen zeigt sich eine erniedrigte Geburtsgröße bei Neugeborenen von Müttern mit SLE.

Eine Studie aus dem Jahr 2019 von Strouse et al. untersuchte Einlingsschwangerschaften von Rheumapatientinnen in Kalifornien zwischen den Jahren 2007-2012. Die Gruppe der Rheumapatientinnen besteht zu 35% aus Patientinnen mit APS, zu 33% aus Patientinnen mit SLE, zu 26% aus Patientinnen mit RA, zu 3% aus Patientinnen mit JIA, zu 2% aus Patientinnen mit PsA und zu 1% aus Patientinnen mit AS. Die Rate an SGA-Feten unter allen Rheumapatientinnen betrug 12,5% (vs. 8,7%). Die Rate bei Patientinnen mit RA 12,0%, bei Patientinnen mit SLE 16,5%, bei Patientinnen mit PsA 10,6%, bei Patientinnen mit APS 10,1%, bei Patientinnen mit JIA 11,0% und bei Patientinnen mit AS 16,4% (231). Auch in unserer Gruppe zeigte sich, dass unter allen Rheumapatientinnen der Anteil an SGA-Neugeborenen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöht ist (16,0% (vs. 13,8%)). Anders als in unserer Gruppe ist in der Studie von Strouse et al. der Anteil an SGA-Neugeborenen in der Gruppe der Patientinnen mit SLE am höchsten. Die Rate an SGA-Neugeborenen von Patientinnen mit APS ähnelt derer unserer Gruppe (9,1%).

Zieht man Faktoren in Betracht, die einen Einfluss auf die Trophie des Kindes haben, ist das Gestationsalter ein wichtiger Faktor. Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung weisen eine erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit auf. Ihre Kinder wurden, insofern man das Geburtsgewicht betrachtet, signifikant leichter geboren als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe. Betrachtet man nun die Perzentilen, ist beispielweise der Unterschied der Erkrankungsgruppen SLE und APS zur gesunden Kontrollgruppe nicht mehr signifikant, wenn auch die Perzentilenwerte der Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung niedriger sind als die der gesunden Kontrollgruppe. Ein Grund dafür kann die erhöhte Frühgeburtlichkeitsrate der Rheumapatientinnen sein. Somit sollte für einen sinnvollen Vergleich immer eher auf Perzentilenwerte geachtet werden.

In unseren Daten konnte gezeigt werden, dass eine Einnahme von Prednisolon während der Schwangerschaft zu einem erniedrigten Geburtsgewicht führen kann.

Eine Studie aus dem Jahr 2004 untersuchte den Schwangerschaftsausgang von Patientinnen, die während der Schwangerschaft Glukokortikoide einnahmen und verglichen diesen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Auch hier konnte gezeigt werden, dass das Geburtsgewicht der Neugeborenen, deren Mütter Glukokortikoide einnahmen, niedriger war, als das der Kontrollgruppe: 3080g vs. 3290g (232).

Laut EULAR stellt die Verwendung von Glucocorticoiden während der Schwangerschaft keinen zusätzlichen Risikofaktor für die Mutter oder das Kind dar. Es kann in hohen Dosierungen jedoch Auswirkungen auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen haben und zu erniedrigten Werten führen (233).

Zu beachten ist dabei, dass die Einnahme von Prednisolon während der Schwangerschaft oft für eine erhöhte Krankheitsaktivität spricht. Auch dies kann Einfluss auf das Neugeborenen haben.

Der Einfluss von L-Thyroxin auf das Geburtsgewicht schien in unseren Daten nicht so ausgeprägt zu sein. Eine Schilddrüsenunterfunktion kann jedoch mit vermehrten Schwangerschaftskomplikationen einhergehen, wie in etwa auch einem erniedrigtem Geburtsgewicht der Neugeborenen (234). Ob L-Thyroxin im speziellen einen Einfluss auf das Geburtsgewicht hat, konnten in der Literatur keine Daten gefunden werden.

Wir konnten in unseren Daten zeigen, dass Neugeborene von Müttern mit SLE bei denen zusätzlich ein sekundäres APS vorliegt, ein erniedrigtes Geburtsgewicht und eine erniedrigte Geburtsgröße haben.

Eine Studie aus dem Jahr 2009 von Mecacci et al. untersuchten den Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mit SLE. 12,9% der Frauen hatten ein sekundäres APS. Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen von Müttern mit einem sekundären APS lag bei  $2435 \pm 621,4$ g und war niedriger als

bei den Patientinnen mit SLE mit Antiphospholipid-Ak ( $2780 \pm 520,2\text{g}$ ) und auch als bei den Patientinnen mit SLE ohne Antiphospholipid-Ak ( $2893 \pm 655,6$ ) (235).

Rheumapatientinnen hatten in unserer Gruppe signifikant häufiger Feten mit einer IUGR als die gesunden Patientinnen (6,7% vs. 2,7%). Dabei war die Rate mit 7,3% bei Patientinnen mit einer Kollagenose am höchsten. Davon waren wiederum insbesondere Feten von Müttern mit SLE betroffen. Dort lag die Rate bei 15,1%.

Yasmeen et al. konnten eine Rate von 6,7% (vs. 1,3%) an Neugeborenen mit IUGR von Müttern mit SLE feststellen (218). Al Arfaj et al. eine Rate von 25,0% (212), Park et al. eine Rate von 14,5% (213). In der Studie von Teh et al. lag die Rate an IUGR unter den lebend geborenen Kindern bei 17,4% (214) und in der Studie von Jakobsen et al. bei 11,9% (215). Auch diese Studien zeigen, dass die Raten an Feten, die eine IUGR aufweisen, bei Patientinnen mit SLE erhöht ist.

Betrachtet man den APGAR-Wert, waren die APGAR-Werte der Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung vergleichbar mit denen der Neugeborenen gesunder Mütter. Es fiel aber auf, dass Neugeborene von Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung vermehrt einen APGAR-Wert zwischen 4-7 aufwiesen. Dabei wiesen insbesondere Neugeborene von Müttern mit SpA nach 5 und 10 Minuten einen erhöhten Anteil an Neugeborenen mit einem APGAR-Wert zwischen 4-7 auf.

Norgaard et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass Neugeborene von Patientinnen mit RA in 1,6% (vs. 1,4%) der Fälle einen APGAR-Wert  $<7$  nach 5 Minuten aufwiesen (20). In unserer Gruppe waren dies 2,1% (vs. 3,6%). Beide Werte unterscheiden sich nicht stark voneinander. Auf jeden Fall weisen Neugeborene von Müttern mit RA keinen schlechteren APGAR-Wert nach 5 Minuten auf als Neugeborene gesunder Mütter.

Mork et al. ermittelten in ihrer Studie einen Anteil von 0,7% (vs. 0,7%) an Neugeborenen von Müttern mit SpA, der nach 5 Minuten einen APGAR-Wert  $<7$  aufwies (51). Jakobsson et al. ermittelte einen Anteil von 1,8% (vs. 1,5%) (222). In unserer Gruppe waren dies deutlich mehr. Der Anteil lag bei 16,7% (vs. 3,6%).

Der mittlere Nabelarterien-pH Wert der Neugeborenen von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung entsprach dem der Neugeborenen gesunder Kontrollen. Die Mittelwerte aller Erkrankungen lagen im Normbereich. Neugeborene von Müttern mit Kollagenose wiesen einen erhöhten Anteil an Neugeborenen auf, deren pH-Wert einer leichten oder mittelgradigen Azidose entsprach. Insbesondere Neugeborene von Müttern, die an SLE oder SS erkrankt waren, wiesen häufiger eine leichte beziehungsweise mittelgradige Azidose auf als Neugeborene gesunder Mütter.

In der Literatur konnten nur wenige Daten zum arteriellen Nabelarterien-pH Wert bei Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung gefunden werden.

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2017 untersuchte den Schwangerschaftsausgang von anti-Ro(SSA)-Ak positiven Patientinnen. Als Azidose wurde ein pH-Wert  $<7,20$  definiert. Neugeborene von Patientinnen mit SLE wiesen in 40% eine Azidose auf (6 von 15 Fällen) und Neugeborene von Patientinnen mit SLE in 18,2% (2 von 11 Fällen) (236). In unserer Gruppe schnitten Neugeborene von Patientinnen mit SLE nicht schlechter ab als Neugeborene von Patientinnen mit SS. Die Rate an Neugeborenen mit einem pH-Wert  $<7,20$  lag bei Neugeborenen von Müttern mit SLE in unserer Gruppe bei 19,7% und bei Neugeborenen von Müttern mit SS bei 32,5%.

In unserer Kohorte wiesen Neugeborene von Müttern mit rheumatischer Erkrankung etwa gleich häufig eine Fehlbildung auf wie Neugeborene gesunder Mütter (5,3% vs. 5,9%). Neugeborene von Patientinnen mit SpA waren von einer Fehlbildung jedoch häufiger betroffen (13,3%).

Strouse et al. ermittelten in ihrer Gruppe der Rheumapatientinnen folgende Anteile an Neugeborenen mit Fehlbildung: gesamt: 3,5% (vs. 3,0%), RA: 3,3%, SLE: 3,5%, PsA: 3,1%, APS: 3,6%, JIA: 1,8%, AS: 3,9% (231). In unserer Gruppe wiesen keine Neugeborenen von Patientinnen mit RA/JIA eine Fehlbildung auf. Die Fehlbildungsrate der Neugeborenen von Patientinnen mit SLE, APS und insbesondere SpA liegt in unserer Gruppe höher.

Eine Studie aus dem Jahr 2020 von Meissner et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang von Frauen mit axialer SpA. Dazu wurden die Schwangerschaftsregister verschiedener Länder verglichen: EGR2 aus Frankreich, RePreg aus der Schweiz, RexNatus aus Norwegen und Rhekiss aus Deutschland. In das Register aus Deutschland flossen teilweise auch Daten unserer Patientinnen zu der Zeit ein. Insgesamt wurden in der Studie sehr gute Werte erzielt, was daran liegen mag, dass die Register nur Daten aus spezialisierten Zentren aufgenommen haben. Es wurden folgende Anteile an Neugeborenen mit Fehlbildung von Patientinnen mit axialer SpA gefunden: EGR2: 0%, RePreg: 0%, RevNatus: keine Angabe, Rhekiss: 5,1% (237). In unserer Gruppe der Rheumapatientinnen wiesen Neugeborenen von Müttern mit SpA einen erhöhten Anteil an Neugeborenen mit Fehlbildung auf (13,3%). Die Studie von Meissner et al. kann diese Daten nicht ganz bestätigen. Auch Redeker et al. konnten unsere Beobachtungen in ihrer Studie nicht bestätigen. In der Gruppe der Patientinnen mit axialer SpA wurden 8,5% der Neugeborenen mit Fehlbildung geboren. In der gesunden Kontrollgruppe waren dies 9,0%. Am häufigsten waren unter den Fehlbildungen der Neugeborenen von Müttern mit SpA kongenitale Herzdefekte und Fehlbildungen der Harnwege vertreten (223). In unserer Gruppe handelte es sich bei den Fehlbildungen der Neugeborenen von Patientinnen mit SpA in zwei von sechs Fällen um einen Herzdefekt.

Auch in der Literatur konnte eine zwischen Rheumapatientinnen und gesunden Kontrollen ähnliche Fehlbildungsrate der Neugeborenen festgestellt werden. Die erhöhte Fehlbildungsrate unserer Gruppe der Patientinnen mit SpA ließ sich in der Literatur nicht bestätigen. Es kann sein, dass die erhöhte Fehlbildungsrate der Neugeborenen von Müttern mit SpA in unserer Gruppe durch Zufall entstanden ist. Es kann auch sein, dass in den anderen Studien eine andere Definition von Fehlbildung verwendet wurde als in unserer Gruppe, und die Zahlen folglich niedriger sind. Deshalb ist es wichtig in Zukunft ein genaueres Augenmerk auf das Auftreten von Fehlbildungen bei Neugeborenen von Müttern mit SpA zu legen.

In unserer Gruppe der Rheumapatientinnen kam das Ereignis kongenitaler Herzblock zwei Mal vor. Eine Mutter, dessen Neugeborenes einen kongenitalen

Herzblock aufwies, war an SS erkrankt, die andere Mutter an SLE und beide waren positiv für SSA-AK. Damit lag die Rate der Neugeborenen mit kongenitalem Herzblock bei Patientinnen mit SS bei 2,0% und bei Patientinnen mit SLE bei 1,1%.

In der Studie von Hussein et al. wies ein Neugeborenes (6%) von Patientinnen mit SS einen kongenitalen Herzblock auf (230). Eine Studie aus dem Jahr 2005 von Haga et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang von Patientinnen mit SS. Es wurden 36 Schwangerschaften von Frauen mit SS mit 93 Schwangerschaften gesunder Kontrollen verglichen. Die Daten der gesunden Kontrollgruppe dieser Studie werden im Folgenden als Vergleichswert in Klammern angegeben. Die Daten wurden aus einem Geburtenregister aus Norwegen genommen. Haga et al. ermittelten in ihrer Studie zu Patientinnen mit SS einen Anteil von 3,4% der Neugeborenen (238), Priori et al. einen Anteil von 5% (219) und Ballester et al. fanden keinen Fall eines kongenitalen Herzblocks bei Neugeborenen von Müttern mit SS (224). Die Zahlen aus der Literatur entsprechen in etwa denen unserer Gruppe.

In ihrer Studie zum Schwangerschaftsausgang von 62 Schwangerschaften von Patientinnen mit SLE konnten Park et al. keinen Fall eines kongenitalen Herzblocks finden. Nur knapp ein Drittel (32,26%) der Schwangeren nahmen hier Hydroxychloroquin kontinuierlich während der Schwangerschaft ein (213). Auch Teh et al. fanden in ihrer Studie keinen Fall eines kongenitalen Herzblocks wobei hier 89,6% der Schwangeren Hydroxychloroquin einnahmen (214). In der Studie von Jakobsen et al. kam es zu einem kongenitalen Herzblock (215). Der Anteil an Ro(SSA)-/ La(SSB)-Ak positiven Müttern betrug in dieser Studie 11,9% und 6,0% der Frauen nahmen Hydroxychloroquin ein (215).

In unserer Gruppe waren 43% der Mütter mit SLE positiv für SSA-/SSB-Ak und 77,89% nahmen HCQ ein. 96% der Patientinnen mit SS waren positiv für SSA-/SSB-Ak und 79,25% nahmen HCQ ein. In beiden Gruppen kam das Ereignis kongenitaler Herzblock einmal vor. Dabei nahm die Patientin, die an SS erkrankt war und deren Kind einen kongenitalen Herzblock aufwies, kein HCQ ein. Jedoch nahm die Patientin mit SLE, deren Kind einen kongenitalen Herzblock aufwies

HCQ ein. Obwohl in den Studien von Park et al. und Jakobson et al. nur ein geringer Anteil der Patientinnen HCQ während der Schwangerschaft einnahm, kam es zu keinem beziehungsweise einem Fall eines kongenitalen Herzblocks. In unserer Gruppe lag der Anteil der Frauen mit SSA/SSB-Ak, die HCQ einnahmen, bei 70%. Auch hier kam es in beiden Gruppen zu einem Fall eines kongenitalen Herzblocks, in einem Fall sogar obwohl HCQ während der Schwangerschaft eingenommen wurde.

Eine andere Studie aus dem Jahr 2003 untersuchte die Häufigkeit von Neugeborenen mit kongenitalem Herzblock, die von Müttern geboren wurden, die positiv für anti-Ro(SSA)-Ak waren und positiv oder negativ für anti-La(SSB)-Ak. Es wurden 128 Kinder aus 124 Schwangerschaften geboren. Die Rate an kongenitalen Herzblöcken lag bei 1,6% (zwei Fällen) (70).

Radin et al. fanden in ihrer Studie zum Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit MCTD einen Fall eines kongenitalen Herzblocks. Die Frau war positiv für anti-U1RNP-Ak, aber negativ für anti-La(SSB)- und anti-Ro(SSA)-Ak (92).

Betrachtet man die kindlichen Komplikationen, wiesen in unserer Gruppe 4,9% der Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung eine Adaptationsstörung nach der Geburt auf. Damit lag der Anteil etwas höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Patientinnen mit SS wiesen in unserer Gruppe den höchsten Anteil an Neugeborenen mit Adaptationsstörung nach der Geburt auf (14,3%).

Es ließen sich in der Literatur nur wenige Angaben zu Adaptationsstörungen von Neugeborenen finden.

Chou et al. fanden in ihrer Studie, dass von den 11 lebend geborenen Kindern, zwei ein respiratory distress syndrom nach der Geburt aufwiesen (15). In unserer Gruppe wies ein Neugeborenes von 9 eine Adaptationsstörung auf.

In unserer Gruppe benötigten Neugeborene von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung deutlich häufiger eine Unterstützung mittels CPAP nach der Geburt als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe (11,7% vs. 4,4%). Dabei waren insbesondere Neugeborene von Müttern mit SLE oder SpA betroffen.



Es ließen sich keine Daten zur Verwendung von CPAP nach der Geburt bei Kindern von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung finden.

In unserer Gruppe wurden Neugeborene von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung fast doppelt so häufig auf die Neonatologie verlegt wie Neugeborene gesunder Mütter (24,4% vs. 12,7%).

Wenige Studien zum Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung erfassen eine Verlegung auf die Neonatologie, weshalb die Datenlage hier klein ist.

Reed et al. fanden in ihrer Studie, dass Neugeborene von Müttern mit RA eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit haben im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Mütter nach der Geburt für 3 Tage im Krankenhaus behalten werden zu müssen (9).

Chou et al. fanden in ihrer Studie zum Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mit APS, dass von 11 lebend geborenen Kindern, 5 auf die Neonatologie verlegt wurden (15). In unserer Gruppe wurden 4 von 9 Kindern auf die Neonatologie verlegt. In beiden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein sehr hoher Anteil der Neugeborenen von Müttern mit APS auf die Neonatologie verlegt wird.

Yasar et al. konnten zeigen, dass 9,1% (vs. 5,3%) der Neugeborenen von Müttern mit FMF auf die Neonatologie verlegt wurden (142). In unserer Gruppe wurde keines der Neugeborenen von Müttern mit FMF auf die Neonatologie verlegt, allerdings liegt unsere Fallzahl in dieser Gruppe lediglich bei drei.

Frühgeburtlichkeit geht mit einem erhöhten Risiko für neonatale Komplikationen einher (239). Neugeborene von Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung wiesen in unserer Gruppe eine erhöhte Rate an Adaptationsstörungen, der Verwendung von CPAP und einer Verlegung auf die Neonatologie auf. Das kann mit der Frühgeburtlichkeit zusammenhängen. Insbesondere Neugeborene von Patientinnen mit SLE wurden zu früh geboren und vor allem diese Gruppe weist hohe Raten an einer Verwendung von CPAP und einer Verlegung auf die Neonatologie auf.

Eine Studie aus dem Jahr 2000 untersuchte, ob niedrig dosiertes Aspirin (75mg) positive Auswirkungen auf die Spontanabortalrate bei Frauen mit APS haben kann. Es wurden 40 Frauen mit  $\geq 3$  Aborten und positiven Antiphospholipid-Ak in die Studie aufgenommen. 20 davon erhielten ASS 75mg und 20 ein Placebo. 85% der Placebogruppe waren Lebendgeburten und 80% der Interventionsgruppe. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Komplikationen während der Schwangerschaft oder neonataler Morbidität (240).

Eine Studie aus dem Jahr 1992 von Branch et al. untersuchte, welche Auswirkungen Prednisolon kombiniert mit niedrig dosiertem Aspirin, Heparin kombiniert mit niedrig dosiertem Aspirin, Prednisolon kombiniert mit Heparin und niedrig dosiertem Aspirin oder andere Kombinationen bzw. Immunglobuline auf die Schwangerschaft und den Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mit APS haben kann. Es wurden insgesamt 54 Frauen in die Studie aufgenommen. In den Fällen, in denen die Frauen Prednisolon kombiniert mit Heparin und niedrig dosiertem Aspirin eingenommen hatten, war die Rate der Spontanaborte, der IUFTs und dem postpartalen Versterben des Neugeborenen am niedrigsten. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikationsgruppen. Es zeigte sich, dass Komplikationen durch die Medikation verbessert werden können, ein Verlust des Feten dadurch jedoch nicht verhindert werden kann (241). Auch eine Studie aus 2019 von Alijotas-Reig et al. untersuchte den Schwangerschaftsausgang bei Frauen, die an APS erkrankt waren. Die Daten wurden aus dem European Registry for APS genommen. Insgesamt wurden die Schwangerschaften von 1000 Frauen, die jeweils eine Schwangerschaft erlebten, untersucht. Bei Patientinnen, die das empfohlene Regime mit niedrig dosiertem Aspirin und niedermolekularem Heparin einnahmen, betrug die Lebendgeburtenrate 85,0%. Dabei betrug die Lebendgeburtenrate bei Patientinnen ohne Medikation nur 49,6% (242).

2016 hat die EULAR Empfehlungen zur Medikation von Patientinnen mit APS während der Schwangerschaft veröffentlicht. Frauen, die an einem APS erkrankt sind, wird empfohlen während der Schwangerschaft eine Kombination aus niedrig dosiertem Aspirin und Heparin einzunehmen, um Komplikationen

während der Schwangerschaft zu minimieren. Auch zur Verwendung von Hydroxychloroquin liegen positive Ergebnisse auf Schwangerschaftskomplikationen aus Studien vor, jedoch ist die Datenlage noch nicht ausreichend. Des Weiteren kann die Verwendung von Prednisolon oder Immunglobulinen bei bestimmten Patientinnen in Erwägung gezogen werden (243).

Die EULAR empfiehlt Patientinnen mit SLE vor und während der Schwangerschaft Hydroxychloroquin einnehmen. Hydroxychloroquin kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines kongenitalen Herzblocks des Neugeborenen bei anti-Ro(SSA) positiven Müttern reduzieren (243).

Bezüglich der intensivierten interdisziplinären Betreuung von Rheumapatientinnen ließ sich lediglich in einer in der Diskussion verwendeten Quellen ein Betreuungskonzept für Rheumapatientinnen finden. Es handelt sich um die Studie von Bouvier et al., die die Schwangerschaft und den Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit APS untersucht. Zu Beginn der Studie wurden die Frauen darüber informiert, dass bei Verdacht einer Schwangerschaft ein Bluttest durchgeführt werden würde. Falls der Schwangerschaftstest positiv ausfällt sollen sie ihren Hausarzt kontaktieren und mit einem Arzt, der an der Studie beteiligt ist, eine mögliche Prophylaxe besprechen. Patientinnen, die an einem APS erkrankt sind, wurde vor der Schwangerschaft eine Thromboseprophylaxe mit 100mg ASS angeboten. Sobald eine Schwangerschaft eingetreten war, wurde zusätzlich zu 100mg ASS, 40mg niedermolekulares Heparin (Enoxaparin) angesetzt. Die Patientinnen wurden für eine Heparin induzierte Thrombozytopenie gemonitort (220).

Eine intensivierte interdisziplinäre Betreuung wie sie in Tübingen angeboten wird, ist eine sehr sinnvolle Methode, um das Wohlergehen der Mutter und des Kindes während der Schwangerschaft sicherzustellen. Eine Beratung vor der Schwangerschaft bezüglich Ablauf, Komplikationen und Medikation kann der werdenden Mutter Sicherheit geben. Eine engmaschige Betreuung alle 4 bis 6 Wochen ermöglicht es, die Krankheitsaktivität im Auge zu behalten und die Medikation gegebenenfalls anpassen zu können. Durch die richtige Medikation

ist es möglich das Risiko eines kongenitalen Herzblocks des Kindes zu senken. Wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, rechtfertigt die erhöhte Komplikationsrate bei Neugeborenen von Rheumapatientinnen die intensivierete Betreuung und auch die oft stationäre Einleitung der Patientinnen, damit die Geburt unter kontrollierten Bedingungen abläuft. Die hohe Lebendgeburtsrate mit sehr hohem Anteil normaler pH Werte unterstreicht die Effektivität dieses Vorgehens. Auch eine Wiedervorstellung nach 3 Monaten nach Entbindung in der Rheumatologie ist absolut sinnvoll, um beobachten zu können wie sich die Krankheit nach der Schwangerschaft verhält.

Als Limitationen dieser Arbeit ist sicherlich zu erwähnen, dass die Gesamtzahl der Erkrankungen aber insbesondere die Untergruppen oft zu klein waren um hier sinnvolle Aussage zu treffen. Des Weiteren stammten die Vergleiche zwischen Gesund und Rheuma nicht aus exakt dem gleichen Zeitraum. Die Daten der gesunden Kontrollen stammen aus dem Zeitraum 2004-2014 und die der Rheumapatientinnen aus dem Zeitraum 2013-2022.

Aufgrund der Heterogenität der eingebrachten Erkrankungen konnte keine einheitliche Untersuchung auf mögliche Krankheitsaktivitätsparameter erfolgen. Hierfür wäre zum Beispiel eine Einzeluntersuchung eines Krankheitsbildes wie des SLE notwendig. Somit wird die Krankheitsaktivität als möglicher Einflussfaktor auf die Schwangerschaft nicht ausgewertet (12, 244).

Unser Betreuungskonzept und dessen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang ließ sich leider nicht mit dem der anderen Studien vergleichen, da lediglich in einer Studie ein Betreuungskonzept erläutert wurde.

#### **4.1 Schlussfolgerung aus der Arbeit**

Zusammenfassend können wir anhand unserer hier dargestellten Daten den Patientinnen und Patienten und den betreuenden Ärztinnen und Ärzten mit auf den Weg geben, dass eine erfolgreiche Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung möglich ist. Dabei ist die Lebendgeburtsrate in den meisten Fällen sehr gut. Neugeborene von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung weisen ein niedrigeres Gestationsalter als Neugeborene gesunder Mütter auf, dieses liegt aber immer noch im Normbereich. Auch das

Geburtsgewicht und die Geburtsgröße sind im Vergleich etwas erniedrigt und die Rate an SGA-Feten erhöht. Von einem erniedrigten Geburtsgewicht oder Geburtsgröße sind vor allem Neugeborene von Müttern mit einer Kollagenose betroffen und insbesondere Neugeborene von Müttern mit SLE. Wir konnten in unseren Daten zeigen, dass Neugeborene von Müttern mit SpA eine erhöhte Fehlbildungsrate aufweisen. Das konnte in der Literatur so bisher nicht bestätigt werden. Zur Rate an Fehlbildungen der Neugeborenen von Müttern mit SpA sind weitere Untersuchungen notwendig. Auch wiesen in unserer Gruppe die Neugeborenen von Müttern mit SpA schlechtere APGAR-Werte auf. Auch das konnte in der Literatur bisher so nicht bestätigt werden.

Die Komplikationsrate bei Neugeborenen von Rheumapatientinnen ist erhöht. So weisen diese im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Mütter eine erhöhte Rate an Adaptationsstörungen auf, benötigen häufiger eine Unterstützung mittels CPAP und werden häufiger auf eine neonatologische Station verlegt. Trotz einer erhöhten Komplikationsrate zeigten Neugeborene von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung gute APGAR- und Nabelarterien-pH Werte auf und erreichen dort teilweise bessere Werte als Neugeborene der gesunden Kontrollgruppe.

Die erhöhte Komplikationsrate der Neugeborenen von Rheumapatientinnen rechtfertigt die intensive Betreuung während der Schwangerschaft und eine stationäre Entbindung unter kontrollierten Bedingungen. Durch die intensive Betreuung ist es möglich die Krankheitsaktivität zu monitoren und eine geeignete Medikation zu verabreichen, um die Risiken für die Mutter und das Neugeborene zu minimieren.

Als eine der wenigen Arbeiten zu Schwangerschaft und Schwangerschaftsausgang bei Rheumapatientinnen, haben wir zur Beurteilung des Neugeborenen die Parameter pH-Wert und APGAR-Wert mit in Betracht gezogen. Auch dazu sind weitere Untersuchungen notwendig.

## 5 Zusammenfassung

Schwangerschaft und Kinderwunsch sind wichtige Themen bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen, denen in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit zugekommen ist. Die Datenlage zu Kinderwunsch und Schwangerschaft ist relativ gering, da viele rheumatologische Erkrankungen selten vorkommen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Datenlage zu dem Thema Schwangerschaft bei Frauen mit rheumatologischen Erkrankungen sowie deren Rate an möglichen Komplikationen zu verbessern. Hierfür wurden Daten aus dem Tübinger Rheuma- Risikoschwangerenregister ausgewertet und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Der Großteil der Rheumapatientinnen und alle Patientinnen der gesunden Kontrollgruppe haben am Universitätsklinikum Tübingen unter den gleichen Standards entbunden. Dazu wurden 351 Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung mit 1298 gesunden Kontrollen altersgematched. Die Kohorte der Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen umfasste den Zeitraum von 2013 bis 2022, der der gesunden Kontrollen von 2004 bis 2014. In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung waren 202 (58%) Patientinnen an einer Kollagenose, 99 (18%) an einer entzündlichen Gelenkerkrankung, 19 (5%) Patientinnen an einer autoinflammatorischen Erkrankung, 14 (4%) Patientinnen an einer Vaskulitis und 12 (3%) Patientinnen einem APS erkrankt. Die Patientinnen erhielten während ihrer Schwangerschaft eine intensivierete Betreuung durch ein interdisziplinäres Team aus Rheumatologen und Gynäkologen.

Unsere Hypothese lautete, dass es mit einem engmaschigen Monitoring der Schwangerschaft der Rheumapatientinnen und der richtig eingestellten Medikation der Schwangerschaftsausgang vergleichbar mit dem der gesunden Kontrollgruppe ist.

Für die statistische Auswertung wurden die Daten codiert und in IBM SPSS Statistics 27 überführt. Von der Entbindungswoche, der Geburtsgröße, dem Geburtsgewicht und dem arteriellen Nabelarterien-pH Wert wurden der Mittelwert

und die Standardabweichung ermittelt und die Mittelwerte mittels ANOVA und post hoc Vergleich nach Sidak auf Signifikanzen überprüft, wobei  $p < 0.05$  als signifikant galt. Für Variablen ohne Mittelwertsvergleich wurden der Chi-Quadrat-Test und bei erwarteten Häufigkeiten  $< 5$  der exakte Test nach Fisher zur Signifikanzbestimmung verwendet.

Die Lebendgeburtenrate bei unseren Rheumapatientinnen war in den meisten Fällen sehr gut und lag insgesamt bei 93,3%. Das mittlere Gestationsalter war etwas niedriger als das der Neugeborenen von gesunden Müttern, lag mit einem Wert von 38,6 Wochen jedoch immer noch im Normbereich. Auch Geburtsgewicht und Geburtsgröße waren erniedrigt und das Vorkommen an SGA-Feten erhöht. In unserer Gruppe lag das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen von Rheumapatientinnen bei  $3038 \pm 581$  g und das der Neugeborenen der gesunden Kontrollgruppe bei  $3245 \pm 619$  g. Die mittlere Geburtsgröße der Neugeborenen von Rheumapatientinnen lag bei  $50,7 \pm 2,6$  cm und die der Neugeborenen der gesunden Kontrollgruppe bei  $49,7 \pm 3,2$  cm. SGA-Feten kamen in der Gruppe der Rheumapatientinnen in 16,0% der Fälle vor und in der gesunden Kontrollgruppe in 13,8% der Fälle. Die Komplikationsrate bei Neugeborenen von Müttern mit rheumatologischer Erkrankung war etwas erhöht. So wiesen Neugeborene häufiger eine Adaptationsstörung (4,9% vs. 3,0%) nach der Geburt auf, benötigten häufiger eine Unterstützung mittels CPAP (11,7% vs. 4,4%) und wurden häufiger auf eine neonatologische Station verlegt (24,4% vs. 12,7%) als Neugeborene gesunder Mütter. Trotzdem waren die APGAR- und Nabelarterien-pH Werte vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollgruppe und teilweise sogar besser.

In unserer Gruppe wiesen besonders Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt waren, eine erhöhte Komplikationsrate auf. Sie hatten eine erhöhte Rate an IUFTs (1,0% vs. 0,6%) und medizinisch indizierten Interruptiones (1,5% vs. 0,2%). Das mittlere Gestationsalter der Neugeborenen war signifikant niedriger als das der Neugeborenen der gesunden Kontrollgruppe ( $38,2 \pm 1,8$  vs  $39,6 \pm 2,3$ ). Auch das mittlere Geburtsgewicht ( $2947 \pm 541$  g vs.  $3245 \pm 619$  g) und die mittlere Geburtsgröße ( $49,2 \pm 2,9$  cm vs.  $50,7 \pm 2,6$  cm) war signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe. Sie wurden signifikant häufiger als SGA-Fet

(19,4% vs. 13,8%) oder mit einer IUGR (7,3% vs. 2,7%) diagnostiziert. Auch benötigten sie nach der Geburt häufiger eine Unterstützung mittels CPAP (9,3% vs. 4,4%) und wurden signifikant häufiger auf eine neonatologische Station (24,1% vs. 12,7%) verlegt.

Trotz der erhöhten Rate an Komplikationen, waren auch hier die APGAR- und Nabelarterien-pH Werte vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollgruppe. Von den Patientinnen, die an einer Kollagenose erkrankt waren, waren insbesondere Patientinnen mit SLE von einer erhöhten Komplikationsrate betroffen. Auch hier waren die APGAR- und Nabelarterien-pH Werte vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollgruppe.

Somit können wir zeigen, dass eine enge Überwachung dieser Patienten auch weiterhin gerechtfertigt ist.

Neugeborene von Müttern, die an SpA erkrankt sind, wiesen einen erhöhten Anteil an Neugeborenen auf, die bei APGAR-Werten nach 5 (16,7% vs. 3,6%) und 10 (8,3% vs. 0,6%) Minuten eine mäßige Depression hatte. Auch wiesen Kinder von Müttern mit SpA eine erhöhte Rate an Fehlbildungen auf (13,3% vs. 5,9%), benötigen nach der Geburt häufiger eine Unterstützung durch CPAP (23,1% vs. 4,4%) und wurden häufiger auf die Neonatologie (40,0% vs. 12,7%) verlegt. Der Nabelarterien-pH Wert ist vergleichbar mit dem der gesunden Kontrollgruppe. Die erhöhte Rate an Fehlbildungen und der verschlechterte APGAR-Wert Neugeborener von Müttern mit SpA ließ sich in der Literatur nicht bestätigen. Dies muss in Zukunft genauer beobachtet werden.

Mit unseren Daten konnten wir zeigen, dass eine erfolgreiche Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatologischer Erkrankung möglich ist. Es sind weitere Studien zum Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit rheumatologischer Erkrankung notwendig. Insbesondere zu den Parametern APGAR-Wert und Nabelarterien-pH Wert, die einen guten Aufschluss über den Zustand eines Neugeborenen geben, gibt es bisher sehr wenige Daten in der Literatur.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):376-86.
2. Ostensen M. Preconception Counseling. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):189-99.
3. Andreoli L, Garcia-Fernandez A, Chiara Gerardi M, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(7):464-70.
4. Soh MC, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):572-87.
5. Zhong Z, Lin F, Yang J, Zhang F, Zeng X, You X. Pregnancy in polymyositis or dermatomyositis: retrospective results from a tertiary centre in China. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):1272-5.
6. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airo P, Bajocchi G, Bellisai F, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1970-7.
7. Kroese SJ, Abheiden CNH, Blomjous BS, van Laar JM, Derksen R, Bultink IEM, et al. Maternal and Perinatal Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Bicenter Cohort Study. *J Immunol Res.* 2017;2017:8245879.
8. Kirshenbaum M, Simchen MJ. Pregnancy outcome in patients with Takayasu's arteritis: cohort study and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(21):2877-83.
9. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J.* 2006;10(4):361-6.
10. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Obstetrical and neonatal outcome in pregnant patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:109-12.
11. Remaeus K, Johansson K, Askling J, Stephansson O. Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1809-14.
12. Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, Villiger PM, Forger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1235-42.
13. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):127 e1-6.
14. Steen VD, Medsger TA, Jr. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):763-8.
15. Chou AK, Hsieh SC, Su YN, Jeng SF, Chen CY, Chou HC, et al. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center. *Pediatr Neonatol.* 2009;50(4):143-6.

16. Sharma BK, Jain S, Vasishta K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2000;75 Suppl 1:S159-62.
17. Hosoya S, Sadatsuki M, Izuka S, Yamashita H, Oishi H. A case of recurrence of adult-onset Still's disease in the third trimester: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):163.
18. Hadid V, Patenaude V, Oddy L, Abenhaim HA. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med.* 2015;43(2):201-7.
19. Kralickova P, Kurecova B, Andrys C, Krcmova I, Jilek D, Vlkova M, et al. Pregnancy Outcome in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2015;35(6):531-7.
20. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med.* 2010;268(4):329-37.
21. Maguire S, O'Dwyer T, Mockler D, O'Shea F, Wilson F. Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1269-79.
22. Ehrmann Feldman D, Vinet E, Bernatsky S, Duffy C, Hazel B, Meshefedjian G, et al. Birth Outcomes in Women with a History of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(4):804-9.
23. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):899-907.
24. Derksen V, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):437-46.
25. Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400.
26. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):174-87.
27. Zink A, Albrecht K. [How frequent are musculoskeletal diseases in Germany?]. *Z Rheumatol.* 2016;75(4):346-53.
28. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2661-70.
29. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-9.
30. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):191-209; quiz 10-2.
31. Mori A, Saito T, Takahashi M, Shibata M, Tsuji G, Hatachi S, et al. Presence of anti-nuclear antibodies is a risk factor for the appearance of anti-drug antibodies during infliximab or adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243729.
32. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 6:vi5-9.

33. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:52-8.
34. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767-78.
35. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2261-8.
36. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
37. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(3):213-23.
38. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):731-41.
39. Pisetsky DS, Ward MM. Advances in the treatment of inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(2):251-61.
40. Mohamed MA, Goldman C, El-Dib M, Aly H. Maternal juvenile rheumatoid arthritis may be associated with preterm birth but not poor fetal growth. *J Perinatol.* 2016;36(4):268-71.
41. Smith CJF, Forger F, Bandoli G, Chambers CD. Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(8):1019-27.
42. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):663-72.
43. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):441-76.
44. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(6):35.
45. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127-37.
46. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020;10(10).
47. Hill Gaston JS, Lillcrap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(2):219-39.
48. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
49. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
50. Hamroun S, Hamroun A, Bigna JJ, Allado E, Forger F, Molto A. Fertility and pregnancy outcomes in women with spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021.

51. Mork S, Voss A, Moller S, Bliddal M. Spondyloarthritis and Outcomes in Pregnancy and Labor: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(2):282-8.
52. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):391-404.
53. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587-96.
54. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-61.
55. Schwarting A, Friedel H, Garal-Pantaler E, Pignot M, Wang X, Nab H, et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):375-93.
56. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384(9957):1878-88.
57. Munoz LE, Gaipal US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(9):1101-7.
58. Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):202.
59. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
60. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovao R, Farinha F, Braga J, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):302-6.
61. Shaharir SS, Maulana SA, Shahril NS, Mohd R, Mustafar R, Said MSM, et al. Adverse pregnancy outcomes among multi-ethnic systemic lupus erythematosus patients in Malaysia. *Lupus*. 2020;29(10):1305-13.
62. Clowse ME, Wallace DJ, Weisman M, James A, Criscione-Schreiber LG, Pisetsky DS. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1536-9.
63. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, et al. Identification of Mothers at Risk for Congenital Heart-Block and Other Neonatal Lupus Syndromes in Their Children - Comparison of Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay and Immunoblot for Measurement of Anti-Ss-a Ro and Anti-Ss-B La Antibodies. *Arthritis and Rheumatism*. 1993;36(9):1263-73.
64. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Association between primary Sjogren's syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2016;35(8):1949-55.
65. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
66. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality,

- morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1658-66.
67. Ambrosi A, Thorlacius GE, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. Interferons and innate immune activation in autoimmune congenital heart block. *Scand J Immunol.* 2021;93(1).
  68. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, Britton JR, Cutz E, Dimmick J, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr.* 1990;116(2):238-42.
  69. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr.* 2000;137(5):674-80.
  70. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr.* 2003;142(6):678-83.
  71. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjogren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med.* 2020;9(7).
  72. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1983-9.
  73. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1275-84.
  74. Maddison PJ, Alspaugh MA. Resolution of the Identity of Certain Antigen-Antibody Systems in Systemic Lupus-Erythematosus and Sjogrens Syndrome. *Clin Res.* 1979;27(2):A330-A.
  75. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
  76. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus.* 2002;11(11):716-21.
  77. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DL, Denjoy I, Vauthier D, et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3187-94.
  78. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
  79. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019;11:257-73.

80. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):165-70.
81. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, Volpinari S, Trotta F. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S10-4.
82. Pauling JD, McGrogan A, Snowball J, McHugh NJ. Epidemiology of systemic sclerosis in the UK: an analysis of the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):2688-96.
83. Tincani A, Dall'Ara F, Lazzaroni MG, Reggia R, Andreoli L. Pregnancy in patients with autoimmune disease: A reality in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016;15(10):975-7.
84. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(10):1212-6.
85. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
86. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
87. Steen VD, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger TA, Jr. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1989;32(2):151-7.
88. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*. 1972;52(2):148-59.
89. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun*. 2014;48-49:46-9.
90. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 3:iii3-4.
91. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT, Group PS. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1047-51.
92. Radin M, Schreiber K, Cuadrado MJ, Cecchi I, Andreoli L, Franceschini F, et al. Pregnancy outcomes in mixed connective tissue disease: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2000-8.
93. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020;225:70-81.
94. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
95. Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1545-52.
96. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations

- and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
97. Arad A, Proulle V, Furie RA, Furie BC, Furie B. beta(2)-Glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model. *Blood.* 2011;117(12):3453-9.
  98. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(9):1684-9.
  99. Karpati G, Carpenter S. Idiopathic inflammatory myopathies. *Current Opinion in Neurology.* 1988;1(5):806-14.
  100. Furst DE, Amato AA, Iorga SR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve.* 2012;45(5):676-83.
  101. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1487-98.
  102. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2271-82.
  103. Haupt HM, Hutchins GM. The heart and cardiac conduction system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients. *Am J Cardiol.* 1982;50(5):998-1006.
  104. Vesterager L, Worm AM, Thomsen K. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Exp Dermatol.* 1980;5(1):31-5.
  105. Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1984;27(3):291-4.
  106. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev.* 2006;6(1):1-4.
  107. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
  108. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):93-9.
  109. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):51-6.
  110. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-29.
  111. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Wang AY, Lord RS, Masuda K, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immunoinflammatory reactions. *Cardiovasc Surg.* 2000;8(2):141-8.
  112. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1654-60.

113. Comarmond C, Mirault T, Biard L, Nizard J, Lambert M, Wechsler B, et al. Takayasu Arteritis and Pregnancy. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3262-9.
114. Kettritz R. How anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies activate neutrophils. *Clin Exp Immunol.* 2012;169(3):220-8.
115. Csernok E. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2003;2(3):158-64.
116. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(5):540-9.
117. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):315-20.
118. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):309-14.
119. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-6.
120. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(5):953-61.
121. De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1183-90.
122. Sargur R, White P, Egnor W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem.* 2010;47(Pt 1):8-16.
123. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulinemic vasculitis: pathophysiological mechanisms and diagnosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(1):1-7.
124. Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):10-8.
125. Gupta A, Gupta G, Marouf R. Cryoglobulinemic vasculitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(2):177-8.
126. Sibilia J, Feugeas O, Laugel V, Dreval A, Messer J, Goetz J. Successful management of neonatal cryoglobulinaemia after a gemellar pregnancy in a woman with symptomatic type I cryoglobulinaemia. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):217-8.
127. Altenburg A, Mahr A, Maldini C, Kneifel CE, Krause L, Kotter I, et al. [Epidemiology and clinical aspects of Adamantiades-Behcet disease in Gemany. Current data]. *Ophthalmologe.* 2012;109(6):531-41.
128. DAVATCHI F, JAMSHIDI A-R, BANIHASHEMI AT, GHOLAMI J, FOROUZANFAR MH, MORADI M, et al. Prevalence of Behcet's disease



- in Iran: a WHO-ILAR COPCORD stage I study. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007;10(3):239-43.
129. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1287-96.
  130. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338-47.
  131. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behcet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(10):939-44.
  132. Uzun S, Alpsyoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behcet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol*. 2003;30(7):499-502.
  133. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behcet's disease. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):437-43.
  134. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):489-96.
  135. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-53.
  136. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998;25(12):2445-9.
  137. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
  138. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
  139. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
  140. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-32.
  141. Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, Sarkisian TF, Yeghiazaryan AR, Atoyian SA, et al. Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. *J Rheumatol*. 2021;48(4):608-14.
  142. Yasar O, Iskender C, Kaymak O, Taflan Yaman S, Uygur D, Danisman N. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(7):733-6.
  143. Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(2):115-8.
  144. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun*. 2018;93:24-36.
  145. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(2):118-36.

146. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(9):764-7.
147. Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis.* 2001;32(6):E105-6.
148. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708-22.
149. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30.
150. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55.
151. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(5):527-34.
152. Park JE, Kim YS, Kang MJ, Kim CJ, Han CH, Lee SM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: A nationwide population-based study. *Respir Med.* 2018;144S:S28-S34.
153. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1690-9.
154. Brito-Zeron P, Kostov B, Superville D, Baughman RP, Ramos-Casals M, Autoimmune Big Data Study G. Geoepidemiological big data approach to sarcoidosis: geographical and ethnic determinants. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(6):1052-64.
155. Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(1):29-32.
156. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(1):63-78.
157. Lofgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. II. Clinical course and prognosis. *Acta Med Scand.* 1953;145(6):465-74.
158. Lofgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand.* 1953;145(6):424-31.
159. Kocher L, Rossides M, Remaeus K, Grunewald J, Eklund A, Kullberg S, et al. Maternal and infant outcomes in sarcoidosis pregnancy: a Swedish population-based cohort study of first births. *Respir Res.* 2020;21(1):225.
160. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(1):14-34.
161. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res.* 2018;66(3):367-80.

162. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol*. 2009;145(6):709-27.
163. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):116-26.
164. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48.
165. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59.
166. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70.
167. Gundlapalli AV, Scalchunes C, Boyle M, Hill HR. Fertility, pregnancies and outcomes reported by females with common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia: results from an internet-based survey. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):125-34.
168. Bai J, Wong FW, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):274-8.
169. Louwen F, Wagner U, Abou-Dakn M, Dotsch J, Lawrenz B, Ehm D, et al. Caesarean Section. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/084, June 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(8):896-921.
170. Bt Maznin NL, Creedy DK. A comprehensive systematic review of factors influencing women's birthing preferences. *JBIM Libr Syst Rev*. 2012;10(4):232-306.
171. Verma GL, Spalding JJ, Wilkinson MD, Hofmeyr GJ, Vannevel V, O'Mahony F. Instruments for assisted vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9:CD005455.
172. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31-3.
173. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399-403.
174. Kehl S, Hosli I, Pecks U, Reif P, Schild RL, Schmidt M, et al. Induction of Labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k, AWMF Registry No. 015-088, December 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(8):870-95.
175. Schwarz C, Weiss E, Loytved C, Schafers R, König T, Heusser P, et al. [Foetal Mortality in Singleton Foetuses at and beyond Term - An Analysis of German Perinatal Data 2004-2013]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2015;219(2):81-5.
176. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus

- der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013.
177. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, et al. [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014;218(5):210-7.
  178. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Straube S, Scholz R, et al. [New percentile values for the anthropometric dimensions of twin neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014;218(6):254-60.
  179. Voigt M, Olbertz D, Hentschel R, Kunze M, Hagenah HP, Scholz R, et al. Percentile Values for the Anthropometric Dimensions of Triplet Neonates - Analysis of German Perinatal Survey Data of 2007-2011 from all States of Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2016;220(4):185.
  180. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):e18-e35.
  181. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, Kalter A, Weisz B, Achiron R, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(7):844-9.
  182. Kehl S, Dotsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H, et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(11):1157-73.
  183. Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e26-36.
  184. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics.* 2017;140(6).
  185. Baer RJ, Rogers EE, Partridge JC, Anderson JG, Morris M, Kuppermann M, et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. *J Perinatol.* 2016;36(11):1008-13.
  186. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67-83.
  187. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):765-77.
  188. Lausman A, Kingdom J, Maternal Fetal Medicine C. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741-8.
  189. Finster M, Wood M. The Apgar score has survived the test of time. *Anesthesiology.* 2005;102(4):855-7.
  190. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32(4):260-7.
  191. Butterfield J, Covey MJ. Practical Epigram of the Apgar Score. *JAMA.* 1962;181(4):353-

192. American Academy Of Pediatrics Committee On F, Newborn, American College Of O, Gynecologists Committee On Obstetric P. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-22.
193. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med*. 2001;344(7):467-71.
194. Li F, Wu T, Lei X, Zhang H, Mao M, Zhang J. The apgar score and infant mortality. *PLoS One*. 2013;8(7):e69072.
195. Fetus Co, Newborn AAoP, Committee on Obstetric Practice ACoO, Gynecologists. Use and Abuse of the Apgar Score. *Pediatrics*. 1996;98(1):141-2.
196. Knutzen L, Aye C, Anderson-Knight H, Svirko E, Impey L. Arteriovenous differences in cord blood gas analysis and the prediction of adverse neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(6):688-93.
197. Revathy Natesan S. Routine measurements of cord arterial blood lactate levels in infants delivering at term and prediction of neonatal outcome. *Med J Malaysia*. 2016;71(3):131-3.
198. Vandebussche FP, Oepkes D, Keirse MJ. The merit of routine cord blood pH measurement at birth. *J Perinat Med*. 1999;27(3):158-65.
199. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):2021-8.
200. Saling E. [Diagnosis of the condition of newborn infants--a new pH system adapted to the Apgar score]. *Arch Gynecol Obstet*. 1987;242(1-4):632-9.
201. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG*. 2012;119(7):824-31.
202. Toth B, Wurfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schoneborn S, Nawroth F, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):364-81.
203. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
204. No G-tG. Late intrauterine fetal death and stillbirth. October; 2010.
205. Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Visser GH. Maternal decision to terminate pregnancy in case of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):149 e1-11.
206. Menahem S, Grimwade J. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of serious heart disease in the fetus. *Early Hum Dev*. 2003;73(1-2):71-8.
207. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A. CPAP review. *Eur J Pediatr*. 2012;171(10):1441-8.
208. Richardson CP, Jung AL. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and blood gases of infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 1978;12(7):771-4.

209. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2012;39(4):769-83.
210. Einfeld H, Glimm AM, Burmester GR, Ohrndorf S, Backhaus M. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: a retrospective analysis. *Scand J Rheumatol.* 2021;50(4):299-306.
211. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.
212. Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus.* 2010;19(14):1665-73.
213. Park EJ, Jung H, Hwang J, Kim H, Lee J, Ahn JK, et al. Pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 62 pregnancies at a single tertiary center in South Korea. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(8):887-97.
214. Teh CL, Wan SA, Cheong YK, Ling GR. Systemic lupus erythematosus pregnancies: ten-year data from a single centre in Malaysia. *Lupus.* 2017;26(2):218-23.
215. Jakobsen IM, Helmig RB, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990-2010. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(5):377-84.
216. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Haberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019;364:l869.
217. Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(6):417-23.
218. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(2):91-6.
219. Priori R, Gattamelata A, Modesti M, Colafrancesco S, Frisenda S, Minniti A, et al. Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjogren syndrome. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1143-7.
220. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014;123(3):404-13.
221. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:345727.
222. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LT. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1838-42.
223. Redeker I, Strangfeld A, Callhoff J, Marschall U, Zink A, Baraliakos X. Maternal and infant outcomes in pregnancies of women with axial spondyloarthritis compared with matched controls: results from nationwide health insurance data. *RMD Open.* 2022;8(2).

224. Ballester C, Grobost V, Roblot P, Pourrat O, Pierre F, Laurichesse-Delmas H, et al. Pregnancy and primary Sjogren's syndrome: management and outcomes in a multicentre retrospective study of 54 pregnancies. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):56-63.
225. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. 2008;111(4):927-34.
226. Tardif ML, Mahone M. Mixed connective tissue disease in pregnancy: A case series and systematic literature review. *Obstet Med*. 2019;12(1):31-7.
227. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):41.
228. Lapolla A, Dalfra MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G, et al. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(4):291-7.
229. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007;56(6):830-7.
230. Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1612-7.
231. Strouse J, Donovan BM, Fatima M, Fernandez-Ruiz R, Baer RJ, Nidey N, et al. Impact of autoimmune rheumatic diseases on birth outcomes: a population-based study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000878.
232. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2004;18(1):93-101.
233. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-7.
234. Sharmila Pradhan SSNPpSKMMCM. FETO-MATERNAL OUTCOME OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PREGNANCY. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022:2302-12.
235. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, Mangani B, Moretti A, Cioni R, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):246-9.
236. Martinez-Sanchez N, Perez-Pinto S, Robles-Marhuenda A, Arnalich-Fernandez F, Martin Camean M, Hueso Zalvide E, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res*. 2017;65(2):487-94.
237. Meissner Y, Strangfeld A, Molto A, Forger F, Wallenius M, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with axial spondyloarthritis: pooled data analysis from the European Network of Pregnancy Registries in Rheumatology (EuNeP). *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1524-33.

238. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjogren's syndrome. a case-control study. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1734-6.
239. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:8-16.
240. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):1008-12.
241. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992;80(4):614-20.
242. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Saez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):406-14.
243. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-85.
244. Harris N, Eudy A, Clowse M. Patient-Reported Disease Activity and Adverse Pregnancy Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(3):390-7.
245. Auer B, Bancher-Todesca D et al., Leitfaden zum Ausfüllen des Mutter-, Kind-Passes, Bundesministerium für Gesundheit, 2020, <https://www.sozialministerium.at/> [Stand: 21.05.2023]
246. von der Wense A et al., Verlegung von Früh- und Reifgeborenen in Krankenhäuser der adäquaten Versorgungsstufe (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024-002), 2019, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-002> [Stand: 21.05.2023]
247. Herting E, Guido Stichtenoth G et al., Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik (S2k-Level, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/005), 2022, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-005> [Stand: 21.05.2023]
248. Caesarean birth, NICE guideline, 2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng192> [Stand: 16.05.2023]



## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde durch mich im Fachbereich Rheumatologie der Medizinischen Klinik II der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Jörg Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Henes und Frau Dr. Ann-Christin Pecher.

Die Datenerhebung wurde von mir in Zusammenarbeit mit Johanna Bacher durchgeführt. Johanna Bacher erhob die mütterlichen Komplikationen und ich die kindlichen, die Hauptbestandteil dieser Doktorarbeit sind.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich. Die Beratung erfolgte durch Herrn Dr. Johann Jacoby.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Jörg Henes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## **8 Veröffentlichungen**

Teile der Doktorarbeit wurden veröffentlicht.

Posterbeitrag:

Pecher Ann-Christin, Niessen Julia, Peter Jakubowski, Harald Abele, Henes Joerg, „Outcome of neonates born to patients with rheumatic diseases compared to healthy controls“ zum EULAR-Kongress 2023

## **9 Danksagung**

Mein herzliches Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. med. Jörg Henes, der mir bei der Erstellung meiner Doktorarbeit immer zur Seite stand und mir die Arbeit durch die schnellen Korrekturen und hilfreichen Kommentare sehr erleichtert hat.

Auch Frau Dr. med. Ann-Christin Pecher möchte ich für die Korrekturen und hilfreichen Anmerkungen zur Erstellung der Arbeit danken.

Herrn Dr. Johann Jacoby möchte ich für die freundliche und ausführliche statistische Beratung danken.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinen Freunden danken, die mich im Studium und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.