

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Schwangerschaft bei Patientinnen mit Adrenogenitalem Syndrom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Clara Eileen Minea

aus
Altötting

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Nicole Reisch-Pawlu
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Angela Hübner
Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Maria Delius

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2025

Für meine liebe Mama.



Zeichnung der Autorin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	10
1.1 Vorwort.....	10
1.2 Grundlagen des Adrenogenitalen Syndroms	11
1.3 Therapie des Adrenogenitalen Syndroms	16
1.4 Mögliche Ursachen für Subfertilität bei Frauen mit Adrenogenitalem Syndrom	19
2. Zielsetzung der Studie.....	25
3. Materialien und Methoden.....	26
3.1 Studiendesign.....	26
3.2 Patientinnen.....	27
3.3 Datenerhebung	27
3.4 Definitionen	28
3.5 Plurigravidität	29
3.6 Fehlende Daten	29
3.7 Statistische Auswertung.....	30
4. Ergebnisse	31
4.1 Basisdaten	31
4.2 Vor Eintritt der Schwangerschaft.....	32
4.3 Konzeption und Schwangerschaft.....	39
4.4 Nach der Entbindung	60
5. Diskussion.....	66
5.1 Diskussion der Studienergebnisse.....	67
5.2 Stärken der Studie	73
5.3 Einschränkungen der Studie	74
Bibliografie	75
Anhang 1: Datentabellen.....	82
Anhang 2: Verwendete Fragebögen.....	116
Anhang 3: Verwendete Wachstumskurven.....	131
Danksagung.....	133
Affidavit.....	134

Zusammenfassung

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels ist eine erbliche Erkrankung, die mit einer Störung der Steroidhormonbiosynthese einhergeht. Betroffene der schweren, sogenannten klassischen, Form haben einen Mangel an Gluko- und zum Teil auch Mineralokortikoiden auf der einen Seite und einen Überschuss an adrenalen Androgenen auf der anderen Seite. Konsequenz dieser hormonellen Dysbalance können Einschränkungen der Fertilität und komplizierte Schwangerschaftsverläufe sein. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, lassen sich drei klinische Phänotypen unterscheiden: die klassische Form mit und ohne Salzverlust und die nicht-klassische Form.

In dieser Arbeit zur Dissertation wurden Schwangerschaftsverläufe von Patientinnen mit AGS nachvollzogen und die drei Phänotypen miteinander verglichen. Ziel war es, neue Erkenntnisse für das Management von Schwangerschaften mit AGS zu gewinnen.

Hierzu wurden in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie insgesamt 72 erwachsene Patientinnen mit AGS aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels zu ihren Schwangerschaften befragt. Neben selbst entworfenen Fragebögen wurden die Patientenakten und die Mutterpässe zur Datenerhebung herangezogen.

Die drei Phänotypen zeigten im Vergleich ähnliche Schwangerschaftsverläufe: Obwohl wir insgesamt eine normale Geburtenziffer (1,6 Lebendgeburten pro Frau) und keine erhöhte Abortrate (18,0%) fanden, fielen Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt auf. Besonders die Zervixinsuffizienz und der protrahierte Geburtsverlauf waren vertreten. Außerdem lag die Kaiserschnitttrate (55,3%) und die Frühgeburtlichkeit (20,5%) über dem deutschen Durchschnitt und es dauerte lange, bis gewünschte Schwangerschaften eintraten (26,6 \pm 51,6mo). Der Anteil Frauen, die explizit wegen ihrer AGS-Diagnose keine weiteren Kinder mehr wollten, lag in der Gesamtkohorte bei 21,1%. Es wurden die Geburten von insgesamt 112 Kindern dokumentiert. Diese waren bei Geburt durchschnittlich 49,7 \pm 3,8cm (Median 50,0cm) lang und wogen 2979,5 \pm 622,4g (Median 2960,0g).

Somit kommen wir zu dem Schluss, dass krankheitsspezifische Faktoren des AGS eine wichtige Rolle in der Schwangerschaft spielen und bei jedem Phänotyp eine besondere Beachtung im Management finden sollten, um den Schwangerschaftsverlauf so unkompliziert wie möglich zu gestalten.

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase-deficiency is a hereditary disorder of the steroid hormone biosynthesis. Patients who are affected by the severe, so called classic, form of the disease present with a deficiency of gluco- and in parts mineralocorticoids on the one hand and with an excess of adrenal androgens on the other hand. Because of this hormonal disbalance reduced fertility and difficult pregnancy courses can occur.

Depending on the severity of the disease, three phenotypes of CAH can be distinguished.

Within this dissertation we aimed to follow up pregnancy courses of CAH patients and to compare the three phenotypes. The objective was to gain knowledge about the management of CAH during pregnancy.

Therefore, a retrospective multi-center study with a total number of 72 adult patients with CAH due to 21-hydroxylase-deficiency was designed. We collected data on previous pregnancies using self-designed questionnaires, patients' records, and maternity records from the German 'Mutterpass'.

The three phenotypes showed similar pregnancy courses: Even though we found a normal birth rate (1.6 live births per woman) as well as no elevated abortion rate (18,0%), some complications during pregnancy and delivery stood out. Mostly insufficiency of the cervix and protracted labor were reported. Furthermore, cesarian sections (55.3%) were more likely to be performed compared to the general German population, preterm births (20,5%) were more likely to occur, and it took patients a long time to achieve pregnancy (26.6 +/- 51.6mo). 21.1% of the study cohort renounced on having further children explicitly because of their CAH diagnosis. In total, the birth of 112 children was documented. Their mean birth length was 49.7 +/- 3.8cm (median 50.0cm) and their mean birth weight was 2979.5 +/- 622.4g (median 2960.0g).

Consequently, we conclude that disease specific factors of CAH play an important role in pregnancy and thus should be considered in all phenotypes to insure a smooth pregnancy course.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	12
Abbildung 2: Rolle der 21-Hydroxylase in der Steroidhormonbiosynthese.....	13
Abbildung 3: Schema der Übergangsstufen zwischen der weiblichen und der männlichen Genitaliausprägung.....	15
Abbildung 4: Alter bei AGS-Diagnose.....	33
Abbildung 5: Operative Genitalkorrektur	34
Abbildung 6: Veränderung der GC-Substitution in der Schwangerschaft.....	58
Abbildung 7: GC-Stressdosis bei der ersten Geburt.....	59
Abbildung 8: Aufgabe Kinderwunsch wegen AGS-Diagnose	61
Abbildung 9: Geburtsgewicht nach mütterlicher Phänotypgruppe.....	66
Abbildung 10: Geburtsgröße nach mütterlicher Phänotypgruppe	66
Abbildung 11: Geburtsgewicht nach mütterlichem GC-Präparat in der Schwangerschaft	66
Abbildung 12: SGA-Rate nach mütterlichem GC-Präparat in der Schwangerschaft	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zentrumszugehörigkeit der eingeschlossenen Patientinnen	27
Tabelle 2: Lebendgeburten und spontane Aborte in der Kohorte.....	31
Tabelle 3: Übersichtstabelle der Variablen vor Eintritt der Schwangerschaft.....	32
Tabelle 4: Alter bei AGS-Diagnose.....	33
Tabelle 5: Operative Genitalkorrektur	35
Tabelle 6: Operative Genitalkorrektur 2	35
Tabelle 7: Komorbiditäten der Kohorte bei Empfängnis.....	37
Tabelle 8: GC-Substitution vor der Schwangerschaft	38
Tabelle 9: Übersichtstabelle Variablen bei Konzeption, Schwangerschaft und Geburt.....	39
Tabelle 10: Alter bei Empfängnis	41
Tabelle 11: Latenz bis zum Schwangerschaftseintritt	43
Tabelle 12: Modus der Konzeption.....	45
Tabelle 13: Pränataldiagnostik.....	47
Tabelle 14: Geburtswoche	48
Tabelle 15: Komplikationen in der Schwangerschaft.....	49
Tabelle 16: Komplikationen bei Geburt	50
Tabelle 17: Geburtsmodus	52
Tabelle 18: Geburtsmodus 2	53

Tabelle 19: GC-Substitution in der Schwangerschaft.....	54
Tabelle 20: GC-Präparat	56
Tabelle 21: GC-Substitution in der Schwangerschaft 2.....	57
Tabelle 22: Veränderung der GC-Substitution in der Schwangerschaft.....	58
Tabelle 23: Übersichtstabelle Variablen nach Entbindung.....	60
Tabelle 24: Gesundheitliche Einschränkung der Mutter nach der Geburt.....	61
Tabelle 25: Gesundheitliche Einschränkung der Neugeborenen nach der Geburt	62
Tabelle 26: Geburtsgröße und Geburtsgewicht	64
Tabelle 27: Eigenschaften der Neugeborenen	65

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
ART	Assistierte Reproduktive Technik
Bzgl.	bezüglich
cm	Zentimeter
CRH	(Adreno-)Kortikotropin-Releasing-Hormon
CTG	Kardiotokogramm
CYP21A2	21-Hydroxylase
d	Tag
Dex	Dexamethason
F1	Patientinnenfragebogen
F2	Fachpersonalfragebogen
g	Gramm
GC	Glukokortikoid
HC	Hydrokortison
ICD10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Ausgabe
IQR	Interquartilabstand
IVF	In-vitro-Fertilisation
k.A.	Keine Angabe
LGA	Large for gestational age
M	Mittelwert
MC	Mineralokortikoid
Md	Median
mg	Milligramm
mt	Monat
N	Gesamtsumme
n	Teilsomme
NAS	Nummerische Analogskala
NC	Nicht-klassisches AGS

NIPT	Nicht-Invasiver-Pränatal-Test
OART	Ovarielle adrenale Resttumor
OK	Orale Kontrazeptiva
p	p-Wert
p.m.	Post menstruationem
Pred	Prednison/Prednisolon
Q	Quartil
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SC	Sectio caesarea, Kaiserschnitt
SD	Standardabweichung
SGA	Small for gestational age
SHBG	Sexhormon-bindendes-Globulin
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
SV	Klassisches AGS ohne Salzverlust
SW	Klassisches AGS mit Salzverlust
Tab.	Tabelle
TART	Testikuläre adrenale Resttumor
VaG	Vaginale Geburt
VE	Vakuumextraktion
Vgl.	Vergleiche

1. Einleitung

1.1 Vorwort

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die zu verringerter Fertilität und komplizierten Schwangerschaftsverläufen beitragen kann (2-5). Auf Grund eines Defektes in der Steroidhormonbiosynthese leiden die Betroffenen an einer hormonellen Dysbalance. Obwohl die krankheitsspezifischen Veränderungen es vermögen, den Verlauf und das Ergebnis einer Schwangerschaft negativ zu beeinflussen, sind unkomplizierte Schwangerschaften bei allen Schweregraden des AGS möglich (6, 7). Es bedarf hierfür einer konsequenten endokrinologischen Begleitung und der Berücksichtigung krankheitsspezifischer Faktoren (8-10).

Diese Arbeit untersucht Schwangerschaften von Patientinnen mit AGS, um Unterschiede zwischen den Phänotypen und prognostische Faktoren für den Schwangerschaftseintritt und -verlauf zu erforschen und so einen Beitrag für das endokrinologische Management zu leisten.

1.2 Grundlagen des Adrenogenitalen Syndroms

1.2.1 Epidemiologie des Adrenogenitalen Syndroms

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels ist eine monogenetisch bedingte Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang. Das bedeutet, dass Individuen mit zwei affizierten Allelen erkranken, wohingegen Individuen mit nur einem betroffenen Allel gesunde Übertragende der Erkrankung sind. Die Geschlechter sind gleichhäufig von der Erkrankung betroffen (11). Im Folgenden wird AGS synonym für den 21-Hydroxylasemangel, die häufigste Form des AGS verwendet.

Die klassische Form des AGS ist, mit einer durchschnittlichen Prävalenz in Europa und Nordamerika von etwa 1:14.000 bis 1:18.000, selten (8). Das Risiko einer heterozygoten Trägerschaft dieser Form der Erkrankung beträgt in der allgemeinen Bevölkerung circa 1:60 (8).

Die nicht-klassische Form stellt mit einer Prävalenz von etwa 1:1000 eine der häufigsten autosomal-rezessiven Störungen dar (12, 13). Das Risiko einer heterozygoten Trägerschaft dieser Form, ist mit 1:5 bis 1:16 wesentlich höher als bei der klassischen Form (7).

Etwa 1% der AGS-Patienten:innen erkranken unabhängig von ihrem Stammbaum *de novo*.

Um betroffene Neugeborene rechtzeitig zu erkennen, ist ein AGS-Tests in das erweiterte Neugeborenen-Screening in Deutschland integriert (14-16). Des Weiteren empfiehlt die Endocrine Society eine genetische Beratung für Betroffene mit AGS bei Planung einer Schwangerschaft (8, 17, 18).

1.2.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Bei der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse handelt es sich um den hormonellen Regelkreis, der beim AGS außer Balance gerät.

Das Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) ist ein hypothalamisches Steuerhormon, welches die Synthese von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) im Hypophysenvorderlappen fördert. ACTH seinerseits gelangt in die Blutbahn und erreicht auf diesem Weg die Nebennierenrinde, wo es die Produktion von Steroidhormonen anregt. Hierbei handelt es sich um Glukokortikoide, Mineralokortikoide und adrenale Androgene.

Glukokortikoide erfüllen lebenswichtige Aufgaben im Energiestoffwechsel und sind für eine physiologische Stressreaktion des Körpers unabdingbar. In einem negativen Rückkopplungsmechanismus vermögen erhöhte Plasma-Glukokortikoidspiegel die ACTH- und CRH-Ausschüttung zu mindern (vgl. Abb.1). Dieser Umstand garantiert beim gesunden Menschen ein Gleichgewicht des Regelkreises (19).

Die adrenalen Androgene werden zu Testosteron und Östrogenen verstoffwechselt (20).

Die Synthese von Mineralokortikoiden wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) reguliert. Sie fördern die renale Rückresorption von Natrium und Wasser. Daraus resultieren ein vergrößertes Blutvolumen und ein erhöhter Blutdruck.

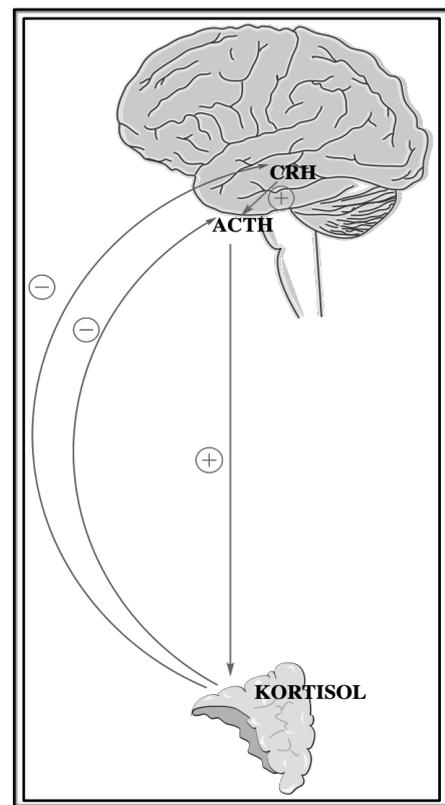


Abbildung 1: Schema der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Zeichnung der Autorin

Während der Schwangerschaft ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse außerordentlich aktiv, was sich unter anderem in erhöhten Plasma-ACTH-Werten äußert (21, 22). Diese bedingen einen physiologischen Anstieg der Kortisol- und Androgenproduktion (22-24). Bei einer gesunden Frau übersteigen die Hormonwerte allerdings nicht die Kapazitäten der placentaren 11beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 und der steroidal Aromatase. Diese beiden Enzyme inaktivieren überschüssiges Kortisol und metabolisieren Androgene zu Östrogenen. Außerdem finden sich in der Schwangerschaft erhöhte Werte des Sexhormon-bindenden-Globulins (SHBG), welches freie Androgene bindet und damit deren Wirksamkeit

herabsetzt. So wird der Fetus vor zu hohen Glukokortikoid- und Androgenkonzentrationen geschützt (25-29).

Eine weitere hormonelle Veränderung in der Schwangerschaft stellt der kontinuierliche Progesteronanstieg dar. Die bis zur Geburt ansteigenden Konzentrationen des antimineralokortikoid wirkenden Progesterons, bedingen einen gering erhöhten Aldosteronbedarf, um ein Volumengleichgewicht zu gewährleisten (8, 30, 31). Der Effekt wird durch eine hohe Plasmaproteinbindung und renale Inaktivierung des Progesterons abgeschwächt, sodass der Mehrbedarf in einer normalen Schwangerschaft gedeckt werden kann (32).

1.2.3 Pathophysiologie des Adrenogenitalen Syndroms

Ursächlich für das Adrenogenitale Syndrom sind Mutationen in Genen, die für Enzyme der Steroidhormonsynthese kodieren. In über 95% handelt es sich hierbei um das CYP21A2-Gen, das die Erbinformation für die 21-Hydroxylase trägt (33-41). Dieses Enzym katalysiert entscheidende Schritte in der Glukokortikoid- und der Mineralokortikoidsynthese, sodass es bei einem Defekt zu einem Defizit an diesen Hormonen kommen kann. Die Rolle der 21-Hydroxylase ist in Abb.2 schematisch dargestellt.

Der niedrige Kortisolspiegel führt zur Mehrproduktion und -ausschüttung von CRH und ACTH aus den übergeordneten neuroendokrinen Zentren. Durch den fehlenden negativen Rückkopplungsmechanismus gerät die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse außer Balance und es resultiert eine Überstimulation der Nebennierenrinde durch ACTH. Dies äußert sich letztlich in einer bilateralen Hyperplasie der Nebennierenrinde mit adrenalem Androgenexzess (4, 42-46).

1.2.4 Schwere der Erkrankung

Gängig ist die phänotypische Einteilung in die klassische und die nicht-klassische Form des Adrenogenitalen Syndroms.

Das klassische AGS wird durch schwerwiegende Mutationen ausgelöst, die zu einer sehr niedrigen Restaktivität der 21-Hydroxylase führen. Ist sowohl die Glukokortikoid- als auch die Mineralokortikoidsynthese beeinträchtigt, spricht man von einem AGS mit Salzverlust oder der salt wasting (SW) Form (26). Ebenso als klassisches AGS wird diejenige Ausprägung der Krankheit bezeichnet, bei der nur die Glukokortikoidsynthese stark vermindert ist. Genannt wird dieser Phänotyp simple virilizing (SV), da Patientinnen mit klassischem AGS mit

virilisiertem äußeren Genital geboren werden (26). Zu einem Salzverlust kommt es, dank ausreichender Mineralokortikoid-Produktion, bei dieser Form nicht.

Als nicht-klassisches AGS oder non-classic (NC) wird ein Phänotyp bezeichnet, bei dem die Funktionstüchtigkeit des Enzyms weniger eingeschränkt ist. Da die Restaktivität der 21-Hydroxylase meist ausreichend hoch ist, sind Betroffene bei Geburt asymptomatisch und kommt es erst im Verlauf des Lebens, typischerweise um den Zeitpunkt der Pubertät oder im jungen Erwachsenenalter zu Symptomen (13). Diese Patientinnen erleiden keine genitale Virilisierung. Hirsutismus, Zyklusunregelmäßigkeiten und/oder ein unerfüllter Kinderwunsch können jedoch hinweisgebend bei Jugendlichen oder Erwachsenen sein (4).

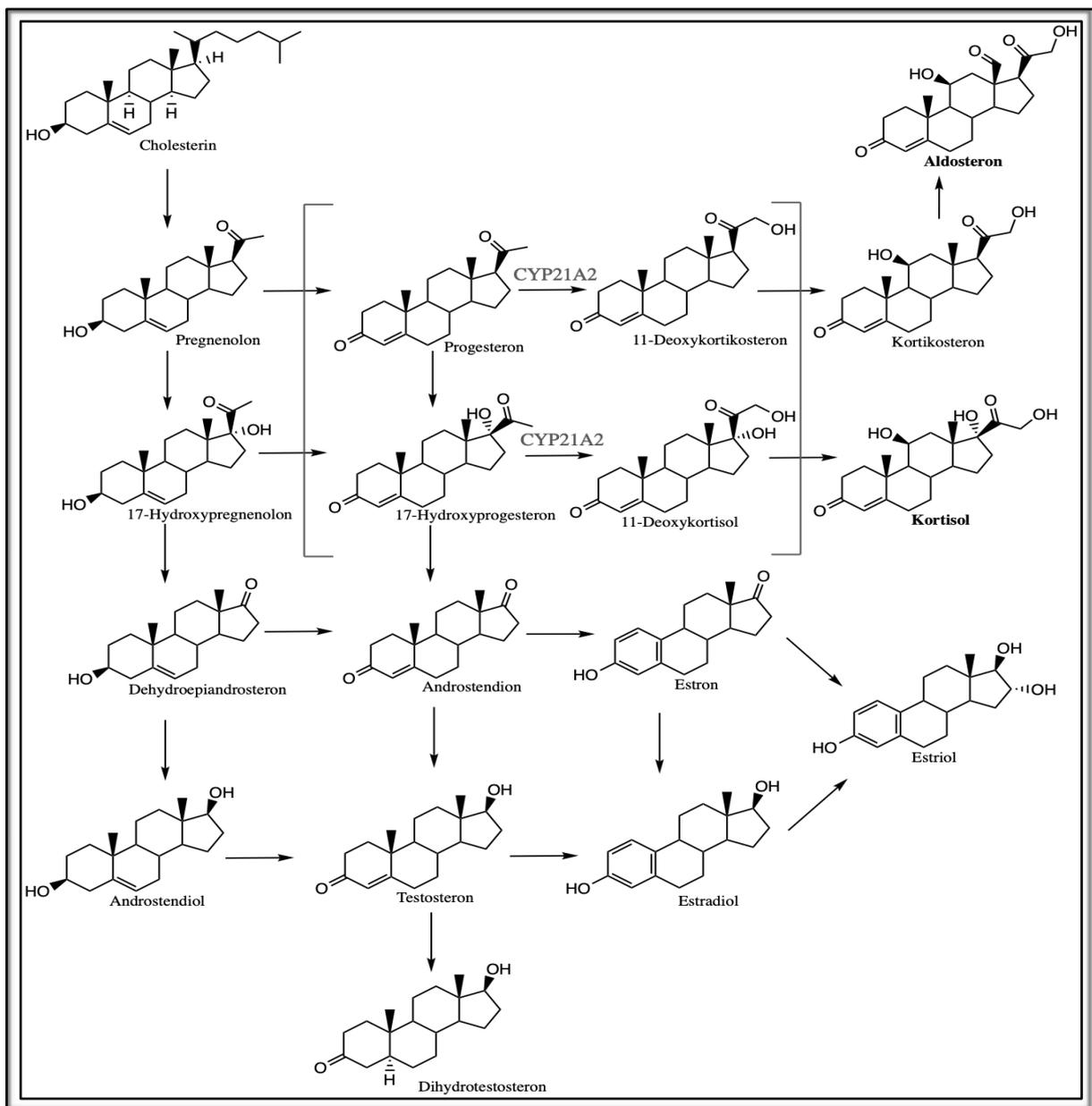


Abbildung 2: Rolle der 21-Hydroxylase in der Steroidhormonbiosynthese

1.2.5 Symptome des Adrenogenitalen Syndroms

Ist der weibliche Fetus an klassischem AGS erkrankt, herrscht intrauterin ein fetaler Hyperandrogenismus, der zu einem vermännlichten äußeren Genital bei weiblichen inneren Geschlechtsorganen führt (25). Dem gegenüber stellt ein alleiniger maternaler Hyperandrogenismus, bei erkrankter Mutter und gesundem Fetus, ein viel geringeres Risiko für genitale Virilisierung dar (18, 26). Die Ausprägung der Virilisierung des äußeren Genitals kann in Prader-Stadien angegeben werden, wie der Abb.3 zu entnehmen ist. Eine mildere Form von Vermännlichung im Sinn von Hirsutismus, Akne und Zyklusunregelmäßigkeiten kann auch beim nicht-klassischen AGS bestehen (45, 47).

Bei erkrankten Mädchen und Jungen kann es durch den adrenalen Androgenexzess zu einer Pseudopubertas praecox kommen (9, 37, 48). Der Kortisolmangel führt zu einem Leistungsabfall (49). Bei Kindern und Jugendlichen mit AGS führen erhöhte adrenale Androgenspiegel zu einer erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit, einem vorzeitigen Verschluss der Epiphysenfugen und einer Zunahme des Knochenalters, was die Knochengesundheit beeinträchtigt und die erwachsene Körpergröße verringert (50-52).

Wenn nicht nur die Glukokortikoidsynthese stagniert, sondern auch die Produktion des Mineralokortikoides Aldosteron nicht mehr ausreichend gewährleistet ist, kann es zu einer Entgleisung des Salz- und Wasserhaushalts im Sinne eines starken Mineralsalzverlustes über die Nieren, gefolgt von Elektrolytentgleisungen und Blutdruckabfall, kommen. Erreichen diese Symptome ihre stärkste Ausprägung, spricht man von einer Salzverlustkrise, die als eine Haupttodesursache bei Patientinnen und Patienten mit klassischem AGS identifiziert wurde und besonders Kinder und junge Erwachsene gefährdet (11).

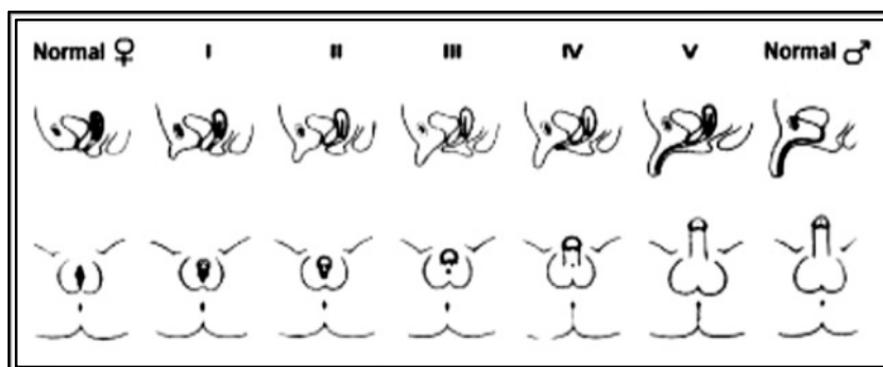


Abbildung 3: Schema der Übergangsstufen zwischen der weiblichen und der männlichen Genitalausprägung aus Prader, A. (1)

1.3 Therapie des Adrenogenitalen Syndroms

Die Möglichkeit, das Adrenogenitale Syndrom zu behandeln, besteht erst seitdem Lawson Wilkins 1950 die Hormonersatztherapie mit Hydrokortison einführte (53, 54). Auch heutzutage besteht die Therapie aus einer medikamentösen Substitution der mangelnden Hormone Kortisol und Aldosteron und einer gleichzeitigen Suppression der erhöhten Androgenspiegel. Eine kausale Therapie der Erkrankung existiert noch nicht (13).

1.3.1 Glukokortikoid-Substitution und Androgen-Suppression

Beim klassischen AGS herrscht stets eine behandlungsbedürftige primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (13, 44, 55). Durch die Einnahme von Glukokortikoid-Ersatzpräparaten kann der Kortisolmangel ausgeglichen und durch den negativen Feedbackmechanismus die Ausschüttung von ACTH aus der Adenohypophyse gehemmt werden. Dies verringert die Überstimulation der Nebennierenrinde und dadurch auch die Synthese von Androgenen. Um eine suffiziente Androgensuppression zu erreichen, muss die Dosis des Glukokortikoides (GC) höher sein, als es zur reinen Substitution nötig wäre (4, 55). Beim nicht-klassischen AGS ist eine GC-Substitution selten von Nöten, kann aber zur symptomatischen Therapie auftretender Beschwerden beitragen (13, 33, 41, 56, 57).

Als Glukokortikoid-Ersatzpräparate stehen Hydrokortison (HC), Prednison/Prednisolon (Pred) und Dexamethason (Dex) zur Verfügung. HC und Pred eignen sich zur Therapie erkrankter Schwangerer, die ein gesundes Kind erwarten, da sie durch die plazentare 11beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II inaktiviert werden. Sie können also die Plazentaschranke nicht überqueren und den Fetus nicht beeinflussen (7, 55). Dex hingegen vermag es die Plazentaschranke zu passieren und die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu unterdrücken, (10, 29). Aus diesem Grund empfiehlt die Endocrine Society die Therapie Schwangerer mit HC oder Pred (58).

Dex findet seine Anwendung in der pränatalen Therapie von weiblichen Feten, die das Risiko haben, selbst an klassischem AGS erkrankt zu sein (10, 18, 59, 60). Die pränatale Therapie zeigt zwar eine gute Wirkung, indem sie die Virilisierung des äußeren Genitals betroffener Mädchen verringert, wird aus ethischer Sicht jedoch kontrovers diskutiert (59). Der Grund dafür ist, dass die geschlechtsspezifische Differenzierung des äußeren Genitals in einem sehr frühen Stadium der Schwangerschaft erfolgt und die Therapie so bereits begonnen werden muss, bevor durch invasive Pränataldiagnostik AGS beim Ungeborenen diagnostiziert werden kann (10, 18,

59, 60). Drei von vier Feten werden demnach einige Wochen ohne Nutzen der Medikation ausgesetzt (18, 60). Als Langzeitnebenwirkungen der pränatalen Dexamethasonbehandlung werden kognitive und metabolische Veränderungen vermutet (13, 25, 60, 61). Die pränatale Therapie des AGS wird immer noch als experimentell angesehen.

Für gewöhnlich wird bei Eintritt einer Schwangerschaft die GC-Dosis zunächst unverändert beibehalten. Bei steigendem Kortisonbedarf im Schwangerschaftsverlauf kann es in manchen Fällen notwendig werden, im zweiten und dritten Trimenon die GC-Dosis um etwa 20-40% der Ausgangsdosis zu erhöhen (4, 13, 22).

Während der Schwangerschaft ist nicht auszuschließen, dass eine Überbehandlung mit GC zu Präeklampsie führen kann (26, 62). Zu hohe GC-Konzentrationen, die nicht mehr von der plazentaren 11beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II metabolisiert werden können, äußern sich bei dem Kind mit einem niedrigem Geburtsgewicht und im Verlauf mit einem erhöhtem Risiko für Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 (7, 29). Sollte die Patientin hingegen nicht ausreichend substituiert sein, kann sich die Nebennierenrindeninsuffizienz in einer inadäquaten Stressreaktion, mit Hypotension, Hyperemesis und einem allgemeinen Schwächegefühl äußern (13, 24).

Sowohl die Über- als auch die Unterversorgung mit GC sollte, speziell in der Schwangerschaft, streng vermieden werden (4, 8, 22, 58). Um dies zu gewährleisten wird mindestens eine endokrinologische Kontrolle pro Trimenon empfohlen (22, 26, 58).

1.3.2 Mineralokortikoid-Substitution

Frauen, die an SW leiden, müssen bereits vor einer Schwangerschaft Mineralokortikoid (MC)-Substitutionspräparate einnehmen, um eine ausreichende Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes gewährleisten zu können. Während der Schwangerschaft wird diese Therapie beibehalten (8, 22, 26).

Auch Frauen mit SV können in manchen Fällen von einer MC-Substitution profitieren, wenn die körpereigene Synthese während der Schwangerschaft nicht mehr genügt. Außerdem kann die MC-Gabe positive Auswirkungen auf die Fertilität von Frauen mit SV haben (63). So konnte in der Studie von Hoepffner et al. aus dem Jahr 2004 gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mit GC- und MC-Substitution bei Frauen mit SV zu niedrigeren 17-OHP-Spiegeln führen kann, was wiederum den Exzess adrenaler Androgene mindert (63).

Bei Schwangeren wird, wie bei Nichtschwangeren, zur Therapie meist Fludrokortison, ein synthetisches Aldosteronderivat, eingesetzt (8, 13, 58).

Die MC-Dosis wird bei Eintritt der Schwangerschaft zunächst unverändert beibehalten. In manchen Fällen kann gegen Ende der Schwangerschaft eine Dosiserhöhung erforderlich werden, weil dann die Progesteronspiegel am höchsten sind (8, 22, 26).

Zu geringe Plasmakonzentrationen an Aldosteron sollten strikt vermieden werden, da ansonsten möglicherweise Salzverlustkrisen eintreten, die sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind einen tödlichen Verlauf nehmen können. Klinische Anzeichen des Hypoaldosteronismus, wie Salzhunger, orthostatische Hypotension und Abgeschlagenheit, können mit allgemeinen Schwangerschaftsbeschwerden verwechselt werden. Ein sorgfältiges Monitoring der Hormonwerte ist deshalb ausschlaggebend (8, 13, 58).

1.3.3 Adrenalektomie

In seltenen Fällen gestaltet sich die medikamentöse Einstellung so kompliziert, dass eine radikale operative Entfernung beider Nebennieren in Erwägung gezogen wird. Positive Schwangerschaftsverläufe sind auch bei betroffenen Frauen nach Adrenalektomie bekannt. Der Eingriff wird allerdings, wegen des erhöhten Risikos für Salzverlustkrisen, als Reservetherapie angesehen (4, 7, 8, 13, 26, 55, 64, 65).

1.4 Mögliche Ursachen für Subfertilität bei Frauen mit Adrenogenitalem Syndrom

Die Fertilität von Frauen mit AGS ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung vermindert (18). Diese Beobachtung scheint mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren: Während Patientinnen mit NC eine annähernd normale Fertilitätsrate aufweisen (63-90%, vergleichsweise in der Gesamtbevölkerung: 65-91% (9)), ist diese bei SV (33-50%) deutlich und bei SW (0-10%) am eindrucklichsten verringert (7, 25, 66). Die Ursachen hierfür sind vielfältig und werden im Folgenden ausgeführt (9, 27, 64).

1.4.1 Mangelnde Patientinnen-Aufklärung

Die Forschung der letzten Jahre zeigt, dass bei Patientinnen mit AGS vor allem die Fertilitätsrate nicht aber die Schwangerschaftsrate verringert ist. Das bedeutet, dass insgesamt weniger Frauen Kinder bekommen, als es im Bevölkerungsdurchschnitt der Fall ist. Diejenigen, die aktiv eine Schwangerschaft anstreben, sind hierbei jedoch genauso so erfolgreich, wie der gesunde Durchschnitt. Dies wurde anschaulich von Casteras und Kollegen (64) in einer Studie aus dem Jahr 2009 gezeigt, die eine Kohorte von insgesamt 106 Patientinnen mit klassischem AGS (81SW, 25SV) untersuchten. Es wurden prospektiv über zwei Jahre hinweg Patientinnen mit aktivem Kinderwunsch identifiziert. Von den 81 Frauen mit SW versuchten neun aktiv schwanger zu werden, was bei acht dieser Frauen gelang. In der SV-Gruppe versuchten 14/25 Frauen schwanger zu werden, was in 13 Fällen erfolgreich war. Die Schwangerschaftsrate von 91,3% war folglich normal, wohingegen die Fertilitätsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erniedrigt war (64).

Dass weniger Patientinnen in Erwägung ziehen, schwanger zu werden, liegt unter anderem an fehlendem Wissen über das Krankheitsbild (64). Das illustrierte die Studie von Slowikowska-Hilczner und Kollegen (67) zur Fertilitätsthematik bei Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung. Von insgesamt 1039 Eingeschlossenen aus sechs europäischen Ländern, waren 226 von AGS betroffen. Die Datenerhebung erfolgte größtenteils durch einen Onlinefragebogen. Von den 221 weiblichen Patientinnen mit AGS, gaben 61,6% an, in der Lage zu sein, biologische Nachkommen zu haben (67). Des Weiteren gaben 57,8% dieser Frauen an, dass das Thema Fertilität im Arztgespräch adressiert wurde. Lediglich in der Hälfte der Fälle verlief dieses Gespräch aus Sicht der Befragten zufriedenstellend (67). Das kann daran liegen, dass der Fokus von Informationsgesprächen häufig auf der Therapie, jedoch seltener auf

gynäkologischen und psychosexuellen Aspekten liegt (68). Abhilfe könnte geschaffen werden, indem das individuelle Fertilitätspotential der Betroffenen im Arztgespräch erklärt wird.

Auch die Angst davor, die Erkrankung zu vererben, kann Patientinnen von einem möglichen Kinderwunsch abbringen, was die Wichtigkeit einer genetischen Beratung im jungen Erwachsenenalter unterstreicht (4, 5). Außerdem können Patientinnen ermutigt werden, da ihre Kinder meist ein sehr gutes somatisches, psychomotorisches und intellektuelles Outcome haben, wie beispielsweise durch Krone und Kollegen gezeigt werden konnte (62, 69, 70). Diese Gruppe untersuchte in einer Kohorte aus 18 Frauen mit AGS (5NC, 12SV, 1SW) unter anderem das Outcome der 31 Kinder und fand hierbei sehr gute Ergebnisse (70). Daten wurden aus Fragebögen und den Vorsorgeheften der Kinder entnommen.

1.4.2 Psychosoziales Selbstbild

Die schwedische Forschungsgruppe um Nordenskjöld und Kollegen (68) führte eine Studie mit 62 Patientinnen mit AGS und 62 alters-gematchten Kontrollen durch. Es wurden halbstrukturierte Interviews und gynäkologische Untersuchungen zur Datenerhebung verwendet. Sie fanden, dass die Patientinnen mit AGS signifikant seltener heterosexuell waren als die Kontrollen. Außerdem sammelte die AGS-Gruppe signifikant später erste sexuelle Erfahrungen als die Kontrollgruppe, wobei dieses Ergebnis in der Literatur kontrovers diskutiert wird (7, 10, 26, 43, 59, 71-73). 49/62 Patientinnen mit AGS hatten operative Genitalkorrekturen. Von ihnen gaben 20,4% an, nicht mit dem Ergebnis der Operationen zufrieden zu sein.

Eine weitere fragebogengestützte kontrollierte Studie aus dem Jahr 2008 kam zu dem Ergebnis, dass Frauen mit AGS signifikant häufiger unzufrieden mit ihrem äußeren Genital waren als die Kontrollen. Diese Antwort war unabhängig davon, ob die Patientinnen operative Genitalkorrekturen hatten oder nicht (69). Eine andere schwedische Studie fand, dass Frauen mit AGS häufiger Verhaltensweisen zeigten, die eher als typisch männlich attribuiert waren (73).

Für das psychosoziale Selbstbild der Betroffenen ist es entscheidend, wie zufrieden sie selbst mit dem ästhetischen und funktionellen Ergebnis der Genitaloperationen sind (8, 72-76).

Um das Selbstbild von Patientinnen zu stärken, empfiehlt sich deshalb die Betreuung in multiprofessionellen Teams, die schon im Kindes- und Jugendalter auch eine psychologische Unterstützung bieten (72).

1.4.3 Erschwerte Empfängnis

Patientinnen mit allen Schweregraden der Erkrankung können schwanger werden, jedoch gibt es einige Faktoren, die eine Empfängnis unter Umständen erschweren können (9, 10).

Es gibt Berichte über Frauen, die sich in ihrer Kindheit und Jugend operativen Genitalkorrekturen unterzogen und in der Folge Komplikationen wie Fistelbildung und Stenosierung erlitten (72). Derartige Komplikationen vermögen es, den Geschlechtsverkehr und damit die Empfängnis zu erschweren (4, 7, 13, 59, 66, 72, 74, 77). Nordenström et al. analysierten eine phänotypisch gemischte Kohorte retrospektiv und kamen zu dem Ergebnis, dass das funktionelle Ergebnis einer Genitalkorrektur von dem initialen Virilisierungsgrad und der durchgeführten Prozedur abhängig sind. Frauen mit schweren Formen des AGS waren in dieser Kohorte häufiger von sexuellen Funktionsstörungen nach der Operation betroffen als Frauen mit leichteren Formen der Erkrankung (72). Moderne Klitoro- Labio- und

Vaginoplastieverfahren zeigen zwar allgemein gute kosmetische und funktionelle Resultate, es wird jedoch empfohlen, die Genitalanatomie vor dem ersten Sexualkontakt gemeinsam mit der Patientin zu reevaluieren (10, 26, 65, 68, 78).

Eine weitere Ursache für Infertilität ist ein lang bestehender unerkannter Hyperandrogenismus (4, 7, 17, 26). Ihm folgen reversible Zyklusunregelmäßigkeiten und anovulatorische Zyklen, die eine Empfängnis unwahrscheinlicher machen. Grund dafür ist, dass die Reifung antraler Follikel durch den Überschuss männlicher Geschlechtshormone gehemmt wird (69, 79). Des Weiteren erhöhen adrenale Androgene über Zwischenschritte die Synthese männlicher Geschlechtshormone in den Thekazellen des Ovars, was zu einem zystischen Umbau des ovarialen Gewebes führt (26, 28, 65, 79). Junge Mädchen mit AGS sollten regelmäßig die medikamentöse Einstellungsgüte kontrollieren lassen, um eine suffiziente Androgensuppression zu gewährleisten und damit eine spätere Subfertilität zu vermeiden (9, 10, 77).

Progesteron, das durch den Enzymdefekt der 21-Hydroxylase nicht weiter metabolisiert werden kann, sammelt sich an und erreicht Konzentrationen, die bis zu 50 mal höher als die Norm sind (10). Es vermag die Befruchtung zu erschweren, indem es die Konsistenz des Zervixschleims verfestigt und undurchlässiger für Spermien macht. Außerdem mindert es die Tubenmotilität und erschwert die Einnistung der befruchteten Eizelle im Endometrium (4, 7, 26).

Bei den sehr seltenen Ovarialen Adrenalen Resttumoren (OART) handelt es sich um versprengtes adrenales Gewebe, das beim AGS hyperplastisch wird. Dieses behindert im Ovar die Follikulogenese. OART können durch GC-Therapie verkleinert werden (8, 80, 81).

Zwar brauchen viele Patientinnen mit AGS eine Hormontherapie, um die Ovulation zu induzieren, doch reicht oft eine ausreichende Androgen- und Progesteronsuppression mittels GC-Medikation aus (7, 77, 82). Premawardhana et al. (77) führten eine Studie mit 11 Frauen mit SW und 5 Frauen mit SV durch. In einer Subkohorte von acht Frauen mit GC-Substitutionstherapie (SV) und kombinierter GC-MC-Substitutionstherapie (SW), fanden sie eine Ovulationsrate von 40%. In der oben beschriebenen Kohorte von Casteras et al. wurden 76% der Patientinnen unter einer GC+/-MC-Substitution schwanger (64). Bei Unwirksamkeit dieser Maßnahmen, können Schwangerschaften durch Infertilitätsbehandlungen erzielt werden. Ovulationsfördernde Medikamente wie Clomifen oder eine Gonadotropinbehandlung und assistierte reproduktive Techniken (ART), wie In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intra-Zytoplasmatische-Spermieninjektion (ICSI), kommen hierzu in Frage (2, 8, 13, 26).

1.4.4 Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt

Bei Patientinnen mit AGS sind erhöhte Fehlgeburtenraten im Vergleich zu Patientinnen mit anderen Formen der primären Nebennierenrindeninsuffizienz und zu Gesunden bekannt (4, 24, 83). Die erhöhten Androgenspiegel, der Kortisolmangel aber auch der psychische Disstress während der Schwangerschaft mit einer chronischen Erbkrankheit, stehen im Verdacht, Fehlgeburten zu begünstigen (3, 14, 26, 27, 70, 83). Nebennierenkrisen stellen ein sehr einschneidendes Ereignis in den natürlichen Schwangerschaftsverlauf dar, da sie mit großem Stress für Mutter und Kind verbunden sind. Es wird des Weiteren angenommen, dass die hormonelle Dysbalance des AGS die betroffenen Frauen zu hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, wie der Präeklampsie und damit verbundener Frühgeburtslichkeit, prädestiniert (25). So zeigten Gorashi et al. 2008 in einer Fall-Kontroll-Studie mit 20 schwangeren Frauen mit Präeklampsie und 20 alters- und BMI-gematchten schwangeren Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften, dass die Frauen mit Präeklampsie signifikant höhere Spiegel freier Androgene im Blut hatten (84). Zum selben Ergebnis kamen auch Troisi et al. 2003 in einer Fall-Kontroll-Studie mit 86 Patientinnen mit Präeklampsie und 86 gematchten Kontrollen (85). Der Zusammenhang zwischen Androgenkonzentrationen und Präeklampsie wird in der Literatur kontrovers diskutiert (25). Neben möglichen AGS-spezifischen Ursachen für Fehlgeburtslichkeit, bergen auch invasive Maßnahmen zur Pränataldiagnostik, wie die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese, das Risiko eines Abortes (18). Diese Untersuchungen sind für Therapieentscheidungen von großer Relevanz, wenn AGS bei dem Ungeborenen im Raum steht.

Auch die therapeutischen Maßnahmen gegen den 21-Hydroxylasemangel können zu Störungen des Schwangerschaftsverlaufes führen. So erhöht eine hochdosierte GC-Medikation das Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. Mütterlicher Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache für kindliche Makrosomie, welche mit einer erhöhten Kaiserschnitttrate einhergeht (26). Außerdem kommt es öfter vor, dass der Geburtskanal als zu schmal für eine vaginale Geburt eingeschätzt wird oder im Rahmen einer vaginal operativen Entbindung Hilfsmittel wie eine Zange oder eine Saugglocke angewendet werden müssen (19, 24, 61, 66, 74).

Grund dafür können vorangegangene Vaginoplastien sein (10, 18, 27). Aus diesem Grund überwiegen, besonders bei Frauen mit klassischem AGS, Kaiserschnittgeburten (64, 83).

Die Geburt bedeutet für den mütterlichen und kindlichen Körper Stress. Um den gesteigerten Bedarf an Kortisol zu decken, bedarf es einer Dosissteigerung der GC-Substitution (4, 7, 8, 58). Dies gilt vor allem für Frauen, die vaginal entbinden (23, 26). Stressdosen zur Entbindung

werden von der Endocrine Society empfohlen (58). Erfolgt keine adäquate Substitution während der Geburt, droht die Nebennierenrindeninsuffizienz in Form einer Nebennierenkrise zu entgleisen (26).

2. Zielsetzung der Studie

Alle erwähnten Ursachen vermögen es, die niedrigen Fertilitätsraten des AGS-Patientenkollektivs zu einem gewissen Anteil zu erklären. Doch die einzelnen Phänotypen sind nicht von allen Faktoren gleichermaßen betroffen. Die Studie zielt darauf ab, Schwangerschaftsverläufe von allen drei Phänotypen des AGS nachzuvollziehen und diese miteinander zu vergleichen. Es sollen mögliche Risikofaktoren für Komplikationen in der Schwangerschaft oder bei Geburt herausgearbeitet werden.

Die Ergebnisse der Studie sollen betreuende Ärztinnen und Ärzte bei Therapieentscheidungen unterstützen und mehr Sicherheit für werdende Mütter mit AGS bringen. Patientinnen sollen regelhaft beschwerdefreie Schwangerschaftsverläufe erleben und sich nicht durch ihre Erkrankung eingeschränkt fühlen.

Hypothesen:

- Empfängnis, Schwangerschaft und Geburt von Patientinnen mit AGS sind unter endokrinologischer und geburtsmedizinischer Betreuung spontan und komplikationsarm möglich
- Es existieren krankheitsspezifische Herausforderungen im Kontext mit Empfängnis, Schwangerschaft und Geburt
- Die Phänotypen unterscheiden sich hinsichtlich der Gewichtung dieser krankheitsspezifischen Herausforderungen

3. Materialien und Methoden

3.1 Studiendesign

Es wurde eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie angelegt, in der sich Zentren aus Berlin (GER), Frankfurt (GER), München (GER), Neapel (ITA), Stockholm (SWE), Rochester (USA) und Zürich (SUI) beteiligten (vgl. Tab.1). Des Weiteren wurden Patientinnen aus der österreichischen Selbsthilfegruppe „Netzwerk AGS Österreich“ (AUT) eingeschlossen. Zur Datenerhebung wurden selbstentworfene Fragebögen verwendet, die in analoger Form an die Patientinnen ausgegeben wurden und in digitaler Form von den betreuenden Ärztinnen und Ärzten ergänzt wurden. Die Angaben der Patientinnen wurden anhand von Patientinnenakten nachvollzogen, sofern uns eine Akte vorlag. Zudem wurden die Patientinnen gebeten eine Kopie des Gravidogramms aus ihrem Mutterpass abzugeben. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Ludwig-Maximilians-Universität München am 25.07.2019 bewilligt.

Alle Studienteilnehmerinnen erteilten ihre informierte schriftliche Einwilligung und wurden über den Datenschutz aufgeklärt. Die Daten wurden pseudonymisiert verarbeitet. Es wurden keine Interventionen an Menschen oder Tieren durchgeführt. Das Patientinneninformationsschreiben ist dem Anhang zu entnehmen.

3.2 Patientinnen

Die Studiengruppe bestand aus 72 an AGS erkrankten Frauen, die mindestens eine Schwangerschaft hinter sich hatten oder zum Zeitpunkt der Datenerhebung schwanger waren. Es wurde nicht berücksichtigt, ob die Schwangerschaften in Lebendgeburten resultierten. Die Zentrumszugehörigkeit der Patientinnen kann der Tab.1 entnommen werden. In der Gesamtkohorte waren alle drei Phänotypen des AGS vertreten: 34 Frauen hatten nicht-klassisches AGS, 21 Frauen hatten klassisches AGS ohne Salzverlust und 17 Patientinnen hatten klassisches AGS mit Salzverlust. Abgesehen von einer Patientin aus dem Münchner Zentrum, die die Teilnahme aus persönlichen Gründen ablehnte, konnten alle angefragten Frauen eingeschlossen werden. Alle Teilnehmerinnen waren bei Aufnahme in die Studie volljährig.

Zentrum	Eingeschlossene Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent der Gesamtkohorte (%)
Berlin	8	11,1
Frankfurt	3	4,2
München	39	54,2
Neapel	8	11,1
Netzwerk AGS Österreich	7	9,7
Stockholm	2	2,8
Rochester	5	6,9
Gesamt	72	100

Tabelle 1: Zentrumszugehörigkeit der eingeschlossenen Patientinnen

3.3 Datenerhebung

Inhalt der selbst entworfenen Fragebögen waren Testvariablen, die den Eintritt der Schwangerschaft, den Schwangerschaftsverlauf und das Schwangerschaftsergebnis anhand AGS-typischer Faktoren näher charakterisieren sollten. Den Teilnehmerinnen wurde der Patientinnenfragebogen F1 entweder postalisch zugeschickt oder persönlich in der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München ausgehändigt. Die Teilnehmerinnen wurden gebeten dem ausgefüllten F1 eine ausgedruckte Kopie ihres Gravidogramms beizulegen, woraus Informationen zu Ereignissen in der Schwangerschaft bezogen werden konnten.

Die Angaben der Münchner Kohorte wurden durch Patientinnenakten komplettiert. Um die Daten der anderen Patientinnen zu ergänzen, wurde ein elektronischer Fragebogen für Fachpersonal F2 von deren Endokrinologen ausgefüllt. Erstellt und ausgefüllt wurde F2 online mit Microsoft Forms. Beide Fragebögen F1 und F2 sind im Anhang der Arbeit einzusehen.

3.4 Definitionen

3.4.1 Glukokortikoid-Dosierung

Die GC-Substitutionstherapie unserer Kohorte erfolgte mit unterschiedlichen Regimen. Um die Medikation der Patientinnen vergleichen zu können, wurde sie mittels der relativen glukokortikoiden Potenz des jeweiligen Präparats genormt. Die Dosis von Hydrokortison wurde hierfür mit dem Faktor 1, die von Prednison mit dem Faktor 4, die von Prednison mit dem Faktor 5 und die von Dexamethason mit dem Faktor 70 multipliziert (86). Daraus ergab sich die GC-Äquivalenzdosis, die zum Vergleich der Regime herangezogen wurde.

3.4.2 APGAR-Score

Zur Standardisierung der Anpassungsreaktion reifer Neugeborener, wurde der APGAR-Score genutzt (87). Hierbei handelt es sich um einen Score zur Bewertung der initialen Anpassungsreaktion reifgeborener Neugeborener, welcher in der ersten, der fünften und der zehnten Lebensminute erhoben wird. Ein 5-Minuten-Score von 10 bis 7 Punkten wurde in unserer Auswertung als „gute Anpassung“, ein Score zwischen 6 und 4 als „leicht eingeschränkte Anpassung“ und ein Score von unter 4 Punkten als „stark eingeschränkte Anpassung“ interpretiert.

3.4.3 Virilisierung und Zyklus

Um das Ausmaß der Virilisierung des äußeren Genitales von biologisch weiblichen Individuen (Karyotyp 46,XX) zu beschreiben, ist die Anwendung von Prader-Stadien üblich (1). Auch in den verwendeten Fragebögen wurde nach dem Prader-Stadium der Teilnehmerinnen gefragt. Außerdem wurden Surrogat-Parameter für klinischen Hyperandrogenismus wie das Vorhandensein von Akne, Hirsutismus und Zyklusunregelmäßigkeiten erhoben. Ein regelmäßiger Zyklus wurde als regelhaft auftretende Monatsblutungen in einem Abstand von 25-31 Tagen definiert (88).

3.4.4 Gestationsalter und intrauterines Wachstum

Basierend auf dem Gestationsalter post menstruationem wurden die Geburten in Frühgeburt (bis 36+6), Regelzeit (zwischen 37+0 und 41+6) und Übertragung (ab 42+0) eingeteilt (70, 89, 90).

Das intrauterine Wachstum der Kinder wurde mit Hilfe der Wachstumskurven von Voigt et al. bewertet (91). Neugeborene, deren Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile gleichaltriger und gleichgeschlechtlicher Kinder lag, wurden als zu klein definiert (small for gestational age, SGA). Neugeborene, deren Geburtsgewicht hingegen über der 90. Perzentile gleichaltriger und gleichgeschlechtlicher Kinder lag, wurden als zu groß angesehen (large for gestational age, LGA) (89, 92, 93).

3.4.5 Assistierte Reproduktion

Unter dem Begriff assistierte reproduktive Technik (ART) wurden in dieser Arbeit interventionelle, nicht rein medikamentöse, Verfahren zur Reproduktion subsummiert. Hierunter fielen bspw. Insemination, In-Vitro-Fertilisation (IVF) und Intra-Zytoplasmatische-Spermien-Injektion (ICSI). Wurden rein medikamentöse Maßnahmen zur Unterstützung der Empfängnis unternommen, wurde dies als Einnahme fruchtbarkeitssteigernder Medikamente bezeichnet.

3.5 Plurigravidität

Bei Frauen, die mehr als ein Kind bekamen, wurden alle Schwangerschaften erfasst und bis zu drei Schwangerschaftsverläufe genauer mit Hilfe der Fragebögen untersucht.

3.6 Fehlende Daten

Es ergaben sich fehlende Daten, wenn Patientinnen Fragen in F1 nicht beantworten konnten oder wollten und die Information auch nicht in F2 oder durch andere Quellen ergänzt werden konnte. In solchen Fällen konnte die Antwortmöglichkeit „keine Angabe“ (k.A.) ausgewählt werden. Fehlende Daten wurden bei der Auswertung berücksichtigt, indem deren Anteil angegeben wurde (vgl. Anhang). Sofern in dieser Arbeit nicht explizit anders vermerkt, beziehen sich absolute und relative Größenangaben auf die gültigen Angaben und somit auf die Anzahl der Patientinnen, die die jeweilige Frage beantworteten.

3.7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit der Software SPSS Statistics IBM statistisch ausgewertet. Ergebnisse mit einem P-Wert kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle metrisch skalierten Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnow-Tests auf Normalverteilung getestet. Variablen mit nominaler Ausprägung wurden dummykodiert.

Um die drei Phänotypgruppen miteinander zu vergleichen, wurden deskriptive Statistiken zur näheren Charakterisierung der Kohorte gerechnet. Hierbei wurde der Phänotyp als unabhängige Variable vorausgesetzt. Bei nominal und ordinal skalierten Testvariablen wurde entweder der Chi²-Test oder der exakte Test nach Fisher für den Gruppenvergleich angewandt. Bei metrisch-nicht-normal-verteilten Testvariablen wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt. Verbundene-nicht-normal-verteilte Stichproben wurden mit dem Wilcoxon-Test analysiert.

4. Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Die Studiengruppe von 72 Frauen hatte insgesamt 133 Schwangerschaften zu verzeichnen. Daraus resultierten 112 Lebendgeburten, 24 Spontanaborte (Abortrate 18,0%) und ein therapeutischer Abort. Von den 133 Schwangerschaften waren sieben Zwillingsschwangerschaften (Zwillingsrate 5,3%). Drei Kinder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht geboren. Nachdem das Geschlecht von 99 Kindern erhoben werden konnte, wurden 50 Jungen und 49 Mädchen gezählt. Im Durchschnitt bekam jede Frau unserer Kohorte 1,6 Kinder in ihrem bisherigen Leben. Die drei Phänotypgruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Anzahl an Lebendgeburten, spontanen und therapeutischen Aborten, wie der Tab.2 zu entnehmen ist.

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Anzahl an Lebendgeburten pro Frau (n) p=0,813* (Kruskal-Wallis-Test)					Anzahl an spontanen Aborten pro Frau (n) p=0,360* (Kruskal-Wallis-Test)				
		M	SD	Span- ne	Md	IQR	M	SD	Span- ne	Md	IQR
NC	34	1,6	0,9	(5,0- 0,0)	2,0	1,0	0,3	0,7	(3,0- 0,0)	0,0	0,0
SV	21	1,4	0,6	(3,0- 1,0)	1,0	1,0	0,2	0,4	(1,0- 0,0)	0,0	0,0
SW	17	1,6	0,7	(3,0- 1,0)	1,0	1,0	0,6	1,1	(4,0- 0,0)	0,0	0,0
Gesamt	72	1,6	0,8	(5,0- 0,0)	1,0	1,0	0,3	0,7	(4,0- 0,0)	0,0	0,0

Tabelle 2: Lebendgeburten und spontane Aborte in der Kohorte, *Phänotypvergleich

Die 34 Frauen mit NC waren 62 mal schwanger. Sie bekamen 55 lebende Kinder und erlitten 9 Spontanaborte. Vier Patientinnen aus der NC-Gruppe bekamen Zwillinge. Zwei Kinder waren noch nicht geboren.

Die 21 Frauen mit SV hatten insgesamt 34 Schwangerschaften, von denen 30 in einer Lebendgeburt, fünf in einem Spontanaborte und eine in einem therapeutischen Abort endeten. Zweimal wurden Zwillinge geboren.

Die 17 Frauen mit SW waren 37 mal schwanger und bekamen 27 lebende Kinder. Zehn Patientinnen mit SW erlitten einen spontanen Abort. Eine Frau mit SW bekam Zwillinge und eine weitere war zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch schwanger.

4.2 Vor Eintritt der Schwangerschaft

Variable	Gesamte Kohorte	NC	SV	SW	p-Wert*
Anzahl Lebendgeburten pro Frau (n)	1,6+/-0,8	1,6+/-0,9	1,4+/-0,6	1,6+/-0,7	0,813 ^K
Anzahl Spontanaborte pro Frau (n)	0,3+/-0,7	0,3+/-0,7	0,2+/-0,4	0,6+/-1,1	0,360 ^K
Alter bei AGS-Diagnose in Jahren (a)	11,5+/-12,3	21,1+/-10,6	4,2+/-4,2	0,0+/-0,13	0,000 ^K
Operative Genitalkorrekturen in Prozent (%)	83,3 (30/36)	-	70,0 (14/20)	100,0 (16/16)	0,024 ^F
Anzahl urogenitaler Operationen pro Frau (n)	1,3+/-1,2	-	0,9+/-0,6	1,8+/-1,5	0,017 ^K
Hirsutismus in Prozent (%) <i>subjektiv</i>	53,1 (34/64)	69,0 (20/29)	52,6 (10/19)	25,0 (4/16)	0,016 ^X
Akne in Prozent (%) <i>subjektiv</i>	17,9 (12/67)	28,1 (9/32)	10,5 (2/19)	6,3 (1/16)	0,141 ^F
Alter bei Menarche in Jahren (a)	12,7+/-2,2	12,4+/-2,7	13,0+/-1,3	12,8+/-1,9	0,093 ^K
Regelmäßiger Zyklus in Prozent (%)	52,3 (34/65)	53,1 (17/32)	52,9 (9/17)	50,0 (8/16)	1,000 ^X
Dauer der Regelblutung in Tagen (d)	5,2+/-3,8	5,4+/-5,1	5,2+/-1,8	4,8+/-2,0	0,439 ^K
Einnahme eines oralen Kontrazeptivums vor Kinderwunsch in Prozent (%)	62,5% (20/64)	68,7 (22/32)	64,7 (11/17)	46,7 (7/15)	0,392 ^X
Komorbidität in Prozent bei Empfängnis (%)	42,6 (29/68)	60,6 (20/33)	21,1 (4/19)	31,3 (5/16)	0,012 ^X
Regelmäßige GC-Medikation vor der Schwangerschaft in Prozent (%)	81,3 (52/64)	68,8 (22/32)	88,9 (16/18)	100,0 (14/14)	0,025 ^F
GC-Äquivalenzdosis/Tag vor der Schwangerschaft in Milligramm (mg)	23,6+/-11,0	17,2+/-10,6	28,3+/-9,9	28,2+/-8,1	0,004 ^K
Regelmäßige MC-Medikation vor der Schwangerschaft in Prozent (%)	26,6 (17/64)	0,0 (0/30)	10,5 (2/19)	100,0 (15/15)	0,000 ^F

Tabelle 3: Übersichtstabelle der Variablen vor Eintritt der Schwangerschaft, *Phänotypvergleich, ^KKruskal-Wallis-Test, ^FExakter Test nach Fisher, ^XChi²-Test

Zu den untersuchten Faktoren, die bereits vor Eintritt der Schwangerschaft eine Rolle spielten, gehörten das Alter der Patientin bei AGS-Diagnosestellung, die Virilisierung des äußeren Erscheinungsbildes, die operative Genitalkorrektur, das Alter bei Menarche,

Unregelmäßigkeiten des weiblichen Zyklus, die Komorbidität und die Einnahme von Gluko- und Mineralokortikoid-Substitutionspräparaten (Tab. 3).

Alter bei AGS-Diagnose

Alle eingeschlossenen Patientinnen wurden vor Einführung des Neugeborenen Screenings auf AGS geboren und erhielten ihre Diagnose somit unabhängig davon. Das Diagnosealter in der Gesamtkohorte lag durchschnittlich bei 11,5 \pm 12,3 Jahren (Spanne 0,0-38,0a, Md 6,0a, IQR 21,5a). Zwischen den Phänotypgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,000): während das AGS bei Frauen mit SW schon im ersten Lebensjahr (0,0 \pm 0,13 Jahre) diagnostiziert wurde, war dies bei Frauen mit SV erst im Alter von durchschnittlich 4,2 \pm 4,2 Jahren und bei Frauen mit NC im Alter von durchschnittlich 21,1 \pm 10,6 Jahren der Fall (Tab. 4, Abb. 4)

Phäno- typ der Müt- ter	An- zahl (N) der Müt- ter	Alter bei AGS-Diagnose (Jahre)				
		M	SD	Span- ne	Md	IQR
NC	34	21,1	10,6	(38,0 - 4,0)	22,0	38,3
SV	21	4,2	4,2	(16,0 - 0,0)	4,0	5,0
SW	17	0,0	0,13	(0,5 - 0,0)	0,0	0,0
Ge- samt	72	11,5	12,3	(38,0 - 0,0)	6,0	21,5

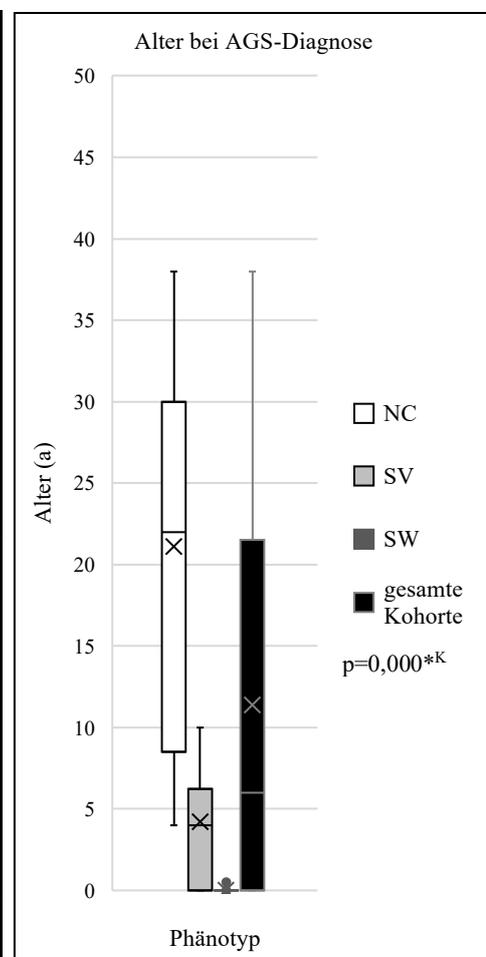


Abbildung 4: Alter bei AGS-Diagnose, *Phänotypvergleich, ^KKruskal-Wallis-Test

Tabelle 4: Alter bei AGS-Diagnose, *Phänotypvergleich

Vermännlichung des äußeren Erscheinungsbildes und operative Genitalkorrektur

Die Virilisierung des äußeren Genitales zeigt sich definitionsgemäß nur in den Gruppen mit dem SW- und dem SV-Phänotyp. Alle Patientinnen der beiden Gruppen gaben im Fragebogen eine Vermännlichung an. 36 der 38 Patientinnen mit klassischem AGS, gaben an, ob sie eine operative Genitalkorrektur hatten oder nicht. Dies war bei allen Frauen mit SW und bei 70,0% der Frauen mit SV der Fall. In unserer Kohorte wurden signifikant mehr Frauen mit SW aufgrund ihrer Erkrankung am Urogenitaltrakt operiert als Frauen mit SV ($p=0,024$, Abb. 5, Tab. 5).

In der SW-Gruppe betrug die durchschnittliche Anzahl solcher Eingriffe $1,8 \pm 1,5$ (Spanne 1,0-7,0, Md 1,0, IQR 1,0). 37,5% (6/16) der operierten Patientinnen mit SW hatten mehr als einen Eingriff.

In der SV-Gruppe betrug die durchschnittliche Anzahl urogenitaler Korrekturoperationen $0,9 \pm 0,6$ (Spanne 0,0-2,0, Md 1,0, IQR 0,0). 14,3% (2/14) der operierten Patientinnen mit SV hatten mehr als einen Eingriff. In unserer Kohorte hatten Frauen mit SW signifikant mehr operative Eingriffe als Frauen mit SV ($p=0,017$, Abb. 5, Tab. 5).

Das durchschnittliche Alter beim ersten operativen Eingriff betrug $4,9 \pm 4,7$ Jahre beim SW- und $8,2 \pm 5,6$ Jahre beim SV-Phänotyp. Bei der zweiten Operation waren die Patientinnen im Durchschnitt $9,8 \pm 4,7$ Jahre (SW) und $14,0 \pm 12,7$ Jahre (SV) alt. Diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Unterschied (Tab. 6).

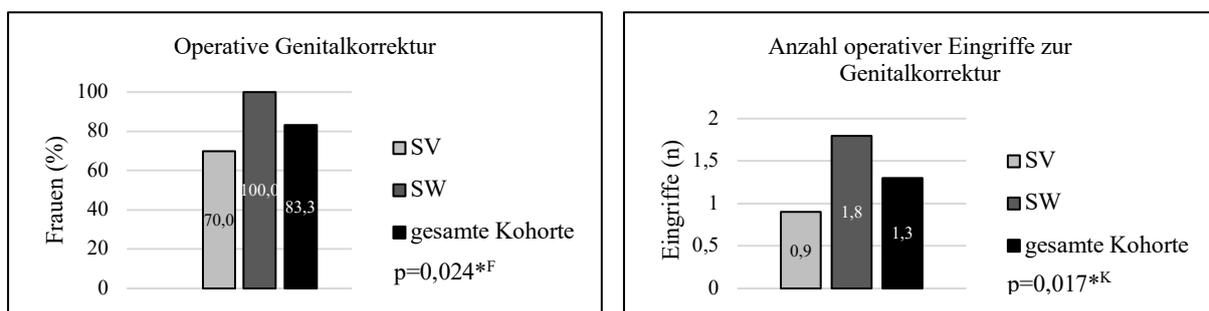


Abbildung 5: Operative Genitalkorrektur, *Phänotypvergleich, ^FExakter Test nach Fisher, ^KKruskal-Wallis-Test

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Operative Genitalkorrektur p=0,024* (Exakter Test nach Fisher)				Anzahl operativer Eingriffe zur Genitalkorrektur (n) p=0,017* (Kruskal-Wallis-Test)				
		Antwort	n	%	Gültige %	M	SD	Spanne	Md	IQR
SV	21	Ja	14	66,7	70,0	0,9	0,6	(2,0- 0,0)	1,0	0,0
		Nein	6	28,6	30,0					
		k.A.	1	4,8						
SW	17	Ja	16	94,1	100,0	1,8	1,5	(7,0- 1,0)	1,0	1,0
		Nein	0	0,0	0,0					
		k.A.	1	5,9						
Gesamt	38	Ja	30	78,9	83,3	1,3	1,2	(0,0- 7,0)	1,0	0,0
		Nein	6	15,8	16,7					
		k.A.	2	5,3						

Tabelle 5: Operative Genitalkorrektur, *Phänotypvergleich

Phä- no- typ der Müt- ter	Alter beim 1.operativen Eingriff zur Genitalkorrektur (Jahre) p=0,070* (Kruskal-Wallis-Test)					Alter beim 2.operativen Eingriff zur Genitalkorrektur (Jahre) p=0,739* (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
SV	8,2	5,6	(22,0- 1,0)	6,0	6,4	14,0	12,7	(23,0- 5,0)	14,0	9,0
SW	4,9	4,7	(15,0- 0,5)	3,0	4,5	9,8	4,7	(14,0- 3,0)	11,0	5,0
Ge- samt	6,4	5,3	(22,0- 0,5)	5,0	8,0	10,9	6,3	(23,0- 3,0)	11,0	6,8

Tabelle 6: Operative Genitalkorrektur 2, *Phänotypvergleich

Als weitere Erscheinungsformen eines Hyperandrogenismus wurden Hirsutismus sowie Akne definiert. Die Fragen danach wurden von den Patientinnen gemäß ihrem subjektiven Empfinden beantwortet. Von 64 Frauen, die eine Auskunft hierzu gaben, gaben 25,0% (4/16) der SW-,

52,6% (10/19) der SV- und 69,0% (20/29) der NC-Gruppe übermäßigen Haarwuchs an. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,016$).

Von 67 Frauen konnten Angaben zum Hautbild erhoben werden: 6,3% (1/16) der SW-, 10,5% (2/19) der SV- und 28,1% (9/32) der NC-Gruppe hatten Akne. Hier war der Gruppenunterschied nicht signifikant.

Alter bei Menarche, Unregelmäßigkeiten im Zyklus und orale Kontrazeption

Auch das Alter bei Menarche und Unregelmäßigkeiten im Monatszyklus gaben Aufschluss über den Hormonhaushalt der Betroffenen. Die Phänotypen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des durchschnittlichen Alters bei Menarche. Dieses lag bei Frauen mit SW bei $12,8\pm 1,9$ Jahren (Spanne 9,0-15,5a, Md 13,0a, IQR 2,0a), bei Frauen mit SV bei $13,0\pm 1,3$ Jahren (Spanne 11,0-15,0a, Md 13,0a, IQR 2,0a) und bei Frauen mit NC bei $12,4\pm 2,7$ Jahren (Spanne 7,0-24,0a, Md 12,0a, IQR 2,0a). Der Durchschnitt der Gesamtkohorte lag bei $12,7\pm 2,2$ Jahren (Spanne 7,0-24,0a, Md 12,0a, IQR 2,5a). Die Blutung dauerte zwischen zwei und 31 Tagen, durchschnittlich aber $5,2\pm 3,8$ Tage (Md 5,0d, IQR 1,5d) in der Gesamtkohorte. Die Zykluslänge betrug zwischen 16 Tagen und 11 Monaten. Im Durchschnitt betrug sie $34,4\pm 43,3$ Tage (Md 28,0d, IQR 6,3d). 65 Frauen gaben Informationen zur Regelmäßigkeit ihres Zyklus. Unabhängig vom Phänotyp, gaben 52,3% (34/65) der Frauen an, einen regelmäßigen Zyklus zu haben. 47,7% (31/65) beklagten Zyklusunregelmäßigkeiten. Ein Unterschied zwischen den Phänotypen bestand hierbei nicht.

Auch bei der Frage nach der Einnahme oraler Kontrazeptiva (OK) vor dem Kinderwunsch, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Phänotypen. Hierzu konnten Daten von 64 Patientinnen erhoben werden. In der NC-Gruppe hatten 68,7% (22/32) ein orales Kontrazeptivum vor dem Kinderwunsch, in der SV-Gruppe waren es 64,7% (11/17) und in der SW-Gruppe 46,7% (7/15 Frauen). Im Mittel verhütete die Studienkohorte $9,7\pm 5,9$ Jahre (Spanne 1,0-23,0a, Md 9,0a, IQR 8,3a) lang mit oralen Kontrazeptiva.

Komorbidity

Zur Frage nach Komorbidity neben dem AGS konnten Daten bei 68 Frauen erhoben werden. Bei insgesamt 42,6% (29/68) der Frauen bestand zum Zeitpunkt des Schwangerschaftseintritts eine Komorbidity (Tab. 7). In der NC-Gruppe waren 60,6% (20/33) der Patientinnen, die diese Frage beantworteten, betroffen. In der SV-Gruppe waren es 21,1% (4/19) und in der SW-Gruppe 31,3% (5/16). Der Unterschied zwischen den Phänotypen war signifikant ($p=0,012$). Die häufigste Komorbidity unserer Kohorte stellten Schilddrüsenerkrankungen dar. 16 Frauen gaben eine Hypothyreose an, zwei eine Hyperthyreose.

Komorbidität	ICD-10-Code	Anzahl (n)
Hypothyreose	E03.9	16 (12 NC, 3 SV, 1 SW)
Hyperthyreose	E05.9	2 (1 NC, 1 SV)
Herzrhythmusstörungen	I49.9	2 (2 NC)
Rezidivierende depressive Störung	F33.9	2 (2 SW)
Diabetes Mellitus Typ I	E10.90	1 (1 NC)
Angststörung	F41.9	1 (1 SW)
Endometriose	N80.9	1 (1 NC)
PCOS	E28.2	1 (1 NC)
Gilbert-Meulengracht-Syndrom	E80.4	1 (1 NC)
Prothrombin-Gen-Mutation heterozygot	D68.5	1 (1 NC)
Arnold-Chiari-Malformation Typ 1	Q07.0	1 (1 SW)

Tabelle 7: Komorbiditäten der Kohorte bei Empfängnis

GC-Substitution vor der Schwangerschaft

Die Glukokortikoid-Substitution wurde als wichtiger Regulator der hormonellen Einstellung eingehend untersucht. 64 Patientinnen gaben Auskunft über ihre GC-Behandlung vor der Schwangerschaft. Unsere Studie ergab, dass die meisten Frauen, nämlich 52/64 Patientinnen, die diese Frage beantworteten, vor der Schwangerschaft regelmäßig GC-Präparate einnahmen (81,3%). Im Phänotypenvergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Frage, ob regelmäßig GC vor Eintritt der Schwangerschaft eingenommen wurden ($p=0,025$, Tab. 8).

In der NC-Gruppe nahmen 68,8% (22/32) der Frauen regelmäßig GC-Substitutionspräparate ein. 10/22 nahmen HC (45,5%), 9/22 Pred (40,9%) und 3/22 Dex (13,6%). In der SV-Gruppe nahmen 88,9% (16/18) der Frauen regelmäßig GC-Substitutionspräparate vor der Schwangerschaft ein. Von 15 dieser Frauen war das Regime bekannt: 3/15 nahmen HC (20,0%), 9/15 Pred (60,0%) 2/15 Dex (13,3%) und 1/15 eine Kombinationstherapie mit HC plus Pred (6,7%). Patientinnen mit SW nahmen in 14/14 Fällen (100,0%) regelmäßig GC-Substitutionspräparate vor der Schwangerschaft ein. Von ihnen nahmen 9/14 HC (64,3%), 4/14 Pred (28,6%) und 1/14 eine Kombinationstherapie mit HC plus Pred (7,1%).

Die GC-Dosis vor Eintritt der Schwangerschaft unterschied sich zwischen den Phänotypgruppen signifikant ($p=0,004$). Im Mittel betrug die GC-Äquivalenzdosis vor dem Eintritt der Schwangerschaft bei Frauen mit NC $17,2\pm 10,6$ mg/Tag, bei Frauen mit SV $28,3\pm$

9,5 mg/Tag und bei Frauen mit SW 28,2+/-7,8 mg/Tag. Über die gesamte Kohorte gemittelt nahmen die Frauen 23,6+/-10,9 mg/Tag GC-Äquivalent ein, bevor sie schwanger wurden.

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Regelmäßige GC-Einnahme vor Schwangerschaft p=0,025* (Exakter Test nach Fisher)				GC-Äquivalenzdosis/d vor Schwangerschaft (mg) p=0,004* (Kruskal-Wallis-Test)				
		Ant- wort	n	%	Gül- tige %	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	34	Ja	22	64,7	68,8	17,2	10,6	(40,0- 5,0)	15	13,5
		Nein	10	29,4	31,2					
		k.A.	2	5,9						
SV	21	Ja	16	76,2	88,9	28,3	9,9	(50,0- 15,0)	30	10
		Nein	2	9,5	11,1					
		k.A.	3	14,3						
SW	17	Ja	14	82,4	100,0	28,2	8,1	(40,0- 15,0)	30	7
		Nein	0	0,0	0,0					
		k.A.	3	17,6						
Gesamt	72	Ja	52	72,2	81,3	23,6	11,0	(50,0- 5,0)	25	15
		Nein	12	16,7	18,7					
		k.A.	8	11,1						

Tabelle 8: GC-Substitution vor der Schwangerschaft, *Phänotypvergleich

MC-Substitution vor der Schwangerschaft

64 Patientinnen gaben an, ob sie eine MC-Substitution vor der Schwangerschaft einnahmen. Alle Patientinnen aus der SW-Gruppe nahmen regelmäßig MC vor der Schwangerschaft ein, wohingegen niemand aus der NC-Gruppe dies tat. Aus der SV-Gruppe nahmen zwei Frauen regelmäßig MC vor der Schwangerschaft ein, um optimale Bedingungen für eine Empfängnis zu schaffen. Die Phänotypen verhielten sich demnach auch in der Einnahme von MC-Präparaten vor dem Schwangerschaftseintritt signifikant verschieden (p=0,000).

4.3 Konzeption und Schwangerschaft

Variable	Ge- samte Kohorte	NC	SV	SW	p-Wert*
Alter bei erster Empfängnis in Jahren (a)	30,7+/- 5,1	30,6+/- 4,4	32,1+/- 6,6	29,3+/- 4,0	0,515 ^K
Alter bei zweiter Empfängnis in Jahren (a)	32,4+/- 4,0	32,3+/- 3,9	32,2+/- 5,5	33,0+/- 2,1	0,818 ^K
Alter bei dritter Empfängnis in Jahren (a)	34,8+/- 2,9	37,0+/- 2,6	31,0+/- 0,0	35,0+/- 1,0	0,111 ^K
Latenz bis zum Eintritt der Schwangerschaft in Monaten (mt)	26,6+/- 51,6	22,9+/- 63,3	36,4+/- 37,4	24,4+/- 32,7	0,013 ^K
ART in Prozent (%)	12,4 (14/113)	7,5 (4/53)	24,1 (7/29)	9,7 (3/31)	0,093 ^F
Fertilisationsmedikation in Prozent (%)	27,2 (25/92)	33,3 (15/45)	33,3 (9/27)	5,0 (1/20)	0,025 ^F
Pränataldiagnostik in Prozent (%)	46,7 (50/107)	53,8 (28/52)	42,3 (11/26)	37,9 (11/29)	0,339 ^X
Dauer der Schwangerschaft in Gestationswochen p.m. (w)	38,2+/- 2,6	37,9+/- 2,7	38,5+/- 1,5	38,2+/- 3,7	0,805 ^K
Komplikationen in der Schwangerschaft in Prozent (%)	47,1 (57/121)	50,0 (28/56)	58,1 (18/31)	32,4 (11/34)	0,098 ^X
Komplikationen bei Geburt in Prozent (%)	30,6 (30/98)	30,6 (15/49)	32,0 (8/25)	29,2 (7/24)	>0.999 ^F
Sectio caesarea in Prozent (%)	55,3 (57/103)	38,8 (19/49)	75,0 (21/28)	65,4 (17/26)	0,004 ^X
Regelmäßige GC-Medikation in der Schwangerschaft in Prozent (%)	80,0 (80/100)	61,2 (30/49)	96,4 (27/28)	100,0 (23/23)	<0.0001 ^F
GC-Äquivalenzdosis/Tag in der Schwangerschaft in Milligramm (mg)	27,9+/- 17,6	19,4+/- 11,8	32,8+/- 20,1	34,3+/- 17,6	<0.0001 ^K
Anpassung der GC-Medikation in der Schwangerschaft in Prozent (%)	35,6 (37/104)	38,0 (19/50)	25,0 (7/28)	42,3 (11/26)	0,366 ^F
GC-Stressdosis bei Geburt in Prozent (%)	56,4 (53/94)	38,8 (19/49)	74,1 (20/27)	77,8 (14/18)	0,002 ^X
Regelmäßige MC-Medikation in der Schwangerschaft in Prozent (%)	25,5 (27/106)	0,0 (0/52)	6,9 (2/29)	100,0 (25/25)	<0.0001 ^F
Komedikation während der Schwangerschaft in Prozent (%)	31,1 (33/106)	50,0 (25/50)	25,9 (7/27)	3,4 (1/29)	<0.0001 ^F

Tabelle 9: Übersichtstabelle Variablen bei Konzeption, Schwangerschaft und Geburt unter Berücksichtigung aller Schwangerschaften der Kohorte, *Phänotypvergleich, ^KKruskal-Wallis-Test, ^FExakter Test nach Fisher, ^XChi2-Test

Faktoren, die bei der Konzeption oder in der Schwangerschaft relevant waren, wurden ebenfalls untersucht. Dazu zählten das Alter bei Empfängnis, wie schnell eine gewünschte Schwangerschaft eintrat, die Art der Befruchtung, die Fertilisationsmedikation, die invasive Pränataldiagnostik, die Dauer der Schwangerschaft, der Geburtsablauf, Komplikationen in der Schwangerschaft oder bei der Entbindung und die Einnahme von Medikamenten (Tab. 9).

Phäno- typ der Müt- ter	Alter bei 1.Empfängnis (Jahre)					Alter bei 2.Empfängnis (Jahre)					Alter bei 3.Empfängnis (Jahre)				
	p=0,515* (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,818* (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,103* (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	30,6	4,4	(41,0- 23,0)	30,0	7,0	32,3	3,9	(41,0- 26,0)	32,0	4,5	37,0	2,6	(39,0- 34,0)	38,0	2,5
SV	32,1	6,6	(47,0- 21,0)	33,0	8,0	32,2	5,5	(41,0- 24,0)	33,0	7,0	31,0	0,0	(31,0- 31,0)	31,0	0,0
SW	29,3	4,0	(35,0- 19,0)	29,5	6,0	33,0	2,1	(35,0- 29,0)	33,0	2,0	35,0	1,0	(36,0- 34,0)	35,0	1,0
Ge- samt	30,7	5,1	(47,0- 19,0)	30,0	7,0	32,4	4,0	(41,0- 24,0)	32,5	5,0	34,8	2,9	(39,0- 31,0)	34,5	3,25

Tabelle 10: Alter bei Empfängnis, *Phänotypvergleich

Alter bei Empfängnis

Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Phänotypgruppen das Alter bei Empfängnis betreffend. Bei ihrer ersten Schwangerschaft waren die Frauen zwischen 19,0 und 47,0 Jahren alt, durchschnittlich 30,7+/-5,1 Jahre (Md 30,0a, IQR 7,0a) Die Frauen mit NC waren zum Zeitpunkt

der ersten Empfängnis durchschnittlich $30,6 \pm 4,4$ Jahre, die Frauen mit SV $32,1 \pm 6,6$ Jahre und die Frauen aus der SW-Gruppe $29,3 \pm 4,0$ Jahre alt (Tab. 10). Bei der zweiten Empfängnis war die Gesamtkohorte $32,4 \pm 4,0$ Jahre und bei der dritten Empfängnis $34,8 \pm 2,9$ Jahre alt.

Phäno- typ	Latenz bis 1.Schwangerschaft (mt)					Latenz bis 2.Schwangerschaft (mt)					Latenz bis 3.Schwangerschaft (mt)				
	p=0,206* (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,063* (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,427* (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	19,1	20,2	(77,0-0,0)	13,0	20,4	31,0	100,5	(432,0-0,0)	4,5	13,0	6,7	10,7	(19,0-0,0)	1,0	9,5
SV	41,3	43,4	(144,0-0,0)	24,0	40,5	27,9	23,9	(72,0-2,0)	18,0	20,5	24,0	0,0	(24,0-24,0)	24,0	0,0
SW	29,2	37,5	(120,0-1,0)	12,0	31,9	10,8	18,6	(48,0-0,0)	3,0	7,8	32,0	36,7	(72,0-0,0)	24,0	36,0
Gesamt	27,7	33,0	(144,0-0,0)	18,0	30,0	26,4	77,2	(432,0-0,0)	6,0	16,5	20,0	25,5	(72,0-0,0)	19,0	23,5

Tabella 11: Latenz bis zum Schwangerschaftseintritt, *Phänotypvergleich

Latenz bis zum Eintritt der gewünschten Schwangerschaft

Insgesamt konnte von 91/133 Schwangerschaften Daten zur Latenz erhoben werden. Die Latenz bis zum Eintritt der ersten Schwangerschaft betrug durchschnittlich 27,7+/-33,0 Monate, bis zum Eintritt der zweiten Schwangerschaft 26,4+/-77,2 Monate und bis zum Eintritt der dritten Schwangerschaft 20,0+/-25,5 Monate (Tab. 11). Alle Schwangerschaften der Gesamtkohorte betrachtend betrug die Latenz 26,6+/-51,6mt (Spanne 0,0-432,0 mt, Md 12,0 mt, IQR 21,0). Der Unterschied zwischen den Phänotypen war mit p=0,013 signifikant. Die NC-Gruppe brauchte durchschnittlich 22,9+/-63,3mt, die SV-Gruppe 36,4+/-37,4mt und die SW-Gruppe 24,4+/-32,7mt. Die Ergebnisse zeigten in diesem Kontext eine

große Streuung, da es sowohl Frauen gab, die ohne Latenz schwanger wurden, als auch solche, die lange auf eine gewünschte Schwangerschaft warteten.

Art der Befruchtung, Fertilisationsmedikation und invasive Pränataldiagnostik

Bei 113/133 Schwangerschaften gab es Daten zum Modus der Empfängnis. Eine assistierte Reproduktionstechnik wurde insgesamt bei 12,4% der (14/113, 4 NC, 7 SV, 3 SW) Schwangerschaften angewandt. Es gab diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Phänotypen. Für die erste Empfängnis nahmen 10/62 Patientinnen, die diese Frage beantworteten (16,1%), die Möglichkeit einer ART wahr. Für die zweite Empfängnis waren es 3/40 Patientinnen (7,5%) und für die dritte Empfängnis 1/11 (9,1%) (Tab.12).

Phänotyp der Mütter	Anzahl der Mütter (N)	Antwort	Modus 1.Konzeption p=0,091* (Exakter Test nach Fisher)			Modus 2.Konzeption p=0,788* (Exakter Test nach Fisher)			Modus 3.Konzeption p=1,000* (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Natürlich ART k.A.	26 3 5	76,5 8,8 14,7	89,3 10,3	19 1 14	55,9 2,9 41,2	95,5 5,0	4 0 30	11,8 0,0 88,2	100, 0 0,0
SV	21	Natürlich ART k.A.	12 6 3	57,1 28,6 14,3	66,7 33,3	8 1 12	38,1 4,8 57,1	88,9 11,1	2 0 19	9,5 0,0 90,5	100, 0 0,0
SW	17	Natürlich ART k.A.	14 1 2	82,4 5,9 11,8	93,3 6,7	10 1 6	58,8 5,9 35,3	90,9 9,1	4 1 12	23,5 5,9 70,6	80,0 20,0
Gesamt	72	Natürlich ART k.A.	52 10 10	72,2 13,9 13,9	83,9 16,1	37 3 32	51,4 4,7 44,4	92,5 7,5	10 1 61	13,9 1,4 84,7	90,9 9,1

Tabelle 12: Modus der Konzeption, *Phänotypvergleich

Ob eine fruchtbarkeitssteigernde Medikation zur Unterstützung der Empfängnis eingenommen wurde, wurde bei 92/133 Schwangerschaften erhoben. Eine solche Medikation wurde insgesamt von 27,2% (25/92, 15 NC, 9 SV, 1 SW) der Schwangerschaften eingenommen. In 13/25 (11 NC, 2 SV) Fällen geschah dies unabhängig von einer ART. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand nicht. Als fruchtbarkeitssteigernde Medikation wurden Clomifen und Gonadotropine angesehen. Um genauere Angaben bezüglich der Art der fertilitätssteigernden Medikation unserer Kohorte zu geben, waren die erhobenen Daten zu lückenhaft.

Bei 107/133 Schwangerschaften war bekannt, ob eine Pränataldiagnostik durchgeführt wurde oder nicht. Dies war in 46,7% (50/107, 28 NC, 11 SV, 11 SW, Tab.13) aller Schwangerschaften der Fall. In 26,0% (13/50, 6 NC, 2 SV, 5 SW) der Fälle handelte es sich dabei um eine invasive Pränataldiagnostik, wie eine Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Nabelschnurpunktion. In 70,0% (35/50) der Fälle handelte es sich um eine nicht-invasive Pränataldiagnostik. Als solche wurden Verfahren zusammengefasst, die nicht unmittelbar mit einem Abortrisiko vergesellschaftet sind, wie z.B. das Ersttrimester-Screening, der Triple-Test oder der Nicht-Invasive-Pränatal-Test NIPT. 4,0% (2/50) der Frauen, die angaben, eine Pränataldiagnostik wahrgenommen zu haben, spezifizierten nicht, ob es sich um eine invasive oder nicht-invasive Technik handelte. Ein signifikanter Unterschied bzgl. Pränataldiagnostik in der Schwangerschaft bestand zwischen den Phänotypen nicht.

Von den 30 Frauen, die in der ersten Schwangerschaft eine Form der Pränataldiagnostik wahrnahmen, konnten Details hierzu erhoben werden: zwei Patientinnen hatten eine Chorionzottenbiopsie (2 NC) und fünf Patientinnen eine Amniozentese (1 NC, 1 SV, 3 SW). 23 Frauen hatten in ihrer ersten Schwangerschaft eine nicht-invasive Pränataldiagnostik.

Von den 17 Patientinnen, die in der zweiten Schwangerschaft eine Pränataldiagnostik hatten, hatten zwei eine Chorionzottenbiopsie (2 NC), drei eine Amniozentese (1 NC, 1 SV, 1 SW) und 11 eine nicht-invasive Pränataldiagnostik. Eine der Frauen, die in der zweiten Schwangerschaft eine Form der Pränataldiagnostik wahrnahm, gab nicht an, um welche es sich handelte.

Von den drei Frauen, die in der dritten Schwangerschaft eine Pränataldiagnostik hatten, hatte eine eine Amniozentese (1 SW) und zwei eine nicht-invasive Untersuchung (1 NC, 1 SW).

Phäno- typ der Müt- ter	An- zahl (N) der Müt- ter	Ant- wort	Pränataldiagnostik 1.Schwangerschaft p=0,705* (Chi ² -Test)			Pränataldiagnostik 2.Schwangerschaft p=0,315* (Exakter Test nach Fisher)			Pränataldiagnostik 3.Schwangerschaft p=1,000* (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gül- tige %	n	%	Gül- tige %	n	%	Gül- tige %
NC	34	Ja	16	47,1	55,2	11	32,4	57,9	1	2,9	25,0
		Nein	13	38,2	44,8	8	23,5	42,1	3	8,8	75,0
		k.A.	5	14,7		15	44,1		30	88,2	
SV	21	Ja	8	38,1	50,0	3	14,3	37,5	0	0,0	0,0
		Nein	8	38,1	50,0	5	23,8	62,5	2	9,5	100,
		k.A.	5	23,8		13	61,9		19	90,5	0
SW	17	Ja	6	35,3	42,9	3	17,6	30,0	2	11,8	40,0
		Nein	8	47,1	57,1	7	41,2	70,0	3	17,6	60,0
		k.A.	3	17,6		7	41,2		12	70,6	
Ge- samt	72	Ja	30	41,7	50,8	17	23,6	45,9	3	4,2	27,3
		Nein	29	40,3	49,2	20	27,8	54,1	8	11,1	72,7
		k.A.	13	18,1		35	48,6		61	84,7	

Tabelle 13: Pränataldiagnostik, *Phänotypvergleich

Dauer der Schwangerschaft

Von 88/112 Lebendgeburten konnten Angaben zum Geburtszeitpunkt erhoben werden. 75,0% (66/88) Neugeborene waren Termingeborene. Es gab insgesamt 20,5% (18/88, 10 NC, 4 SV, 2 SW) Frühgeborene und 4,5% (4/88, 1 NC, 3 SW) der Neugeborenen wurden übertragen.

Die ersten Schwangerschaften dauerten im durchschnittlich 38,0+/-2,2 Gestationswochen (Spanne 31,0-42,0wo, Md 38,3wo, IQR 1,15wo). Die zweiten Schwangerschaften dauerten im Mittel 38,1+/-3,5wo (Spanne 25,7-42,0wo, Md 39,0wo, IQR 2,0wo) und die dritten Schwangerschaften der Kohorte dauerten durchschnittlich 39,3+/-1,8wo (Spanne 36,0-42,0wo, Md 39,3wo, IQR 1,0wo)(Tab.14). Alle Schwangerschaften der Kohorte zusammen betrachtend, ergab sich eine mittlere Dauer von 38,2+/-2,6wo. Die Phänotypgruppen unterschieden sich nicht signifikant bzgl. der Schwangerschaftsdauer.

Das jüngste Kind unserer Kohorte war ein Zweitgeborenes einer Patientin mit SW, das auf Grund einer Chorioamnionitis schon in der 25+5 SSW via Not-Sectio caesarea geholt werden musste. Dieser Junge entwickelte sich im weiteren Verlauf gemäß der Einschätzung seiner Mutter unauffällig.

Phäno- typ der Mütter	Geburtswoche 1.Kind (Gestations- wochen) p=0,676* (Kruskal-Wallis-Test)					Geburtswoche 2.Kind (Gestations- wochen) p=0,825* (Kruskal-Wallis-Test)					Geburtswoche 3.Kind (Gestations- wochen) p=0,205* (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	37,6	2,6	(42,0- 31,0)	38,1	2,2	38,3	3,1	(41,7- 32,0)	39,6	1,9	39,1	0,2	(39,3- 39,0)	39,0	0,2
SV	38,4	1,7	(41,0- 35,0)	38,4	1,0	38,9	1,0	(40,1- 37,1)	39,0	0,5	38,0	2,8	(40,0- 36,0)	38,0	2,0
SW	38,5	1,6	(41,1- 36,0)	38,7	1,8	35,2	8,5	(42,0- 25,7)	38,0	8,2	41,0	1,4	(42,0- 40,0)	41,0	1,0
Gesamt	38,0	2,2	(42,0- 31,0)	38,3	1,2	38,1	3,5	(42,0- 25,7)	39,0	2,0	39,3	1,8	(42,0- 36,0)	39,3	1,0

Tabelle 14: Geburtswoche, *Phänotypvergleich

Komplikationen in der Schwangerschaft

Für 121/133 Schwangerschaften gab es Daten bzgl. der Frage, ob Komplikationen während der Schwangerschaft auftraten oder nicht. In 57/121 (47,1%) Schwangerschaften wurden insgesamt 65 Komplikationen (30 NC, 21 SV, 14 SW, Tab. 15) berichtet. 52,9% (64/121) der Schwangerschaften verliefen komplikationslos. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Phänotypgruppen.

In der NC-Gruppe wurde in 46,4% (26/56) der Schwangerschaften von Komplikationen berichtet, in der SV-Gruppe war das bei 58,1% (18/31) der Fall und in der SW-Gruppe bei 32,4% (11/34) der Schwangerschaften.

Komplikationen in der Schwangerschaft	ICD-10-Code	Anzahl (n)	n/Phänotyp-Schwangerschaft
Abort	O06.9	24	9/56 NC, 5/31 SV, 10/34 SW
Zervixinsuffizienz	N88.3	10	5/56 NC, 4/31 SV, 1/34 SW
Vaginale Blutung	O20.9	9	3/56 NC, 6/31 SV, 0/34 SW
Gestationsdiabetes	O24.4	5	2/56 NC, 3/31 SV, 0/34 SW
Gestationshypertonie	O13	4	3/56 NC, 1/31 SV, 0/34 SW
(Früher)vorzeitiger Blasensprung	O42.9	3	2/56 NC, 0/31 SV, 1/34 SW
Triple I	O41.1	2	1/56 NC, 0/31 SV, 1/34 SW
Präeklampsie	O14.9	2	1/56 NC, 0/31 SV, 1/34 SW
HELLP-Syndrom	O14.2	1	1/56 NC, 0/31 SV, 0/34 SW
Hyperemesis gravidarum	O21.9	1	0/56 NC, 1/31 SV, 0/34 SW
Chronisches Fatigue Syndrom	G93.3	1	1/56 NC, 0/31 SV, 0/34 SW
Beckenendlage	O32.1	1	1/56 NC, 0/31 SV, 0/34 SW
Gallenkolik	K80.50	1	1/56 NC, 0/31 SV, 0/34 SW
Placenta praevia	O44.01	1	0/56 NC, 1/31 SV, 0/34 SW

Tabelle 15: Komplikationen in der Schwangerschaft

Komplikationen bei der Entbindung

Bei 98/112 Entbindungen lebender Kinder konnten Daten zu der Frage erhoben werden, ob hierbei Komplikationen auftraten. Dies war bei 30,6% (30/98) der Entbindungen der Fall (Tab.16). In der NC-Gruppe wurde bei 15/55 (27,3%) Geburten Komplikationen berichtet, in der SV-Gruppe in 8/30 (26,7%) und in der SW-Gruppe in 7/27 (25,9%). Auch hier unterschieden sich die Phänotypgruppen nicht signifikant voneinander. Wenn es zu Komplikationen während der Geburt kam, so handelte es sich zumeist um einen protrahierten Geburtsverlauf (14/30 der berichteten Komplikationen, 46,7%) und/oder um eine Verschlechterung der kindlichen Herztöne im CTG (5/30 der berichteten Komplikationen, 16,7%).

Komplikationen bei Geburt	ICD-10-Code	Anzahl (n)	n/Phänotyp-Geburt	Folge
protrahierte Geburt	O62.2	17	4/55 NC, 2/30 SV, 4/27 SW	5xsek.SC, 7xVE, 2xForceps, 3xEpisiotomie
Pathologisches CTG	O28.8	5	1/55 NC, 3/30 SV, 1/27 SW	4xsek.SC, 1xEpisiotomie
Nabelschnurkomplikation	O69.1	2	2/55 NC, 0/30 SV, 0/27 SW	2xsek.SC
Drohende Uterusruptur bei Z.n. Sectio caesarea	O71.1	2	0/55 NC, 2/30 SV, 0/27 SW	2xsek.SC
Geburtsverletzung	O71.9	2	2/55 NC, 0/30 SV, 0/27 SW	-
Atonische Uterusblutung nach prim.SC	O72.1	1	0/55 NC, 1/30 SV, 0/27 SW	-
Mekonium im Fruchtwasser	P20.9	1	0/55 NC, 1/30 SV, 0/27 SW	1xsek.SC

Tabelle 16: Komplikationen bei Geburt

Geburtsmodus

Bei 103/112 Geburten konnte der Geburtsmodus nachvollzogen werden. In 55,3% (57/103, 19 NC, 21 SV, 17 SW) der Geburten wurde eine Sectio caesarea durchgeführt, bei 44,7% (46/112) der Geburten handelte es sich um eine vaginale Geburt (VaG).

Bei der Entbindung des jeweils ersten Kindes schienen die Phänotypgruppen noch etwas auseinander zu weichen, wenngleich nicht signifikant ($p=0,056$). Bei den Geburten der folgenden Kinder, zeichnete sich kein Trend mehr ab (Tab. 17).

Bei den 57 Kaiserschnittentbindungen, handelte es sich in 14 Fällen um einen ungeplanten Kaiserschnitt: Grund für die sekundären Sectiones waren u.a. protrahierte Geburtsverläufe, pathologische CTGs oder Nabelschnurkomplikationen. Eine Frau mit SV erlitt nach primärer Sectio caesarea eine atonische Uterusblutung. Eine andere Patientin mit dem SV-Phänotyp hatte explizit wegen eines kraniopelvinen Missverhältnisses einen geplanten Kaiserschnitt.

Vaginal-operative Entbindungen (Vakuumextraktion (VE), Forceps) und Episiotomien wurden bei 37,0% (17/46) der vaginalen Geburten durchgeführt. Hiervon waren sieben Geburten von Frauen mit NC, fünf von Frauen mit SV und weitere fünf von Frauen mit SW (Tab. 18).

Phänotyp der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Modus 1. Entbindung p=0,056* (Chi ² -Test)			Modus 2. Entbindung p=0,218* (Exakter Test nach Fisher)			Modus 3. Entbindung p=0,167* (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	VaG	17	50,0	54,8	10	29,4	66,7	3	8,8	100,
		SC	14	41,2	45,2	5	14,7	33,3	0	0,0	0
		k.A.	3	8,8		19	55,9		31	91,2	0,0
SV	21	VaG	5	23,8	23,8	2	9,5	33,3	0	0,0	0,0
		SC	16	76,2	76,2	4	19,0	66,7	1	4,8	100,
		k.A.	0	0,0		15	71,4		20	95,2	0
SW	17	VaG	5	29,4	29,4	2	11,8	28,6	2	11,8	100,
		SC	12	70,6	70,6	5	29,4	71,4	0	0,0	0
		k.A.	0	0,0		10	58,8		15	88,2	0,0
Gesamt	72	VaG	27	37,5	39,1	14	19,4	50,0	5	6,9	83,3
		SC	42	58,3	60,9	14	19,4	40,0	1	1,4	16,7
		k.A.	3	4,2		44	61,1		66	91,7	

Tabelle 17: Geburtsmodus, *Phänotypvergleich

	NC	SV	SW
VaG	61,2% (30/49)	25,0% (7/28)	34,6% (9/26)
Davon ohne Hilfsmittel	23/30	2/7	4/9
Davon mit Hilfsmittel	7/30	5/7	5/9
Episiotomie	1/7	3/5	0/5
VE	5/7	2/5	4/5
Forceps	1/7	0/5	1/5

Fortsetzung der Tabelle auf der Folgeseite

SC	38,8% (19/49)	75,0% (21/28)	65,4% (17/26)
Davon prim.SC	14/19	16/21	13/17
Davon sek.SC	5/19	5/21	4/17
Geburten mit bekanntem Geburtsmodus/Geburten gesamt	49/55	28/30	26/27

Tabelle 18: Geburtsmodus 2

Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft

Bei 106/133 Schwangerschaften war bekannt, ob die Frauen neben GC-/MC-Substitutionspräparaten andere Arzneiprodukte zur Behandlung etwaiger Komorbiditäten einnahmen. Dies war in 31,1% (33/106) der Schwangerschaften der Fall. In den jeweils ersten beiden Schwangerschaften ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen den Phänotypen: In der ersten Schwangerschaft nahmen 55,6% der Patientinnen mit NC, 22,2% der Patientinnen mit SV und 7,1% der Patientinnen mit SW, die hierzu Angaben machten, eine Komedikation ein ($p=0,004$). In der zweiten Schwangerschaft waren es 44,4% der Patientinnen mit NC, 42,9% der Patientinnen mit SV und 0,0% der Patientinnen mit SW ($p=0,025$). Es handelte sich bei der Komedikation in erster Linie um Schilddrüsenhormon-Substitutionspräparate.

GC-Substitution in der Schwangerschaft

Bei 100/133 Schwangerschaften konnten Daten bzgl. der GC-Medikation während der Schwangerschaft erhoben werden. Im Vergleich der Phänotypen ergab sich während der ersten Schwangerschaft ein signifikanter Unterschied bei der Frage, ob die Gruppen regelmäßig GC-Substitutionspräparate einnahmen ($p=0,004$). Auch während der zweiten Schwangerschaft war der Gruppenunterschied signifikant ($p=0,015$), wohingegen sich in der dritten Schwangerschaft kein Unterschied mehr feststellen ließ ($p=1,000$)(Tab. 19). Insgesamt wurde in 80,0% (80/100) der Schwangerschaften regelmäßig ein GC-Substitutionspräparat eingenommen. Dies war in 30/49 (61,2%) NC-Schwangerschaften der Fall, in 27/28 (96,4%) SV-Schwangerschaften und in 23/23 (100,0%) SW-Schwangerschaften. Alle Schwangerschaften der Kohorte zusammen betrachtend ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit einem p-Wert $<0,0001$ bei der Frage, ob regelmäßig GC-Substitutionspräparate in der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Phäno- typ der Müt- ter	An- zahl (N) der Müt- ter	Ant- wort	Regelmäßige GC- Einnahme 1.Schwangerschaft p=0,004* (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige GC- Einnahme 2.Schwangerschaft p=0,015* (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige GC- Einnahme 3.Schwangerschaft p=1,000* (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gül- tige %	n	%	Gül- tige %	n	%	Gül- tige %
NC	34	Ja	19	55,9	63,3	8	23,5	53,3	3	8,8	75,0
		Nein	11	32,4	36,7	7	20,6	46,7	1	2,9	25,0
		k.A.	4	11,8		19	55,9		30	88,2	
SV	21	Ja	17	81,0	94,4	8	38,1	100,	2	9,5	100,
		Nein	1	4,8	5,6	0	0,0	0	0	0,0	0
		k.A.	3	14,3		13	61,9	0,0	19	90,5	0,0
SW	17	Ja	13	76,5	100,	7	41,2	100,	3	17,6	100,
		Nein	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0
		k.A.	4	23,5	0,0	10	58,8	0,0	14	82,4	0,0
Ge- samt	72	Ja	49	68,0	80,3	23	32,0	76,7	8	11,1	88,9
		Nein	12	16,7	19,7	7	9,7	23,3	1	1,4	11,1
		k.A.	11	15,3		42	58,3		63	87,5	

Tabelle 19: GC-Substitution in der Schwangerschaft, *Phänotypvergleich

Das GC-Regimen ähnelte dem von vor der Empfängnis. In der ersten Schwangerschaft wurden am häufigsten HC (27,7%) und Pred (55,3%) eingenommen, wobei drei Patientinnen im Laufe der Schwangerschaft von HC auf Pred umgestellt wurden. Dex wurde in 12,8 % der Fälle eingenommen, wobei uns in keinem Fall bekannt ist, dass Dex in der Schwangerschaft als pränatale Therapie eingesetzt wurde. Kombinationsregime mit HC plus Pred oder HC plus Dex wurden nur in der SW-Gruppe verschrieben und waren insgesamt selten.

In der zweiten Schwangerschaft nahmen 29,2% der Frauen HC, 50,0% Pred und 12,5% Dex. Zwei Patientinnen (8,3%), beide mit SW, hatten ein Kombinationsregime mit HC+Dex. In der dritten Schwangerschaft nahmen 25,0% der Schwangeren HC, 62,5% Pred und 12,5% Dex (Tab. 20).

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	GC-Präparat vor Schwangerschaft p=0,120* (Exakter Test nach Fisher)			GC-Präparat 1.Schwangerschaft p=0,102* (Exakter Test nach Fisher)			GC-Präparat 2.Schwangerschaft p=0,599* (Exakter Test nach Fisher)			GC-Präparat 3.Schwangerschaft p=1,000* (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	HC	10	29,4	45,5	6	17,6	31,6	3	8,8	33,3	1	2,9	33,3
		Pred	9	26,5	40,9	12	35,3	63,2	4	11,8	44,4	2	5,9	66,7
		Dex	3	8,8	13,6	1	2,9	5,3	2	5,9	22,2	0	0,0	0,0
		HC-Pred	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC-Dex	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k. A.	12	35,3		15	44,1		25	73,5		31	91,2	

Fortsetzung der Tabelle auf der Folgeseite

SV	21	HC	3	14,3	20,0	3	14,3	20,0	2	9,5	25,0	0	0,0	0,0
		Pred	9	42,9	60,0	7	33,3	46,7	5	23,8	62,5	1	4,8	50,0
		Dex	2	9,5	13,3	5	23,8	33,3	1	4,8	12,5	1	4,8	50,0
		HC-Pred	1	4,8	6,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC-Dex	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k. A.	6	28,6		6	28,6		13	61,9		19	90,5	
SW	17	HC	9	52,9	64,3	4	23,5	30,8	2	11,8	28,6	1	5,9	33,3
		Pred	4	23,5	28,6	7	41,2	53,8	3	17,6	42,9	2	11,8	66,7
		Dex	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC-Pred	1	5,9	7,1	1	5,9	7,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC-Dex	0	0,0	0,0	1	5,9	7,7	2	11,8	28,6	0	0,0	0,0
		k. A.	3	17,6		4	23,5		10	41,2		14	82,4	
Gesamt	72	HC	22	30,6	43,1	13	18,1	27,7	7	9,7	29,2	2	2,8	25,0
		Pred	22	30,6	43,1	26	36,1	55,3	12	16,6	50,0	5	6,9	62,5
		Dex	5	6,9	9,9	6	8,3	12,8	3	4,2	12,5	1	1,4	12,5
		HC-Pred	2	2,8	3,9	1	1,4	2,1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC-Dex	0	0,0	0,0	1	1,4	2,1	2	2,8	8,3	0	0,0	0,0
		k. A.	21	29,2		25	34,7		48	66,7		64	88,9	

Tabelle 20: GC-Präparat, *Phänotypvergleich

Die GC-Äquivalenzdosis war in der ersten, zweiten und dritten Schwangerschaft unserer Patientinnen höher als vor der Empfängnis. Durchschnittlich nahm die Kohorte 29,6+/-20,4mg/dGC in der ersten Schwangerschaft ein und damit etwa 6mg/d mehr als vor der Schwangerschaft. Diese Dosiserhöhung war im Wilcoxon-Test signifikant (p=0,025). Während die Frauen aus der NC-Gruppe eine Dosiserhöhungen von etwa 0,2mg/d GC-Äquivalent hatten, wurde die Dosis bei der SV-Gruppe um 10,9mg/d erhöht. Die SW-Gruppe hatte eine Erhöhung von 9,6mg/d. Die GC-Tagesdosis in der Schwangerschaft betreffend, war der Gruppenunterschied in der ersten Schwangerschaft signifikant (p=0,000). In den beiden Folgeschwangerschaften zeigte sich kein Unterschied mehr (Tab. 21). Alle Schwangerschaften betrachtend nahm die Kohorte durchschnittlich 27,9+/-17,6mg/d ein (NC 19,4+/-11,8mg/d, SV 32,8+/-20,1mg/d, SW 34,3+/-17,6mg/d, p<0,0001).

Phäno- typ der Mütter	GC-Äquivalenzdosis/d 1.Schwangerschaft (mg) p=0,000* (Kruskal-Wallis-Test)					GC-Äquivalenzdosis/d 2.Schwangerschaft (mg) p=0,340* (Kruskal-Wallis-Test)					GC-Äquivalenzdosis/d 3.Schwangerschaft (mg) p=0,354* (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	17,4	6,7	(30,0- 7,5)	16,5	11,0	23,4	19,1	(70,0- 8,0)	15,0	15,0	20,0	8,7	(30,0- 15,0)	15,0	7,5
SV	39,2	24,8	(105,0 -15,0)	31,3	12,8	24,4	7,8	(35,0- 15,0)	25,0	11,3	27,5	10,7	(35,0- 20,0)	27,5	7,5
SW	37,8	21,0	(80,0- 12,0)	35,0	15,0	28,9	12,7	(50,0- 12,0)	25,0	12,5	31,7	7,6	(40,0- 25,0)	30,0	7,5
Gesamt	29,6	20,4	(105,0 -7,5)	25,0	18,5	25,3	13,9	(70,0- 8,0)	22,5	15,0	26,3	9,2	(40,0- 15,0)	27,5	12,5

Tabelle 21: GC.Substitution in der Schwangerschaft 2, *Phänotypvergleich

In 104/133 Schwangerschaften wurden Angaben bezüglich einer Anpassung des GC-Regimes während der Gestation gemacht. Eine Anpassung war in 37/104 (35,6%) Fällen nötig. In 25/37 Fällen war eine Dosiserhöhung indiziert, in 5/37 Fällen wurde die GC-Dosis während der Schwangerschaft gesenkt und in 7/37 Fällen fand ein Präparatewechsel statt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Phänotypen hinsichtlich der Veränderung der GC-Therapie in der Schwangerschaft ergab sich nicht (Tab. 22, Abb. 6).

Phänotyp der Mütter	Art des Präparatewechsels
NC (n=1)	Dex → Pred
NC (n=2)	HC → Pred
NC (n=1)	HC → Dex
SV (n=1)	Pred → Dex
SW (n=2)	HC → Pred

Tabelle 22: Veränderung der GC-Substitution in der Schwangerschaft

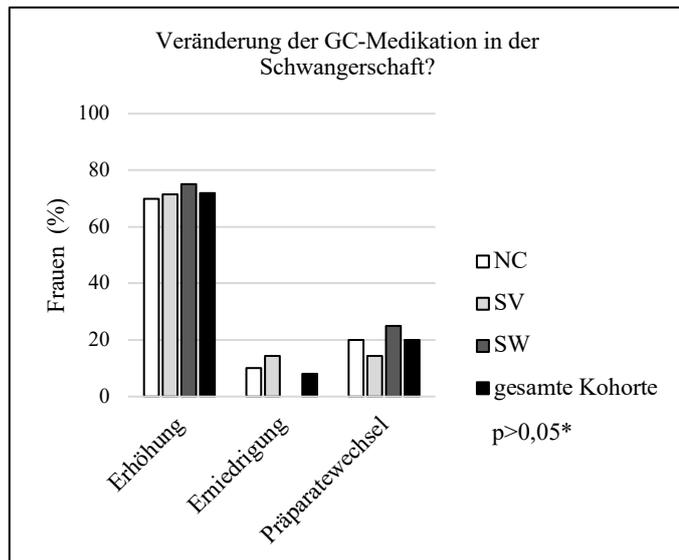


Abbildung 6: Veränderung der GC-Substitution in der Schwangerschaft, *Phänotypvergleich

GC-Stressdosis bei Geburt

Bei 94/112 Geburten war bekannt, ob eine GC-Stressdosis verabreicht wurde. Dies war bei 53/94 (56,4%) Geburten der Fall. In der NC-Gruppe wurde in 19/49 (38,8%) Fällen eine Stressdosis gegeben, in der SV-Gruppe in 20/27 (74,1%) Fällen und in der SW-Gruppe in 14/18 (77,8%) Fällen. Es bestand ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Phänotypen bei Analyse aller Geburten der Kohorte ($p=0,002$). Auch bei Analyse der jeweils ersten Geburt war der Gruppenunterschied signifikant ($p=0,036$, Abb.7). Hier bekamen 40/65 Patientinnen (61,5%), von denen Daten dazu erhoben werden konnten, eine Stressdosis. Beim SW-Phänotyp waren es 11/14 (78,6%), beim SV-Phänotyp 15/ 20 (75,0%) und beim NC-Phänotyp 14/31 (45,2%). Bei separater Betrachtung der zweiten und dritten Geburt zeichnete sich kein Trend mehr ab.

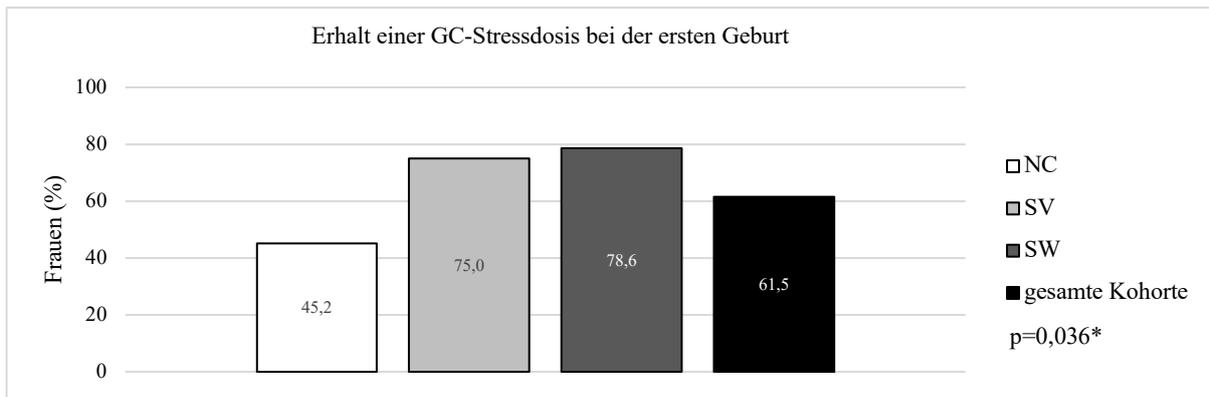


Abbildung 7: GC-Stressdosis bei der ersten Geburt, *Phänotypvergleich

MC-Substitution in der Schwangerschaft

Bei 106/133 Schwangerschaften gaben die Patientinnen an, ob sie regelmäßig MC-Substitutionspräparate während der Schwangerschaft einnahmen oder nicht. Dies war bei 27/106 (25,5%) Schwangerschaften der Fall. MC-Präparate wurden in der Schwangerschaft unverändert von allen Patientinnen der SW-Gruppe und von zwei Patientinnen der SV-Gruppe eingenommen. Keine Patientin mit nicht-klassischem AGS bekam MC-Präparate in der Schwangerschaft verschrieben (p=0,000). Die Tagesdosis an MC wurde bei Frauen mit SW im Laufe der Schwangerschaft von durchschnittlich 0,1 mg/d auf 0,14 mg/d Fludrokortison erhöht (p=0,66 im Wilcoxon-Test).

4.4 Nach der Entbindung

Variable	Gesamte Kohorte	NC	SV	SW	p-Wert*
Gesundheitliche Einschränkung der Mutter nach der Geburt in Prozent (%)	24,2 (22/91)	26,1 (12/46)	16,0 (4/25)	30,0 (6/20)	0,504 ^F
Gesundheitliche Einschränkung des Kindes nach der Geburt in Prozent (%)	25,5 (26/102)	29,4 (15/51)	25,0 (7/28)	17,4 (4/23)	0,607 ^F
Geburtsgröße Neugeborene in Zentimeter (cm)	49,7+/- 3,8	49,8+/-4,0	49,8+/-2,5	49,4+/-5,3	0,880 ^K
Geburtsgewicht Neugeborene in Gramm (g)	2979,5+/- 622,4	2997,2+/- 655,8	2977,1+/- 545,9	2935,4+/- 677,0	0,971 ^K
Verzicht auf weitere Kinder wegen der AGS-Diagnose in Prozent (%)	21,1 (8/38)	29,4 (5/17)	8,3 (1/12)	22,2 (2/9)	0,464 ^F

Tabelle 23: Übersichtstabelle Variablen nach Entbindung, *Phänotypvergleich, ^FExakter Test nach Fisher, ^KKruskal-Wallis-Test

Nach den Schwangerschaften interessierte uns das Befinden der Mutter und des Kindes. Des Weiteren wurden die Mütter gefragt, ob sie nach ihrer Schwangerschaftserfahrung noch einen weiteren Kinderwunsch hegten. Wenn dem nicht so war, endete der F1 mit der Frage, ob explizit wegen der AGS-Diagnose von einem weiteren Kinderwunsch abgesehen wurde (Tab. 23).

Befinden der Mutter nach der Geburt

Nach 91/112 Geburten gaben die Mütter an, ob sie gesundheitliche Probleme hatten oder nicht. Nach 22/91 (24,2%) Geburten berichteten die betroffenen Frauen von gesundheitlichen Einschränkungen. Ein signifikanter Gruppenunterschied ergab sich hierbei nicht.

Bei den berichteten gesundheitlichen Beeinträchtigungen handelte es sich um die Folgenden: bei sieben Frauen der Gesamtkohorte trat eine postpartale Depression auf, zwei Patientin zeigten nach der Geburt transient aggressive Verhaltensauffälligkeiten, fünf Patientinnen hatten nach der Geburt eine behandlungspflichtige posthämorrhagische Eisenmangelanämie, eine entwickelte eine rektovaginale Fistel und eine andere eine schwere postpartale Präeklampsie. Des Weiteren litt eine Patientin unserer Kohorte nach Geburt ihres ersten Kindes unter anhaltender Kogzygodynie. Eine andere Patientin erlitt nach der Geburt eine biliäre Pankreatitis. Bei den übrigen gesundheitlichen Einschränkungen entschieden sich die Betroffenen dafür, diese nicht weiter zu spezifizieren (Tab. 24).

Gesundheitliche Einschränkungen der Mutter nach der Geburt	ICD-10-Code	Anzahl (n)
Psychische Störung im Wochenbett	F53.0	9
Eisenmangelanämie	D50.0	5
Rektovaginale Fistel	N82.3	1
Postpartale Präeklampsie	O14.9	1
Kogzygodynie	M53.3	1
Biliären Pankreatitis	K85.10	1

Tabelle 24: Gesundheitliche Einschränkung der Mutter nach der Geburt

Kinderwunsch

63/72 eingeschlossenen Frauen gaben an, ob sie nach ihrer Schwangerschaftserfahrung einen weiteren Kinderwunsch hegten oder nicht. 39 dieser Frauen (39/63, 61,9%) verneinten einen weiteren Kinderwunsch. Von ihnen gaben 38 Patientinnen Auskunft, ob das Ausbleiben eines weiteren Kinderwunsches mit ihrer AGS-Diagnose assoziiert war. 21,1% (8/38) dieser 38 Frauen gab an, explizit wegen ihres AGS keine weiteren Kinder mehr zu wollen (Abb. 8).

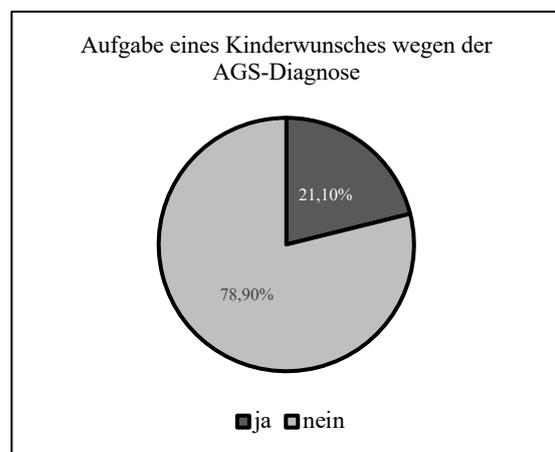


Abbildung 8: Aufgabe Kinderwunsch wegen AGS-Diagnose

Hierbei handelte es sich um 5/17 (29,4%) Patientinnen mit NC, 1/12 (8,3%) Patientinnen mit SV und 2/9 (22,2%) Patientinnen mit SW. Der Unterschied zwischen den Phänotypen war diesbezüglich nicht signifikant.

Befinden der Kinder nach der Geburt

Bei 102/112 Geburten gaben die Mütter an, ob ihre Kinder gesundheitliche Einschränkungen davontrugen oder nicht. Bei 26/102 (25,5%) Geburten war dies der Fall.

Wenn Kinder nach der Geburt eine gesundheitliche Einschränkung erlitten, so war das in den meisten Fällen in Form einer kardio-pulmonalen Insuffizienz und einer ungenügenden Anpassungsreaktion (n=8). Fünf Neugeborene entwickelten in den ersten Lebenstagen einen

pathologischen Ikterus. Zwei Kinder waren hypotroph. Zwei weitere Kinder zeigten eine Hypoglykämie. Eines von ihnen hatte eine Mutter mit Diabetes Mellitus Typ 1, die Mutter des anderen Kindes hatte keine Komorbidität. Ein einziges Kind unserer Kohorte war selbst an AGS erkrankt. Es wurden außerdem Daten zu zwei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler und zu einem mit Hüftdysplasie erhoben. Ein Kind entwickelte eine Neugeborenensepsis, ein anderes kam mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte zur Welt, ein weiteres mit kongenitaler Tränengangsstenose. Des Weiteren litt ein Neugeborenes an einer angeborenen Hydronephrose und ein anderes an Strabismus (Tab. 25).

Gesundheitliche Einschränkung der Kinder	ICD-10-Code	Anzahl (n)
Atemnot	P22.9	8
Path. Neugeborenenikterus	P59.9	5
Hypotrophie	R62.8	2
Hypoglykämie	P70.1, P70.4	2
Angeborener Herzfehler	Q24.9	2
Hüftdysplasie	Q65.9	1
Neugeborenensepsis	P36.9	1
AGS	E25.09	1
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	Q37.8	1
Tränengangsstenose	Q10.5	1
Hydronephrose	Q62.0	1
Strabismus	H50.9	1

Tabelle 25: Gesundheitliche Einschränkung der Neugeborenen nach der Geburt

Anpassungsreaktion, Geburtsgewicht und Geburtsgröße der Kinder

Bei insgesamt 4/112 Kindern wurden eingeschränkte APGAR-Werte erfasst. Es handelte sich um zwei Erstgeborene von Müttern mit klassischem AGS: Das Kind der Mutter aus der SW-Gruppe startete mit einem 1-Minuten-Score von drei und erreichte auch im 10-Minuten-Score nur sechs Punkte (3/6/6). Dieses Kind hatte auch im weiteren Verlauf, gemäß subjektiver Einschätzung seiner Mutter, Entwicklungsprobleme. Das Kind der Mutter aus der SV-Gruppe zeigte eine bessere Dynamik. Es konnte sich von einem 5-Minuten-Score von sechs auf einen Zehn-Minuten-Score von acht gut adaptieren (k.A./6/8) und entwickelte sich fortan nach

Einschätzung der Mutter unauffällig. Außer diesen beiden, hatte das Zweitgeborene einer Patientin mit NC-AGS einen suboptimalen ersten Wert von sechs. Es passte sich im Verlauf allerdings problemlos auf Werte von neun und zehn an (6/9/10) und zeigte keinerlei Entwicklungsretardierung gemäß der mütterlichen Einschätzung. Auch das drittgeborene Kind einer anderen Patientin mit nicht-klassischem AGS hatte Anpassungsschwierigkeiten: Sein Score betrug vier nach einer, und fünf nach fünf und nach zehn Minuten (4/5/5). Trotz der geringen Dynamik in den Minuten nach Geburt, entwickelte es sich laut seiner Mutter im Verlauf gut. Alle dieser Kinder waren Termingeborene, sodass der APGAR-Score problemlos herangezogen werden konnte.

Die Kinder unserer Kohorte waren bei Geburt normal groß und normalgewichtig. Im Durchschnitt waren die Kinder unserer Studienkohorte bei Geburt 49,7+/-3,8cm (Spanne 33,0-58,0cm, Md 50,00cm, IQR 4,0cm) groß und wogen 2979,5+/-622,4g (Spanne 960,0-4160,0g, Md 3035,0g, IQR 737,5g). Durchschnittlich waren Kinder von Müttern mit NC bei Geburt 49,8+/-4,0cm groß und wogen 2997,2+/-655,8g, Kinder von Müttern mit SV waren 49,8+/-2,5cm groß und wogen 2977,1+/-545,9g, Kinder von Müttern mit SW waren 49,4+/-5,3cm groß und wogen 2935,4+/-677,0g. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Phänotypgruppen bzgl. Geburtsgröße oder -gewicht (Tab. 26).

Phäno- typ der Mütter	Geburtsgewicht der Kinder (g)					Geburtsgröße der Kinder (cm)				
	p=0,971* (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,880* (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	2997,2	655,8	(4160,0- 1350,0)	3027,5	790,0	49,8	4,0	(58,0- 41,0)	50,0	4,25
SV	2977,1	545,9	(4070,0- 1610,0)	3030,0	457,5	49,8	2,5	(54,0- 43,0)	50,0	2,8
SW	2935,4	677,0	(3980,0- 960,0)	3120,0	680,0	49,4	5,3	(54,0- 33,0)	51,0	2,0
Gesamt	2979,5	622,4	(4160,0- 960,0)	3035,0	737,5	49,7	3,8	(58,0- 33,0)	50,0	4,0

Tabelle 26: Geburtsgröße und Geburtsgewicht, *Phänotypvergleich

Insgesamt 16/112 Kinder unserer Kohorte waren bei Geburt SGA (13/70 Erstgeborene, 3/34 Zweitgeborene, 0/8 Drittgeborene). Davon waren 9 Knaben und 7 Mädchen. Diese zu kleinen Neugeborenen waren 7 Kinder von Frauen mit SV, 6 Kinder von Frauen mit NC und 3 Kinder von Frauen mit SW. Die SGA-Rate lag damit bei 14,3% (16/112 Lebendgeburten, Tab. 27). In 5/16 Fällen nahmen die Mütter in der Schwangerschaft Dex ein. Die drei Monotherapien mit HC, Pred oder Dex vergleichend, machte es eine Dex-Therapie in der Schwangerschaft signifikant wahrscheinlicher, dass Kinder ein niedriges Geburtsgewicht hatten ($p=0,024$) oder gar SGA waren ($p=0,022$, Abb. 9-12).

Nur eine Frau mit nicht-klassischem AGS bekam nach ihrer zweiten Schwangerschaft einen Jungen, der bei Geburt LGA war. Ihre erste Schwangerschaft endete in einem spontanen Abort. Sie hatte weder einen Gestationsdiabetes, noch war sie bereits vor der Schwangerschaft an Diabetes mellitus erkrankt. Die Patientin nahm vor Eintritt der Schwangerschaften regelmäßig 40mg/Tag HC ein. Zur Medikation während der ersten Schwangerschaft war nichts bekannt. Während der zweiten Schwangerschaft wurde das Regime auf 50mg/Tag GC-Äquivalent Dex geändert. Der Junge, ein Frühchen aus der 33.SSW mit 2700g Geburtsgewicht und 52cm Geburtslänge, kam via Kaiserschnitt auf die Welt, war gesund und entwickelte sich laut seiner Mutter unauffällig.

Das Mädchen, das selbst an AGS erkrankte, wurde von einer Patientin mit NC nach einem unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf in der 37+5 SSW vaginal-operativ mit Vakuumextraktion geboren. Diese Frau erhielt weder vor noch während der Schwangerschaft eine regelmäßige GC-Substitution. Auch eine Stressdosis zur Entbindung blieb aus. Das Kind hatte ein Geburtsgewicht von 3550g und eine Geburtslänge von 52cm und passte sich zunächst gut an (APGAR 9/9/9). Im Verlauf erlitt es in der Neugeborenenperiode allerdings mehrfach Atemstillstände und ein Multiorganversagen. Trotz Stabilisierung berichtete die Mutter des Mädchens von einer fortwährenden Entwicklungsretardierung.

SGA/Lebendgeburten	16/112
LGA/Lebendgeburten-	1/112
Durchschnittliches Geburtsgewicht	2979,5+/-622,4g
Durchschnittliche Geburtslänge	49,7+/-3,8cm
Mediane APGAR-Werte 1min/5min/10min	9/10/10 (IQR 1/1/0)

Tabelle 27: Eigenschaften der Neugeborenen

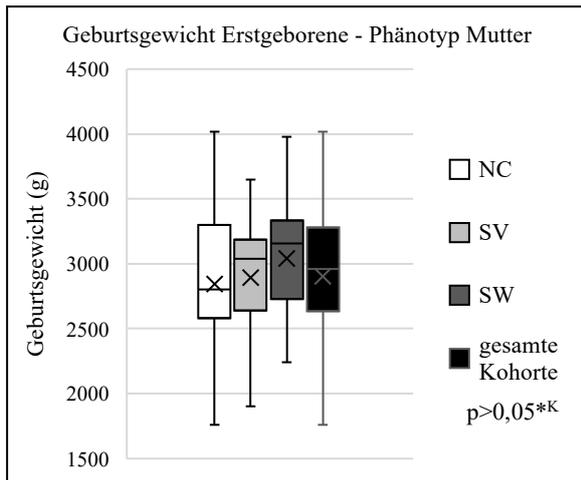


Abbildung 9: Geburtsgewicht nach mütterlicher Phänotypgruppe, *Phänotypvergleich, ^KKruskal-Wallis-Test

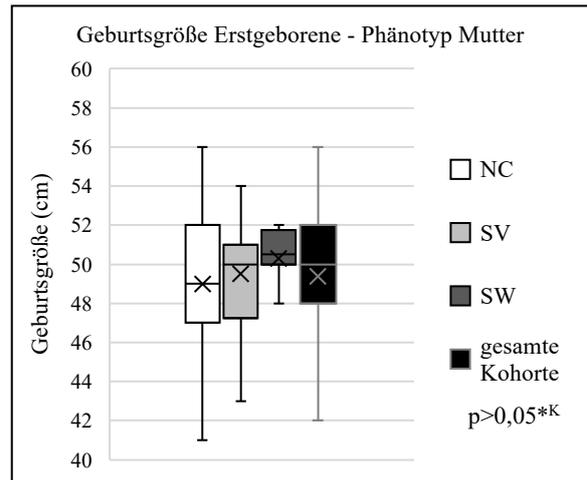


Abbildung 10: Geburtsgröße nach mütterlicher Phänotypgruppe, *Phänotypvergleich, ^KKruskal-Wallis-Test

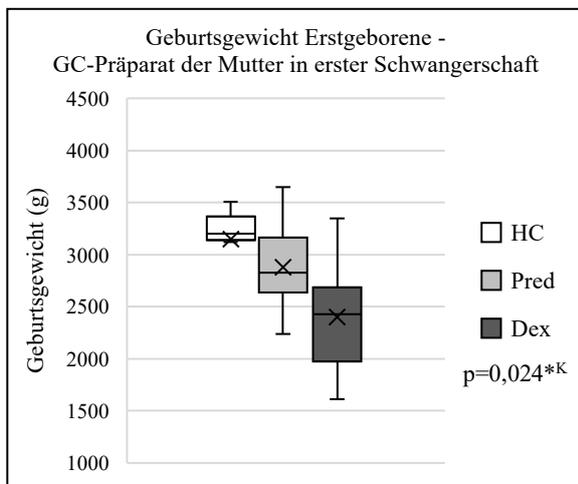


Abbildung 11: Geburtsgewicht nach mütterlichem GC-Präparat in der Schwangerschaft, *Phänotypvergleich, ^KKruskal-Wallis-Test

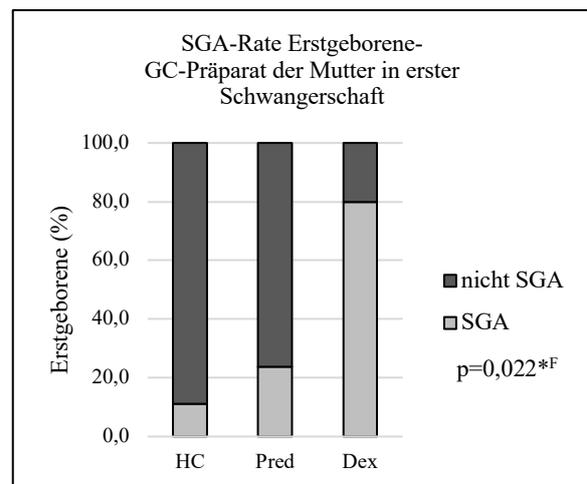


Abbildung 12: SGA-Rate nach mütterlichem GC-Präparat in der Schwangerschaft, *Phänotypvergleich, ^FExakter Test nach Fisher

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Studienergebnisse

Wir konnten insgesamt 133 Schwangerschaften von 72 Frauen mit Adrenogenitalem Syndrom nachvollziehen und 112 Geburten dokumentieren. Die Studienkohorte hatte eine Geburtenrate, die derjenigen der deutschen und der europäischen Gesamtbevölkerung ähnelte. Die durchschnittliche Geburtenrate deutscher Frauen im Jahr 2018 lag bei 1,57 Lebendgeburten/Frau (94). In unserer Kohorte lag diese insgesamt bei 1,6 (NC 1,6, SV 1,4, SW 1,6). In der Literatur werden niedrige Fertilitätsraten unter Frauen mit Adrenogenitalem Syndrom diskutiert, zu denen unsere Studie keine Aussage treffen kann, da ausschließlich Frauen eingeschlossen wurden, die schwanger wurden (68, 74).

Mit 24/133 (18,0%) Schwangerschaften, die in einem spontanen Abort endeten, fanden wir keine erhöhte Abortrate (95). Der Anteil an Spontanaborten lag unter der in der Fachliteratur angegebenen Inzidenz für Spontanaborte bei gesunden Frauen (20%) (95). In Anbetracht einiger früherer Studien, die von erhöhten Abortraten bei Frauen mit AGS berichteten, war dies eine unerwartete Beobachtung (25, 84).

Das Geschlechterverhältnis der Kinder war ausgeglichen (50 Jungen : 49 Mädchen). Die Gruppe um Hagenfeldt und Kollegen beobachtete hingegen einen auffallend großen Anteil weiblicher Neugeborener in ihrer Kohorte mit insgesamt 25 Kindern von Müttern mit AGS (69). Die Zwillingsrate in unserer Kohorte betrug 5,3% und war damit höher als die im Jahr 2021 erhobene globale Rate von 1,2% (96). Vier der sieben Frauen, die Zwillinge bekamen hatten eine ART, was zu der erhöhten Rate beigetragen haben könnte (96). In unserer Kohorte nahmen 27,2% der Patientinnen fertilitätssteigernde Medikamente ein und bei 12,4% der Patientinnen wurde eine ART durchgeführt. Ähnliche Daten wurden von Casteràs et al. berichtet, bei denen 28% ihrer Patientinnen eine assistierte Empfängnis hatten (64).

Auch die Kaiserschnitttrate (55,3%) übertraf die Rate bei gesunden Frauen, die in Deutschland in den vergangenen Jahren bei etwa 30% lag (97, 98). Die meisten Kaiserschnitte unserer Kohorte waren geplant (primäre Sectio caesarea). Das stellte einen Unterschied zur geburtshilflichen Situation in Deutschland dar: Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen stellte in seinem Rapport von 2020 fest, dass diejenigen Frauen, die via Kaiserschnitt entbanden häufiger eine sekundäre Sektio erhielten (97). Diese Diskrepanz erklären wir uns damit, dass bei Patientinnen mit AGS oft schon in Vorhinein die metabolischen und/oder anatomischen Gegebenheiten als suboptimal für eine vaginale

Entbindung eingeschätzt werden. Auch zahlreiche Gruppen vor uns fanden hohe Kaiserschnittraten (10, 22, 28, 64, 69). Auch zu schmale Beckenparameter sind ein Grund, den Kaiserschnitt vorzuziehen (63). Eine Frau unserer Kohorte bekam explizit aufgrund eines craniopelvinen Missverhältnisses eine geplante Sectio caesarea. Bei Remde et al. hatten alle Patientinnen mit klassischem AGS und keine Patientin mit nicht-klassischem AGS eine Sektio (83). In unserer Kohorte hingegen lag auch bei den Frauen mit nicht-klassischem AGS die Kaiserschnitttrate über dem deutschen Mittel.

Der Gebrauch von Hilfsmitteln bei vaginalen Entbindungen lag im Jahr 2010 in Deutschland bei 5,9% (99). In unserer Kohorte lag er bei 37,0%.

Die Frauen aus unserer Studienkohorte gebären ihre Kinder in 75,0% der Fälle zeitgerecht. Auch in der Kohorte von Remde et al. überwog die Termingeburt (83). Frühgeburten traten in unserer Studie bei 20,5% der Fälle auf. Bei Bothou et al. betrug die Frühgeburtenrate bei AGS-Patientinnen 32,3% und war höher als bei Frauen mit anderen Formen der primären Nebenniereninsuffizienz (24). Die Ergebnisse beider Studien lagen damit deutlich über der Frühgeburtenrate in Deutschland, die 2013 bei 8,7% lag (98).

Die Kinder unserer Kohorte hatten durchschnittlich eine Geburtslänge von $49,7 \pm 3,8$ cm und ein Geburtsgewicht von $2979,5 \pm 622,4$ g und waren somit, verglichen mit einer großen Studie der WHO aus dem Jahr 2017, die unter anderem mediane Geburtsgewichte gesunder Kinder unterschiedlicher europäischer Nationen zeigte, zwar eher leicht, jedoch noch innerhalb physiologischer Grenzen (100). Die Rate an SGA-Kindern lag bei 14,3%. Es ist die Annahme bekannt, dass Frauen mit Adrenogenitalem Syndrom dazu tendieren, Kinder zu bekommen, die zu klein für ihr Gestationsalter sind. Remde et al. fanden eine SGA-Rate von 33,3% und führten diese unter anderem auf die Höhe der GC-Dosis während der Schwangerschaft zurück. Die Kinder aus dieser Studie waren bei Geburt durchschnittlich 50 cm lang und wogen 3060 g (83). In der Studie von Christina Bothou (24) waren die Kinder von Müttern mit AGS im Mittel 48 cm groß und wogen 2934 g. Auch die Kinder aus der Studie von Krone et al. waren kleiner als der Durchschnitt (70). Wir fanden, dass ein geringes Geburtsgewicht in unserer Studie mit der Einnahme von Dex als Substitution in der Schwangerschaft korrelierte. Es muss eingeräumt werden, dass ein Confounding an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden kann, da die Fallzahlen in dem konkreten Fall eine sinnvolle Stratifizierung nicht gewährleisten.

In der Literatur wird die noch experimentelle pränatale Therapie mit Dex kontrovers diskutiert. So werden beispielsweise kognitive Defizite, Verhaltensauffälligkeiten, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und metabolische sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Kindern berichtet, deren Mütter in der Schwangerschaft Dexamethason einnahmen (4, 8, 59-61). Außerdem

wurden intrauterine Wachstumseinschränkungen bei diesen Kindern auffällig (25). Doch es gibt auch Berichte von gesunden Kindern mit gänzlich unauffälligen Entwicklungsverläufen (62, 70).

Kinder, die selbst an AGS erkrankt sind, scheinen häufiger zu groß für das jeweilige Gestationsalter geboren zu werden. Als Erklärung hierfür wird ein beschleunigtes Wachstum durch den kindlichen Hyperandrogenismus angeführt (104). Diese Theorie bestätigt sich allerdings nicht bei jeder Studiengruppe (48). Da in unserer Kohorte nur ein Kind LGA war und dieses kein AGS hatte, können wir dazu keine Aussagen treffen.

Die Diagnose AGS wurde bei Patientinnen mit nicht-klassischem AGS am spätesten gestellt. Wie auch in NC-Gruppen aus früheren Veröffentlichungen, lag das durchschnittliche Diagnosealter dieser Frauen bei über zwanzig Jahren (13). Die Frauen mit klassischem AGS wurden in unserer Studie deutlich früher diagnostiziert, was zu erwarten war, da diese durch die Virilisierungen des äußeren Genitals und eine ausgeprägtere Klinik auffielen. Bei Mädchen mit klassischem AGS und deutlicher Vermännlichung des äußeren Genitals, werden frühe Operationen empfohlen (59). Wenngleich frühkindliche Eingriffe moralisch kontrovers diskutiert werden, befürworten die meisten Patientinnen diese, wenn sie zu einem späteren Zeitpunkt im Leben dazu befragt werden (13). In unserer Kohorte wurden genitalkorrigierende Eingriffe insgesamt bei 30 der 36 der Patientinnen mit klassischem AGS durchgeführt, von denen Daten zu dieser Thematik vorlagen (83,3%). In einer älteren Veröffentlichung von 1997 wurden hingegen noch Operationsraten von 95% beschrieben (77). In der Metaanalyse aus dem Jahr 2018 von Almasri und Kollegen betrug das durchschnittliche Operationsalter $2,7 \pm 4,7$ Jahre (74). Die Frauen aus unserer Kohorte waren beim ersten operativen Eingriff zur Genitalkorrektur $6,4 \pm 5,3$ Jahre alt. Wie auch bei Nordenskjöld et al., wurden die Frauen mit Salzverlust häufiger operiert, als die Frauen ohne Salzverlust (68).

Als Meilenstein der sexuellen Entwicklung haben wir das Alter bei Menarche in unserer Studienkohorte erhoben. Dieses betrug durchschnittlich 12,7 Jahre und lag damit gemäß den Angaben des Robert-Koch-Instituts im physiologischen Bereich (101). Ähnliche Beobachtungen konnten auch von anderen Gruppen gemacht werden (9, 17). Wie auch schon Gruppen vor uns, stellten wir eine sehr große Spanne für das Alter bei der ersten Regelblutung fest (69, 77). In der Veröffentlichung von Meyer-Bahlburg und Kollegen aus dem Jahr 2008 erlebte die Kohorte von Patientinnen mit klassischem AGS die Menarche später als deren gesunde Kontrollgruppe (71).

Als Surrogatparameter für eine Hyperandrogenämie wurden das Vorhandensein von Akne, Hirsutismus und Zyklusunregelmäßigkeiten herangezogen. Besonders die Bewertung von Akne und Hirsutismus unterlag in unserer Studie der Selbsteinschätzung durch die Patientinnen und konnte nicht durch Fachpersonal überprüft werden. Die so erhobenen Daten ähnelten denjenigen aus der Literatur (14, 17, 28, 77). Zyklusunregelmäßigkeiten kamen in den Phänotypgruppen in etwa gleich häufig vor, nämlich im Mittel bei 47,7% der Frauen. In einer historischen phänotypisch gemischten Kohorte wird von 12,5% Amenorrhö berichtet (66). Keine unserer Patientinnen litt an Amenorrhö. Wir gehen davon aus, dass die niedrigeren Operations- und Amenorrhöraten unserer Patientinnen, verglichen mit denjenigen aus älteren Studien, auf eine bessere medikamentöse Einstellung zurückzuführen sind, die heutzutage dank moderner Substitutionspräparate und konsequenter endokrinologischer Betreuung leichter zu bewerkstelligen ist.

Unsere Gesamtkohorte war bei der Empfängnis im Mittel etwas älter als der Durchschnitt westdeutscher Frauen (94). Die Datenlage zum Schwangerschaftsalter von Frauen mit AGS ist in der Literatur inkonsistent: Während bei Bothou et al. die Patientinnen bei der ersten Schwangerschaft älter als der westdeutsche Durchschnitt waren (24), lagen die Ergebnisse von Hagenfeldt et al. im Durchschnitt (69) und die von Krone et al. und Klingensmith et al. darunter (70, 102).

Angaben zur Dauer bis zum Eintritt der Schwangerschaft bei Frauen mit AGS sind in der Literatur rar. Es zeichnet sich dennoch ab, dass lange Latenzen keine Seltenheit sind: In einer veröffentlichten NC-Kohorte dauerte es ein Jahr, bis die Schwangerschaft bei drei Viertel der Frauen eintrat (17). Bei Jääskeläinen et al. dauerte es bei allen 29 Frauen mit klassischem AGS mindestens ein Jahr bis zur gewünschten Empfängnis. Zudem berichtet diese Gruppe von einem großen Anteil Frauen, die fruchtbarkeitssteigernde Medikamente für die Empfängnis einnehmen musste (28). Bei unseren NC-Patientinnen dauerte es durchschnittlich 22,9+/-63,3 Monate bis zur Empfängnis, in der SV- Gruppe 36,4+/-37,4mt und in der SW-Gruppe 24,4+/-32,7mt. Die Gesamtkohorte wartete über 2 Jahre (26,6+/-51,6mt) auf den Schwangerschaftseintritt. Nichtsdestotrotz beobachteten wir bei allen Phänotypen auch Verläufe mit kurzen Latenzen von wenigen Monaten, sowie ungeplante spontane Schwangerschaften.

Wie auch bei Patientinnen aus einigen anderen Studiengruppen, war bei einer Vielzahl unserer Patientinnen eine Erhöhung der GC-Dosis in der Schwangerschaft von Nöten (24, 62, 70). Vor

Eintritt der Schwangerschaft nahmen unsere Patientinnen im Durchschnitt $23,6 \pm 11,0$ mg GC täglich ein, während es in der Schwangerschaft circa $27,9 \pm 17,6$ mg waren. Die Kohorte von Remde et al. hatte eine durchschnittliche Tagesdosis von 22,5 mg in der Schwangerschaft (83). Anderweitige Anpassungen der GC-Medikation, wie ein Präparatwechsel oder eine Dosiserniedrigung, kamen insgesamt seltener vor und werden auch in der Literatur weniger häufig berichtet (69).

In einigen Studien wurde beobachtet, dass nach Dosiserhöhungen Präeklampsien auftraten (62, 103). Das war in der von uns untersuchten Kohorte nicht der Fall. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen hohen Glukokortikoiddosen in der Schwangerschaft und niedrigem Geburtsgewicht gefunden werden, den andere Autoren nachweisen konnten (7, 29).

Bei Hoepffner et al. wurden alle Patientinnen mit klassischem AGS, egal ob mit oder ohne Salzverlust, mit Mineralokortikoiden therapiert, wenn ein Kinderwunsch bestand (63). Alle unsere Patientinnen mit Salzverlust nahmen sowohl vor als auch während der Schwangerschaft regelmäßig MC ein. Bei zwei Frauen mit SV wurde die Therapie mit Fludrocortison ergänzt, um optimale Bedingungen für eine Empfängnis zu schaffen. Eine pauschale MC-Therapie wurde in unserer SV-Gruppe nicht durchgeführt.

Wie bereits Forschungsgruppen zuvor, untersuchten wir die Komorbidität von Patientinnen mit AGS im Zusammenhang mit der Schwangerschaft. Wir fanden diesbezüglich vor allem bei den Patientinnen mit nicht-klassischem AGS einen hohen Anteil Frauen, die an anderen Erkrankungen als dem AGS litten. Wie in anderen Studien zuvor (24), stellte auch in unserer Untersuchung die Schilddrüsenunterfunktion die Hauptkomorbidität dar. Eine andere geläufige Komorbidität zum AGS, die in der Literatur beschrieben wird, ist der Diabetes Mellitus Typ I (22, 25, 69). Diabetes und andere Stoffwechselerkrankungen waren in unserer Kohorte vertreten, jedoch seltener als Schilddrüsenenerkrankungen. Insgesamt ähnelte das Komorbiditätsprofil unserer Kohorte dem des gesamtdeutschen Durchschnitts schwangerer Frauen (99).

In der von uns untersuchten Kohorte fanden wir gute Ergebnisse für Mutter und Kind. Dies ist im Einklang mit der Literatur (4, 48, 62, 70). Zwar fanden wir in der Schwangerschaft und bei der Geburt Komplikationen wie Zervixinsuffizienz und vaginale Blutungen bzw. protrahierte Geburtsverläufe und pathologische CTGs. Daraus ergab sich eine erhöhte Kaiserschnitttrate (55,3%), jedoch keine erhöhte Abortrate (18,0%).

Diejenigen Kinder unserer Kohorte, die in den ersten Minuten nach Geburt einen erniedrigten APGAR-Score hatten, zeigten in den Folgeminuten meist eine gute Dynamik hin zu besseren Werten. Wir fanden ähnliche Ergebnisse in früheren Veröffentlichungen, in denen die Kinder

von Frauen mit AGS zumeist ein gutes gesundheitliches Ergebnis hatten und eine positive weitere Entwicklung zeigten (24, 69, 70). Die Resultate unserer Studie veranschaulichen, dass Frauen, welche an AGS leiden, unabhängig von ihrem Phänotyp, bei einer adäquaten endokrinologischen Einstellung, spontan schwanger werden können. Des Weiteren konnten wir feststellen, dass unkomplizierte Schwangerschaftsverläufe sowie Geburten möglich sind. Es können jedoch spezifische perigestationale Herausforderungen auftreten, wie etwa eine verlängerte Latenz bis zum Eintritt der Schwangerschaft, die potenzielle Notwendigkeit einer Anpassung der Medikation während der Schwangerschaft und eine erhöhte Rate von Kaiserschnittgeburten. Diese Aspekte unterstreichen den Wert einer Anbindung von Frauen mit Kinderwunsch und diagnostiziertem AGS an eine umfassende reproduktionsmedizinische, endokrinologische und geburtshilfliche Betreuung.

5.2 Stärken der Studie

Kohorte

Große Studien zu Schwangerschaften mit AGS sind selten. Wir konnten mit 72 eingeschlossenen Frauen und insgesamt 112 Geburten eine solide Studienkohorte aufstellen. Dies gelang durch die Zusammenarbeit mit den anderen beteiligten Zentren. Dank der internationalen Zusammenarbeit konnten außerdem regionale Trends neutralisiert werden und weiträumig gültige Aussagen getroffen werden.

Ergänzung und Verifizierung der Daten

Die in F1 erhobenen Daten, konnten meist durch mindestens eine weitere Quelle überprüft werden. Dies wurde durch den Fragebogen für Fachpersonal, den Mutterpass oder die Patientenakte gewährleistet. Falschaussagen und fehlende Daten konnten so minimiert, wenn auch nicht ganz eliminiert, werden.

Fragebogendesign

Die verwendeten Fragebögen zur Studie fragten viele AGS-spezifische Faktoren ab und boten neben Multiple-Choice-Fragen auch Freitext-Antwortmöglichkeiten. Dadurch bekamen die Patientinnen häufig die Gelegenheit, die Antworten in ihren eigenen Worten zu formulieren, was eine sehr individualisierte Auswertung ermöglichte.

5.3 Einschränkungen der Studie

Fehlende Daten

Da die Patientinnen den Fragebogen eigenständig ausfüllten, kam es in seltenen Fällen zu nicht plausiblen Angaben, die in der Auswertung als fehlende Daten berücksichtigt werden mussten. Auch hatten die Frauen bei jeder Frage die Möglichkeit, eine Antwort zu verweigern, was unwillkürlich zu fehlenden Daten führte. Wie oben beschrieben, gelang es diese Problematik durch ergänzende Quellen größtenteils zu beheben.

Eine Ausnahme stellte die Frage nach dem Prader-Stadium der Patientinnen dar. Die Antworten auf diese Frage waren auch nach zusätzlichen Recherchen in den Patientenakten noch so lückenhaft, dass sie nicht in die Auswertung einfließen konnten. Es wurde auf die beschriebenen Surrogatparameter für Virilisierung zurückgegriffen. Die Angaben zu Hirsutismus und Akne wurden dabei von den Patientinnen gemäß ihrem subjektiven Befinden gemacht und konnten nicht überprüft werden.

Kontrollen

Es wurden keine gesunden Kontrollen in die Studie rekrutiert, sodass Vergleiche lediglich mit Daten der zitierten Literatur möglich waren.

Qualitative Variablen

Einige Variablen waren nominal-binär skaliert und ließen deshalb keine abstufende Beurteilung zu. Dieses Vorgehen erleichterte zwar die statistische Auswertung, abstrahierte aber gleichzeitig die Komplexität, die der Natur der untersuchten Daten zugrunde liegt.

Bibliografie

1. Prader A. [Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms]. *Helv Paediatr Acta*. 1954;9(3):231-48.
2. Malina A, Błaszkiwicz A, Owczarz U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginekol Pol*. 2016;87(7):527-31.
3. Dorr HG, Hess J, Penger T, Marx M, Oppelt P. Miscarriages in families with an offspring that have classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):456.
4. Chatziaggelou A, Sakkas EG, Votino R, Papagianni M, Mastorakos G. Assisted Reproduction in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:723.
5. Engberg H, Möller A, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A, Frisén L. Identity, Sexuality, and Parenthood in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020.
6. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav*. 2006;35(6):667-84.
7. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*. 2014;101(2):301-9.
8. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-88.
9. Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus A. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev*. 2005;8:54-66.
10. Witchel SF. Management of CAH during pregnancy: optimizing outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(6):489-96.
11. Reisch N. What is new in Congenital Adrenal Hyperplasia? *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(20):1490-4.
12. Dörr HG. Adrenogenitales Syndrom (AGS). In: Schulte HM, editor. *Praktische Endokrinologie*. 2. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
13. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210.
14. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3451-6.
15. Falhammar H, Wedell A, Nordenstrom A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2015;50(2):306-14.
16. Nennstiel U, Genzel-Boroviczeny O, Odenwald B. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Mukoviszidose: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien.; 2020 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-012.html>].
17. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1182-90.
18. Keely E, Malcolm J. Congenital adrenal hyperplasia in pregnancy: approach depends on who is the 'patient'. *Obstet Med*. 2012;5(4):154-60.

19. Kummer W, Welsch U. Nebenniere. In: Welsch U, Kummer W, Deller T, editors. *Lehrbuch Histologie*. 4. München: Urban&Fischer Elsevier; 2014. p. 442-8.
20. Welsch U. Hypothalamus-Hypophysen-System. In: Welsch U, Kummer W, Deller T, editors. *Lehrbuch Histologie*. 4. München: Urban & Fischer Elsevier; 2014. p. 423-32.
21. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1533-40.
22. Anand G, Beuschlein F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(2):R45-r53.
23. Stjernholm YV, Nyberg A, Cardell M, Höybye C. Circulating maternal cortisol levels during vaginal delivery and elective cesarean section. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):267-71.
24. Bothou C, Anand G, Li D, Kienitz T, Seejore K, Simeoli C, et al. Current Management and Outcome of Pregnancies in Women With Adrenal Insufficiency: Experience from a Multicenter Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8).
25. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational Hyperandrogenism in Developmental Programming. *Endocrinology*. 2017;158(2):199-212.
26. Reisch N. Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):619-41.
27. Mnif MF, Kamoun M, Kacem FH, Mnif F, Charfi N, Naceur BB, et al. Reproductive outcomes of female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(5):790-3.
28. Jaaskelainen J, Hippelainen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(8):687-92.
29. Khulan B, Drake AJ. Glucocorticoids as mediators of developmental programming effects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(5):689-700.
30. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*. 1996;61(4):166-71.
31. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev*. 2005;26(6):775-99.
32. Quinkler M, Meyer B, Oelkers W, Diederich S. Renal inactivation, mineralocorticoid generation, and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition ameliorate the antimineralocorticoid effect of progesterone in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3767-72.
33. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):181-92.
34. El-Maouche D, Hannah-Shmouni F, Mallappa A, Hargreaves CJ, Avila NA, Merke DP. Adrenal morphology and associated comorbidities in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):247-55.
35. Reisch N. Review of Health Problems in Adult Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):171-7.
36. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 1988;81(6):866-74.
37. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1059-65.

38. Lajic S, Clauin S, Robins T, Vexiau P, Blanche H, Bellanne-Chantelot C, et al. Novel mutations in CYP21 detected in individuals with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2824-9.
39. Wang C, Pallan PS, Zhang W, Lei L, Yoshimoto FK, Waterman MR, et al. Functional analysis of human cytochrome P450 21A2 variants involved in congenital adrenal hyperplasia. *J Biol Chem.* 2017;292(26):10767-78.
40. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Maçut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. *Frontiers in Endocrinology.* 2019;10(432).
41. Bruque CD, Delea M, Fernandez CS, Orza JV, Taboas M, Buzzalino N, et al. Structure-based activity prediction of CYP21A2 stability variants: A survey of available gene variations. *Sci Rep.* 2016;6:39082.
42. Helmberg A, Tusie-Luna MT, Tabarelli M, Kofler R, White PC. R339H and P453S: CYP21 mutations associated with nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency that are not apparent gene conversions. *Mol Endocrinol.* 1992;6(8):1318-22.
43. Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 1996;30(4):300-18.
44. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Increased Mortality in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(12):E2715-E21.
45. Falhammar H, Nordenstrom A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015;50(1):32-50.
46. Bacila I, Adaway J, Hawley J, Mahdi S, Krone R, Patel L, et al. Measurement of salivary adrenal-specific androgens as biomarkers of therapy control in 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
47. Haider S, Islam B, D'Atri V, Sgobba M, Poojari C, Sun L, et al. Structure-phenotype correlations of human CYP21A2 mutations in congenital adrenal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(7):2605-10.
48. Dörr HG, Penger T, Albrecht A, Marx M, Völkl TMK. Birth Size in Neonates with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(1):41-5.
49. Willenberg H, Hahner S, F. Beuschlein F, Diederich S, Fassnacht M, Quinkler M, et al. Adrenogenitales Syndrom [Internet]. Hamburg: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.; 2016-2019 [cited 2019 05.12.]. Available from: <https://www.endokrinologie.net/impressum.php>.
50. Pallan PS, Lei L, Wang C, Waterman MR, Guengerich FP, Egli M. Research Resource: Correlating Human Cytochrome P450 21A2 Crystal Structure and Phenotypes of Mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Mol Endocrinol.* 2015;29(9):1375-84.
51. Kamrath C, Wettstaedt L, Boettcher C, Hartmann MF, Wudy SA. The urinary steroidome of treated children with classic 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt B):396-406.
52. Kamrath C, Wettstaedt L, Hartmann MF, Wudy SA. Height Velocity defined metabolic Control in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia using urinary GC-MS Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
53. Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosemberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1950;86(4):249-52.

54. Wilkins L. Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. *Pediatrics*. 1952;9(3):338.
55. Dagalakis U, Mallappa A, Elman M, Quezado M, Merke DP. Positive fertility outcomes in a female with classic congenital adrenal hyperplasia following bilateral adrenalectomy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:10.
56. Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):960-6.
57. Koh JW, Kim GH, Yoo HW, Yu J. Clinical features of congenital adrenal insufficiency including growth patterns and significance of ACTH stimulation test. *J Korean Med Sci*. 2013;28(11):1650-6.
58. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-89.
59. McCann-Crosby B, Placencia FX, Adeyemi-Fowode O, Dietrich J, Franciskovich R, Gunn S, et al. Challenges in Prenatal Treatment with Dexamethasone. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018;16(1):186-93.
60. Wallensteen L, Karlsson L, Messina V, Nordenström A, Lajic S. Perturbed Beta-Cell Function and Lipid Profile After Early Prenatal Dexamethasone Exposure in Individuals Without CAH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):e2439-48.
61. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):103-10.
62. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):930-6.
63. Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, Keller E, Willgerodt H. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1314-21.
64. Casteras A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):833-7.
65. Gomes LG, Bachega T, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil Steril*. 2019;111(1):7-12.
66. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*. 1987;316(4):178-82.
67. Słowikowska-Hilczler J, Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H, Reisch N, Bouvattier C, Thyen U, et al. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertil Steril*. 2017;108(5):822-31.
68. Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Thorén M, et al. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):380-6.
69. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1607-13.

70. Krone N, Wachter I, Stefanidou M, Roscher AA, Schwarz HP. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(4):523-9.
71. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav*. 2008;37(1):85-99.
72. Nordenström A, Frisé L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Sexual function and surgical outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency: clinical perspective and the patients' perception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3633-40.
73. Frisé L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3432-9.
74. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4089-96.
75. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP. Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2497-501.
76. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5110-21.
77. Premawardhana LD, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(3):327-32.
78. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, e Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(3):209-14.
79. Lim JJ, Lima PDA, Salehi R, Lee DR, Tsang BK. Regulation of androgen receptor signaling by ubiquitination during folliculogenesis and its possible dysregulation in polycystic ovarian syndrome. *Sci Rep*. 2017;7(1):10272.
80. Russo G, Paesano P, Taccagni G, Del Maschio A, Chiumello G. Ovarian adrenal-like tissue in congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1998;339(12):853-4.
81. Claahsen-van der Grinten HL, Hulsbergen-van de Kaa CA, Otten BJ. Ovarian adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia--a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(2):177-82.
82. Maher JY, Gomez-Lobo V, Merke DP. The management of congenital adrenal hyperplasia during preconception, pregnancy, and postpartum. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(1):71-83.
83. Remde H, Zopf K, Schwander J, Quinkler M. Fertility and Pregnancy in Primary Adrenal Insufficiency in Germany. *Horm Metab Res*. 2016;48(5):306-11.
84. Ghorashi V, Sheikhatan M. The relationship between serum concentration of free testosterone and pre-eclampsia. *Endokrynol Pol*. 2008;59(5):390-2.
85. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D, et al. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol*. 2003;32(3):455-60.

86. Karow T. Stoffwechselerkrankungen und Endokrinologie. In: Karow T, Lang-Roth R, editors. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 30. Köln: Thomas Karow Verlag; 2021. p. 713.
87. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32(4):260-7.
88. Valet A, Ziller V. Sterilität. In: Goerke K, Steller J, Valet A, editors. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe.* 11. München: Elsevier; 2021. p. 581.
89. Stavis RL. Gestationsalter Kenilworth (NJ)2017 [updated 2019; cited 2020 27.08.]. Available from: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/pädiatrie/probleme-der-perinatalperiode/gestationsalter>.
90. O'Sullivan J, Iyer S, Taylor N, Cheetham T. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency is associated with a prolonged gestational age. *Arch Dis Child.* 2007;92(8):690-2.
91. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk.* 2006;66:956–70
92. Stavis RL. LGA-Kinder („Large for Gestational Age“) Kenilworth (NJ)2017 [updated 2019; cited 2020 27.08.]. Available from: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/pädiatrie/probleme-der-perinatalperiode/lga-kinder-large-for-gestational-age?query=lga%20kinder>.
93. Stavis RL. SGA-Kinder (Dysmaturität, intrauterine Wachstumsretardierung) 2019 [updated 2019; cited 2021 01.04.]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/small-for-gestational-age-sga-infant?query=sga>.
94. Schilling T. Geburten [Internet]. Bundeszentrale für politische Bildung: Krüger, Th.; 2020 [updated 2020; cited 2021 23.03.]. Available from: <https://www.bpb.de/kurzknapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61550/geburten/>.
95. Dulay A. Spontanabort [Internet]. Kenilworth (NJ)2019 [updated 2019; cited 2021 27.03.]. Available from: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/resourcespages/about-the-manuals>.
96. Monden C, Pison G, Smits J. Twin Peaks: more twinning in humans than ever before. *Human Reproduction.* 2021;36(6):1666-73.
97. Heidecke CD. Budesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. In: *InstitutFürQualitätssicherungUndTransparenzImGesundheitswesen*, editor. Berlin2021.
98. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(8):819-26.
99. Kolip P, Nolting H, Zich K. Kaiserschnittgeburten - Entwicklung und regionale Verteilung [Internet]. Gütersloh: BertelsmannStiftung; 2012 [cited 2022 18.02.]. Available from: https://www.bertelsmannstiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/GP_Faktencheck_Gesundheit_Kaiserschnitt.pdf.
100. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLOS Medicine.* 2017;14(1):e1002220.
101. Kahl H, Schaffrath Rosario A, Schlaud M. [Sexual maturation of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50(5-6):677-85.

102. Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW, Migeon CJ, Blizzard RM. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. *J Pediatr.* 1977;90(6):996-1004.
103. Yarnell RW, D'Alton ME, Steinbok VS. Pregnancy complicated by preeclampsia and adrenal insufficiency. *Anesth Analg.* 1994;78(1):176-8.
104. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res.* 1997;41(1):30-3.

Anhang 1: Datentabellen

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Anzahl an Lebendgeburten (n) p=0,813 (Kruskal-Wallis-Test)					Anzahl an spontanen Aborten (n) p=0,360 (Kruskal-Wallis-Test)					Anzahl an therapeutischen Aborten (n) p=0,297 (Kruskal-Wallis-Test)				
		M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	34	1,6	0,9	(5,0- 0,0)	2,0	1,0	0,3	0,7	(3,0- 0,0)	0,0	0,0	0,0	0,0	(0,0- 0,0)	0,0	0,0
SV	21	1,4	0,6	(3,0- 1,0)	1,0	1,0	0,2	0,4	(1,0- 0,0)	0,0	0,0	0,1	0,2	(1,0- 0,0)	0,0	0,0
SW	17	1,6	0,7	(3,0- 1,0)	1,0	1,0	0,6	1,1	(4,0- 0,0)	0,0	1,0	0,0	0,0	(0,0- 0,0)	0,0	0,0
Gesamt	72	1,6	0,8	(5,0- 0,0)	1,0	1,0	0,3	0,7	(4,0- 0,0)	0,0	0,0	0,0	0,1	(1,0- 0,0)	0,0	0,0

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Alter bei AGS-Diagnose (Jahre) p=0,000 (Kruskal-Wallis-Test)					Operative Genitalkorrektur p=0,024 (Exakter Test nach Fisher)				Anzahl operativer Eingriffe am äußeren Genitale (n) p=0,017 (Kruskal-Wallis-Test)				
		M	SD	Spanne	Md	IQR	Antwort	n	%	Gültige %	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	34	21,1	10,6	(38,0- 4,0)	22,0	38,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SV	21	4,2	4,2	(16,0- 0,0)	4,0	5,0	Ja	14	66,7	70,0	0,9	0,6	(2,0- 0,0)	1,0	0,0
							Nein	6	28,6	30,0					
							k.A.	1	4,8						
SW	17	0,0	0,13	(0,5- 0,0)	0,0	0,0	Ja	16	94,1	100,0	1,8	1,5	(7,0- 1,0)	1,0	1,0
							Nein	0	0,0	0,0					
							k.A.	1	5,9						
Gesamt	72	11,5	12,3	(38,0- 0,0)	6,0	21,5	Ja	30	78,9	83,3	1,3	1,2	(0,0- 7,0)	1,0	0,0
							Nein	6	15,8	16,7					
							k.A.	2	5,3						

Phäno- typ der Mütter	Alter beim 1.operativen Eingriff am äußeren Genitale (Jahre)					Alter beim 2.operativen Eingriff am äußeren Genitale (Jahre)				
	p=0,070 (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,739 (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SV	8,2	5,6	(22,0-1,0)	6,0	6,4	14,0	12,7	(23,0-5,0)	14,0	9,0
SW	4,9	4,7	(15,0-0,5)	3,0	4,5	9,8	4,7	(14,0-3,0)	11,0	5,0
Gesamt	6,4	5,3	(22,0-0,5)	5,0	8,0	10,9	6,3	(23,0-3,0)	11,0	6,8

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Hirsutismus <i>subjektiv</i> # p=0,016 (Chi ² -Test)				Akne <i>subjektiv</i> # p=0,141 (Exakter Test nach Fisher)				Alter bei Menarche (Jahre) p=0,093 (Kruskal-Wallis-Test)				
		Antwort	n	%	Gültige %	Antwort	n	%	Gültige %	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	34	Ja	20	58,8	69,0	Ja	9	26,5	28,1	12,4	2,7	(24,0- 7,0)	12,0	2,0
		Nein	9	26,5	31,0	Nein	23	67,6	71,9					
		k.A.	5	14,7		k.A.	2	5,9						
SV	21	Ja	10	47,6	52,6	Ja	2	9,5	10,5	13,0	1,3	(15,0- 11,0)	13,0	2,0
		Nein	9	42,9	47,4	Nein	17	81,0	89,5					
		k.A.	2	9,5		k.A.	2	9,5						
SW	17	Ja	4	23,5	25,0	Ja	1	5,9	6,3	12,8	1,9	(15,5- 9,0)	13,0	2,0
		Nein	12	70,6	75,0	Nein	15	88,2	93,7					
		k.A.	1	5,9		k.A.	1	5,9						
Gesamt	72	Ja	34	47,2	53,1	Ja	12	16,7	17,9	12,7	2,2	(24,0- 7,0)	12,0	2,5
		Nein	30	41,7	46,9	Nein	55	76,4	82,1					
		k.A.	8	11,1		k.A.	5	6,9						

subjektive Einschätzung der Patientin

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Regelmäßiger Monatszyklus p=1,000 (Chi ² -Test)				Dauer der Monatsblutung (Tage) p=0,439 (Kruskal-Wallis-Test)					Zykluslänge (Tage) p=0,079 (Kruskal-Wallis-Test)				
		Antwort	n	%	Gültige %	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	34	Ja	17	50,0	53,1	5,4	5,1	(31,0- 3,0)	4,3	1,1	30,3	8,0	(60,0- 19,5)	28,5	4,5
		Nein	15	44,1	46,9										
		k.A.	2	5,9											
SV	21	Ja	9	42,9	52,9	5,2	1,8	(10,0- 2,0)	5,0	2,0	24,8	6,2	(35,0- 16,0)	24,5	8,6
		Nein	8	38,1	47,1										
		k.A.	4	19,0											
SW	17	Ja	8	47,1	50,0	4,8	2,0	(10,0- 2,5)	5,0	1,5	52,6	85,3	(336,0- 23,0)	28,0	3,0
		Nein	8	47,1	50,0										
		k.A.	1	5,9											
Gesamt	72	Ja	34	47,2	52,3	5,2	3,8	(31,0- 2,0)	5,0	1,5	34,4	43,3	(336,0- 16,0)	28,0	6,3
		Nein	31	43,1	47,7										
		k.A.	7	9,7											

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Einnahme OK vor Kinderwunsch p=0,392 (Chi ² -Test)				Einnahmedauer OK (Jahre) p=0,580 (Kruskal-Wallis-Test)				
		Antwort	n	%	Gültige %	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	34	Ja	22	64,7	68,7	10,1	5,5	(21,0-1,0)	9,0	7,0
		Nein	10	29,4	31,3					
		k.A.	2	5,9						
SV	21	Ja	11	52,4	64,7	8,5	8,7	(23,0-1,0)	4,5	9,8
		Nein	6	28,6	35,3					
		k.A.	4	19,0						
SW	17	Ja	7	41,2	46,7	9,4	4,0	(15,0-4,0)	9,0	3,0
		Nein	8	47,1	53,3					
		k.A.	2	11,7						
Gesamt	72	Ja	40	55,6	62,5	9,7	5,9	(23,0-1,0)	9,0	8,3
		Nein	24	33,3	37,5					
		k.A.	8	11,1						

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Komorbidität		
			n	%	Gültige %
NC	34	Ja	20	58,8	60,6
		Nein	13	38,2	39,4
		k.A.	1	2,9	
SV	21	Ja	4	19,0	21,1
		Nein	15	71,5	78,9
		k.A.	2	9,5	
SW	17	Ja	5	29,4	31,3
		Nein	11	64,75,9	68,7
		k.A.	1		
Gesamt	72	Ja	29	40,3	42,6
		Nein	39	54,2	57,4
		k.A.	4	5,5	

Phäno- typ der Mütter	Alter bei 1.Empfängnis (Jahre)					Alter bei 2.Empfängnis (Jahre)					Alter bei 3.Empfängnis (Jahre)				
	p=0,515 (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,818 (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,103 (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	30,6	4,4	(41,0- 23,0)	30,0	7,0	32,3	3,9	(41,0- 26,0)	32,0	4,5	37,0	2,6	(39,0- 34,0)	38,0	2,5
SV	32,1	6,6	(47,0- 21,0)	33,0	8,0	32,2	5,5	(41,0- 24,0)	33,0	7,0	31,0	0,0	(31,0- 31,0)	31,0	0,0
SW	29,3	4,0	(35,0- 19,0)	29,5	6,0	33,0	2,1	(35,0- 29,0)	33,0	2,0	35,0	1,0	(36,0- 34,0)	35,0	1,0
Gesamt	30,7	5,1	(47,0- 19,0)	30,0	7,0	32,4	4,0	(41,0- 24,0)	32,5	5,0	34,8	2,9	(39,0- 31,0)	34,5	3,25

Phäno- typ der Mütter	Latenz bis 1.Schwangerschaft (Monate)					Latenz bis 2.Schwangerschaft (Monate)					Latenz bis 3.Schwangerschaft (Monate)				
	p=0,206 (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,063 (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,427 (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	19,1	20,2	(77,0- 0,0)	13,0	20,4	31,0	100,5	(432,0 -0,0)	4,5	13,0	6,7	10,7	(19,0- 0,0)	1,0	9,5
SV	41,3	43,4	(144,0 -0,0)	24,0	40,5	27,9	23,9	(72,0- 2,0)	18,0	20,5	24,0	0,0	(24,0- 24,0)	24,0	0,0
SW	29,2	37,5	(120,0 -1,0)	12,0	31,9	10,8	18,6	(48,0- 0,0)	3,0	7,8	32,0	36,7	(72,0- 0,0)	24,0	36,0
Gesamt	27,7	33,0	(144,0 -0,0)	18,0	30,0	26,4	77,2	(432,0 -0,0)	6,0	16,5	20,0	25,5	(72,0- 0,0)	19,0	23,5

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Modus 1.Befruchtung			Modus 2.Befruchtung			Modus 3.Befruchtung		
			p=0,091 (Exakter Test nach Fisher)			p=0,788 (Exakter Test nach Fisher)			p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Natürlich	26	76,5	89,3	19	55,9	95,5	4	11,8	100,0
		ART	3	8,8	10,3	1	2,9	5,0	0	0,0	0,0
		k.A.	5	14,7		14	41,2		30	88,2	
SV	21	Natürlich	12	57,1	66,7	8	38,1	88,9	2	9,5	100,0
		ART	6	28,6	33,3	1	4,8	11,1	0	0,0	0,0
		k.A.	3	14,3		12	57,1		19	90,5	
SW	17	Natürlich	14	82,4	93,3	10	58,8	90,9	4	23,5	80,0
		ART	1	5,9	6,7	1	5,9	9,1	1	5,9	20,0
		k.A.	2	11,8		6	35,3		12	70,6	
Gesamt	72	Natürlich	52	72,2	83,9	37	51,4	92,5	10	13,9	90,9
		ART	10	13,9	16,1	3	4,7	7,5	1	1,4	9,1
		k.A.	10	13,9		32	44,4		61	84,7	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Fruchtbarkeitssteigernde Medikamente vor 1.Schwanger- schaft p=0,056 (Exakter Test nach Fischer)			Fruchtbarkeitssteigernde Medikamente vor 2.Schwanger- schaft p=0,535 (Exakter Test nach Fisher)			Fruchtbarkeitssteigernde Medikamente vor 3.Schwanger- schaft kein p-Wert		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	9	26,5	33,3	6	17,6	37,5	0	0,0	0,0
		Nein	18	52,9	66,7	10	29,4	62,5	2	5,9	100,0
		k.A.	7	20,6		18	52,9		32	94,1	
SV	21	Ja	7	33,3	41,2	2	9,5	25,0	0	0,0	0,0
		Nein	10	47,6	58,8	6	28,6	75,0	2	9,5	100,0
		k.A.	4	19,0		13	61,9		19	90,5	
SW	17	Ja	0	0,0	0,0	1	5,9	12,5	0	0,0	0,0
		Nein	10	52,9	100,0	7	41,2	87,5	2	11,8	100,0
		k.A.	7	47,1		9	52,9		15	88,2	
Gesamt	72	Ja	16	22,2	29,6	9	12,5	28,1	0	0,0	0,0
		Nein	38	52,8	70,4	23	31,9	71,9	6	8,3	100,0
		k.A.	18	25,0		40	55,6		66	91,7	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Pränataldiagnostik 1.Schwangerschaft p=0,705 (Chi ² -Test)			Pränataldiagnostik 2.Schwangerschaft p=0,315 (Exakter Test nach Fisher)			Pränataldiagnostik 3.Schwangerschaft p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	16	47,1	55,2	11	32,4	57,9	1	2,9	25,0
		Nein	13	38,2	44,8	8	23,5	42,1	3	8,8	75,0
		k.A.	5	14,7		15	44,1		30	88,2	
SV	21	Ja	8	38,1	50,0	3	14,3	37,5	0	0,0	0,0
		Nein	8	38,1	50,0	5	23,8	62,5	2	9,5	100,0
		k.A.	5	23,8		13	61,9		19	90,5	
SW	17	Ja	6	35,3	42,9	3	17,6	30,0	2	11,8	40,0
		Nein	8	47,1	57,1	7	41,2	70,0	3	17,6	60,0
		k.A.	3	17,6		7	41,2		12	70,6	
Gesamt	72	Ja	30	41,7	50,8	17	23,6	45,9	3	4,2	27,3
		Nein	29	40,3	49,2	20	27,8	54,1	8	11,1	72,7
		k.A.	13	18,1		35	48,6		61	84,7	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Invasive Pränataldiagnostik 1.Schwangerschaft p=0,366 (Exakter Test nach Fisher)			Invasive Pränataldiagnostik 2.Schwangerschaft p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)			Invasive Pränataldiagnostik 3.Schwangerschaft p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	3	8,8	18,8	3	8,8	30,0	0	0,0	0,0
		Nein	13	38,2	81,3	7	20,6	70,0	1	2,9	100,0
		k.A.	18	52,9		24	70,6		33	97,1	
SV	21	Ja	1	4,8	14,3	1	4,8	33,3	0	0,0	0,0
		Nein	6	28,6	85,7	2	9,5	66,7	0	0,0	0,0
		k.A.	14	66,7		18	85,7		21	100,0	
SW	17	Ja	3	17,6	50,0	1	5,9	33,3	1	5,9	50,0
		Nein	3	17,6	50,0	2	11,8	66,7	1	5,9	50,0
		k.A.	11	64,7		14	82,4		15	88,2	
Gesamt	72	Ja	7	9,7	24,1	5	6,9	31,3	1	1,4	33,3
		Nein	22	30,6	75,9	11	15,3	68,7	2	2,8	66,7
		k.A.	43	59,7		56	77,8		69	95,8	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Komedikation (non GC/MC) 1.Schwangerschaft p=0,004 (Exakter Test nach Fisher)			Komedikation (non GC/MC) 2.Schwangerschaft p=0,025 (Exakter Test nach Fisher)			Komedikation (non GC/MC) 3.Schwangerschaft p=0,621 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	15	44,1	55,6	8	23,5	44,4	2	5,9	40,0
		Nein	12	35,3	44,4	10	29,4	55,6	3	8,8	60,0
		k.A.	7	20,6		16	47,1		29	85,3	
SV	21	Ja	4	19,0	22,2	3	14,3	42,9	0	0,0	0,0
		Nein	14	66,7	77,8	4	19,0	57,1	2	9,5	100,0
		k.A.	3	14,3		14	66,7		19	90,5	
SW	17	Ja	1	5,9	7,1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Nein	13	76,5	92,9	10	58,8	100,0	5	29,4	100,0
		k.A.	3	17,6		7	41,2		12	70,6	
Gesamt	72	Ja	20	27,8	33,9	11	15,3	31,4	2	2,8	16,7
		Nein	39	54,2	66,1	24	33,3	68,6	10	13,9	83,3
		k.A.	13	18,0		37	51,4		60	83,3	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Regelmäßige GC- Einnahme vor Schwangerschaft p=0,025 (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige GC- Einnahme 1.Schwangerschaft p=0,004 (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige GC- Einnahme 2.Schwangerschaft p=0,015 (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige GC- Einnahme 3.Schwangerschaft p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	22	64,7	68,8	19	55,9	63,3	8	23,5	53,3	3	8,8	75,0
		Nein	10	29,4	31,2	11	32,4	36,7	7	20,6	46,7	1	2,9	25,0
		k.A.	2	5,9		4	11,8		19	55,9		30	88,2	
SV	21	Ja	16	76,2	88,9	17	81,0	94,4	8	38,1	100,0	2	9,5	100,0
		Nein	2	9,5	11,1	1	4,8	5,6	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	3	14,3		3	14,3		13	61,9		19	90,5	
SW	17	Ja	14	82,4	100,0	13	76,5	100,0	7	41,2	100,0	3	17,6	100,0
		Nein	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	3	17,6		4	23,5		10	58,8		14	82,4	
Gesamt	72	Ja	52	72,2	81,3	49	68,0	80,3	23	32,0	76,7	8	11,1	88,9
		Nein	12	16,7	18,7	12	16,7	19,7	7	9,7	23,3	1	1,4	11,1
		k.A.	8	11,1		11	15,3		42	58,3		63	87,5	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	GC-Präparat vor Schwangerschaft p=0,120 (Exakter Test nach Fisher)			GC-Präparat 1.Schwangerschaft p=0,102 (Exakter Test nach Fisher)			GC-Präparat 2.Schwangerschaft p=0,599 (Exakter Test nach Fisher)			GC-Präparat 3.Schwangerschaft p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	HC	10	29,4	45,5	6	17,6	31,6	3	8,8	33,3	1	2,9	33,3
		Pred	9	26,5	40,9	12	35,3	63,2	4	11,8	44,4	2	5,9	66,7
		Dex	3	8,8	13,6	1	2,9	5,3	2	5,9	22,2	0	0,0	0,0
		HC, Pred	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC, Dex	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k. A.	12	35,3		15	44,1		25	73,5		31	91,2	
SV	21	HC	3	14,3	20,0	3	14,3	20,0	2	9,5	25,0	0	0,0	0,0
		Pred	9	42,9	60,0	7	33,3	46,7	5	23,8	62,5	1	4,8	50,0
		Dex	2	9,5	13,3	5	23,8	33,3	1	4,8	12,5	1	4,8	50,0
		HC, Pred	1	4,8	6,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC, Dex	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k. A.	6	28,6		6	28,6		13	61,9		19	90,5	
SW	17	HC	9	52,9	64,3	4	23,5	30,8	2	11,8	28,6	1	5,9	33,3
		Pred	4	23,5	28,6	7	41,2	53,8	3	17,6	42,9	2	11,8	66,7

		Dex	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC, Pred	1	5,9	7,1	1	5,9	7,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC, Dex	0	0,0	0,0	1	5,9	7,7	2	11,8	28,6	0	0,0	0,0
		k. A.	3	17,6		4	23,5		10	41,2		14	82,4	
Gesamt	72	HC	22	30,6	43,1	13	18,1	27,7	7	9,7	29,2	2	2,8	25,0
		Pred	22	30,6	43,1	26	36,1	55,3	12	16,6	50,0	5	6,9	62,5
		Dex	5	6,9	9,9	6	8,3	12,8	3	4,2	12,5	1	1,4	12,5
		HC, Pred	2	2,8	3,9	1	1,4	2,1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		HC, Dex	0	0,0	0,0	1	1,4	2,1	2	2,8	8,3	0	0,0	0,0
		k. A.	21	29,2		25	34,7		48	66,7		64	88,9	

Phäno- typ der Mütter	GC-Äquivalenzdosis/d vor Schwangerschaft (mg) p=0,004 (Kruskal-Wallis-Test)					GC-Äquivalenzdosis/d 1.Schwangerschaft (mg) p=0,000 (Kruskal-Wallis-Test)					GC-Äquivalenzdosis/d 2.Schwangerschaft (mg) p=0,340 (Kruskal-Wallis-Test)					GC-Äquivalenzdosis/d 3.Schwangerschaft (mg) p=0,354 (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Span- ne	Md	IQR	M	SD	Span- ne	Md	IQR	M	SD	Span- ne	Md	IQR	M	SD	Span- ne	Md	IQR
NC	17,2	10,6	(40, 0- 5,0)	15,0	13,5	17,4	6,7	(30, 0- 7,5)	16,5	11,0	23,4	19,1	(70, 0- 8,0)	15,0	15,0	20,0	8,7	(30, 0- 15,0)	15,0	7,5
SV	28,3	9,9	(50, 0- 15,0)	30,0	10,0	39,2	24,8	(10 5,0- 15,0)	31,3	12,8	24,4	7,8	(35, 0- 15,0)	25,0	11,3	27,5	10,7	(35, 0- 20,0)	27,5	7,5
SW	28,2	8,1	(40, 0- 15,0)	30,0	7,0	37,8	21,0	(80, 0- 12,0)	35,0	15,0	28,9	12,7	(50, 0- 12,0)	25,0	12,5	31,7	7,6	(40, 0- 25,0)	30,0	7,5
Gesamt	23,6	11,0	(50, 0- 5,0)	25,0	15,0	29,6	20,4	(10 5,0- 7,5)	25,0	18,5	25,3	13,9	(70, 0- 8,0)	22,5	15,0	26,3	9,2	(40, 0- 15,0)	27,5	12,5

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Anpassung GC-Medikation 1.Schwangerschaft p=0,592 (Chi ² -Test)			Anpassung GC-Medikation 2.Schwangerschaft p=0,080 (Exakter Test nach Fisher)			Anpassung GC-Medikation 3.Schwangerschaft p=0,714 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	10	29,4	35,7	7	20,6	38,9	2	5,9	50,0
		Nein	18	52,9	64,3	11	32,4	91,1	2	5,9	50,0
		k.A.	6	17,6		16	47,1		30	88,2	
SV	21	Ja	7	33,3	41,2	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Nein	10	47,7	58,8	9	42,9	100,0	2	9,5	100,0
		k.A.	4	19,0		12	57,1		19	90,5	
SW	17	Ja	8	47,1	53,3	2	11,8	25,0	1	5,9	33,3
		Nein	7	41,2	46,7	6	35,3	75,0	2	11,8	66,7
		k.A.	2	11,8		9	52,9		14	82,4	
Gesamt	72	Ja	25	34,7	41,7	9	12,5	25,7	3	4,2	33,3
		Nein	35	48,6	58,3	26	36,1	74,3	6	8,3	66,7
		k.A.	12	16,7		37	51,4		63	87,5	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Art GC-Medikations- anpassung 1.Schwangerschaft p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)			Art GC-Medikations- anpassung 2.Schwangerschaft p=0,444 (Exakter Test nach Fisher)			Art GC-Medikations- anpassung 3.Schwangerschaft kein p-Wert		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Erhöhung	7	20,6	70,0	2	5,9	28,6	2	5,9	100,0
		Erniedrigung	1	2,9	10,0	3	8,8	42,8	0	0,0	0,0
		Wechsel	2	5,9	20,0	2	5,9	28,6	0	0,0	0,0
		k.A.	24	70,6		27	79,4		32	94,1	
SV	21	Erhöhung	5	23,8	71,4	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Erniedrigung	1	4,8	14,3	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Wechsel	1	4,8	14,3	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	14	66,7		21	100,0		21	100,0	
SW	17	Erhöhung	6	35,3	75,0	2	11,8	100,0	1	5,9	100,0
		Erniedrigung	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Wechsel	2	11,8	25,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	9	52,9		15	88,2		16	94,1	
Gesamt	72	Erhöhung	18	25,0	72,0	4	5,6	44,4	3	4,2	100,0
		Erniedrigung	2	2,8	8,0	3	4,2	33,3	0	0,0	0,0
		Wechsel	5	6,9	20,0	2	2,8	22,2	0	0,0	0,0
		k.A.	47	65,3		63	87,5		69	95,8	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	GC-Stressdosis 1.Geburt p=0,036 (Chi ² -Test)			GC-Stressdosis 2.Geburt p=0,170 (Exakter Test nach Fisher)			GC-Stressdosis 3.Geburt p=0,400 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	14	41,2	45,2	5	14,7	33,3	0	0,0	0,0
		Nein	17	50,0	54,8	10	29,4	66,7	3	8,8	100,0
		k.A.	3	8,8		19	55,9		31	91,2	
SV	21	Ja	15	71,4	75,0	4	19,0	80,0	1	4,8	50,0
		Nein	5	23,8	25,0	1	4,8	20,0	1	4,8	50,0
		k.A.	1	4,8		16	76,2		19	90,5	
SW	17	Ja	11	64,7	78,6	3	17,6	75,0	0	0,0	0,0
		Nein	3	17,6	21,4	1	5,9	25,0	0	0,0	0,0
		k.A.	3	17,6		13	76,5		17	100,0	
Gesamt	72	Ja	40	55,6	61,5	12	16,7	50,0	1	1,4	20,0
		Nein	25	33,3	38,5	12	16,7	50,0	4	5,6	80,0
		k.A.	7	11,1		48	66,7		67	93,0	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Regelmäßige MC- Medikation vor Schwangerschaft p=0,000 (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige MC- Medikation 1.Schwangerschaft p=0,000 (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige MC- Medikation 2.Schwangerschaft p=0,000 (Exakter Test nach Fisher)			Regelmäßige MC- Medikation 3.Schwangerschaft p=0,012 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Nein	30	88,2	100,0	29	85,3	100,0	19	55,9	100,0	4	11,8	100,0
		k.A.	4	11,2		5	14,7		15	44,1		30	88,2	
SV	21	Ja	2	9,5	10,5	2	9,5	11,1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Nein	17	81,0	89,5	16	76,2	88,9	9	42,9	100,0	2	9,5	100,0
		k.A.	2	9,5		3	14,3		12	57,1		19	90,5	
SW	17	Ja	15	88,2	100,0	14	82,4	100,0	8	47,1	100,0	3	17,6	100,0
		Nein	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	2	11,8		3	17,6		9	52,9		14	82,4	
Gesamt	72	Ja	17	23,6	26,6	16	22,2	26,2	6	8,3	16,7	3	4,1	33,3
		Nein	47	65,3	73,4	45	62,5	73,8	30	41,7	83,3	6	8,4	66,7
		k.A.	8	11,1		11	15,3		36	50,0		63	87,5	

Phäno- typ der Mütter	Geburtswoche 1.Kind (Gestationswochen) p=0,676 (Kruskal-Wallis-Test)					Geburtswoche 2.Kind (Gestationswochen) p=0,825 (Kruskal-Wallis-Test)					Geburtswoche 3.Kind (Gestationswochen) p=0,205 (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	37,6	2,6	(42,0- 31,0)	38,1	2,2	38,3	3,1	(41,7- 32,0)	39,6	1,9	39,1	0,2	(39,3- 39,0)	39,0	0,2
SV	38,4	1,7	(41,0- 35,0)	38,4	1,0	38,9	1,0	(40,1- 37,1)	39,0	0,5	38,0	2,8	(40,0- 36,0)	38,0	2,0
SW	38,5	1,6	(41,1- 36,0)	38,7	1,8	35,2	8,5	(42,0- 25,7)	38,0	8,2	41,0	1,4	(42,0- 40,0)	41,0	1,0
Gesamt	38,0	2,2	(42,0- 31,0)	38,3	1,2	38,1	3,5	(42,0- 25,7)	39,0	2,0	39,3	1,8	(42,0- 36,0)	39,3	1,0

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Geburtszeitpunkt 1.Kind p=0,795 (Exakter Test nach Fisher)			Geburtszeitpunkt 2.Kind p=0,064 (Exakter Test nach Fisher)			Geburtszeitpunkt 3.Kindes p=0,286 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Termin	19	55,9	70,4	12	35,3	80,0	3	8,8	100,0
		Frühgeburt	7	20,6	25,9	3	8,8	20,0	0	0,0	0,0
		Übertragung	1	2,9	3,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	7	20,6		19	55,9		31	91,2	
SV	21	Termin	13	61,9	81,2	8	38,1	100,0	1	4,8	50,0
		Frühgeburt	3	14,3	18,8	0	0,0	0,0	1	4,8	50,0
		Übertragung	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	5	23,8		13	61,9		19	90,5	
SW	17	Termin	8	47,1	66,7	1	5,9	33,3	1	5,9	50,0
		Frühgeburt	3	17,6	25,0	1	5,9	33,3	0	0,0	0,0
		Übertragung	1	5,9	8,3	1	5,9	33,3	1	5,9	50,0
		k.A.	5	29,4		14	82,4		15	88,2	
Gesamt	72	Termin	40	55,6	72,7	21	29,2	80,8	5	6,9	71,4
		Frühgeburt	13	18,1	23,6	4	5,6	15,4	1	1,4	14,3
		Übertragung	2	2,8	3,6	1	1,4	3,8	1	1,4	14,3
		k.A.	17	23,6		46	63,8		65	90,3	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Komplikationen 1.Schwangerschaft p=0,271 (Chi ² -Test)			Komplikationen 2.Schwangerschaft p=0,606 (Exakter Test nach Fisher)			Komplikationen 3.Schwangerschaft p=0,567 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	16	47,1	51,6	10	29,4	50,0	2	5,9	40,0
		Nein	15	44,1	48,4	10	29,4	50,0	3	8,8	60,0
		k.A.	3	8,8		14	41,2		29	85,3	
SV	21	Ja	11	52,4	55,0	5	23,8	55,6	2	9,5	100,0
		Nein	9	42,9	45,0	4	19,0	44,4	0	0,0	0,0
		k.A.	1	4,8		12	57,1		19	90,5	
SW	17	Ja	5	29,4	29,4	4	23,5	33,3	2	11,8	40,0
		Nein	12	70,6	70,6	8	47,1	66,7	3	17,6	60,0
		k.A.	0	0,0		5	29,4		12	70,6	
Gesamt	72	Ja	32	44,4	47,1	19	26,4	46,3	6	8,3	50,0
		Nein	36	50,0	52,9	22	30,6	53,7	6	8,3	50,0
		k.A.	4	5,6		31	43,0		60	83,4	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Komplikationen 1.Geburt			Komplikationen 2.Geburt			Komplikationen 3.Geburt		
			p=0,935 (Exakter Test nach Fisher)			p=0,760 (Exakter Test nach Fisher)			p=0,238 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	8	23,5	26,7	5	14,7	31,3	2	5,9	66,7
		Nein	22	64,7	73,3	11	32,4	68,7	1	2,9	33,3
		k.A.	4	11,8		18	52,9		31	91,2	
SV	21	Ja	5	23,8	29,4	3	14,3	50,0	0	0,0	0,0
		Nein	12	57,1	70,6	3	14,3	50,0	2	9,5	100,0
		k.A.	4	19,0		15	71,4		19	90,5	
SW	17	Ja	5	29,4	33,3	2	11,8	28,6	0	0,0	0,0
		Nein	10	58,8	66,6	5	29,4	71,4	2	11,8	100,0
		k.A.	2	11,8		10	58,8		15	88,2	
Gesamt	72	Ja	18	25,0	29,0	10	13,9	34,5	2	2,8	28,6
		Nein	44	61,1	71,0	19	26,4	65,5	5	6,9	71,4
		k.A.	10	13,9		43	59,7		65	90,3	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Modus 1. Entbindung p=0,056 (Chi ² -Test)			Modus 2. Entbindung p=0,218 (Exakter Test nach Fisher)			Modus 3. Entbindung p=0,167 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	VaG	17	50,0	54,8	10	29,4	66,7	3	8,8	100,0
		SC	14	41,2	45,2	5	14,7	33,3	0	0,0	0,0
		k.A.	3	8,8		19	55,9		31	91,2	
SV	21	VaG	5	23,8	23,8	2	9,5	33,3	0	0,0	0,0
		SC	16	76,2	76,2	4	19,0	66,7	1	4,8	100,0
		k.A.	0	0,0		15	71,4		20	95,2	
SW	17	VaG	5	29,4	29,4	2	11,8	28,6	2	11,8	100,0
		SC	12	70,6	70,6	5	29,4	71,4	0	0,0	0,0
		k.A.	0	0,0		10	58,8		15	88,2	
Gesamt	72	VaG	27	37,5	39,1	14	19,4	50,0	5	6,9	83,3
		SC	42	58,3	60,9	14	19,4	40,0	1	1,4	16,7
		k.A.	3	4,2		44	61,1		66	91,7	

Phäno- typ der Mütter	Geburtsgewicht des erstgeborenen Kindes (g)					Geburtsgröße des erstgeborenen Kindes (cm)				
	p=0,602 (Kruskal-Wallis-Test)					p=0,633 (Kruskal-Wallis-Test)				
	M	SD	Spanne	Md	IQR	M	SD	Spanne	Md	IQR
NC	2845,0	597,9	(4020,0- 1350,0)	2802,5	717,5	49,0	3,8	(56,0-41,0)	49,0	5,0
SV	2892,0	549,3	(3650,0- 1610,0)	3040,0	547,5	49,5	2,8	(54,0-43,0)	50,0	3,75
SW	3040,5	465,5	(3980,0- 2240,0)	3157,5	605,0	50,3	1,7	(52,0-47,0)	50,5	1,75
Gesamt	2902,6	553,4	(4020,0- 1350,0)	2960,0	646,5	49,4	3,2	(56,0-41,0)	50,0	4,0

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Hilfsmittel 1.vaginale Geburt p=0,310 (Exakter Test nach Fisher)			Hilfsmittel 2.vaginale Geburt p=0,176 (Exakter Test nach Fisher)			Hilfsmittel 3.vaginale Geburt kein p-Wert		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	5	14,7	33,3	1	2,9	10,0	0	0,0	0,0
		Nein	10	29,4	66,7	9	26,5	90,0	3	8,8	100,0
		k.A.	19	55,9		24	70,6		31	91,2	
SV	21	Ja	3	14,3	60,0	1	4,8	50,0	0	0,0	0,0
		Nein	2	9,5	40,0	1	4,8	50,0	0	0,0	0,0
		k.A.	16	76,2		19	90,5		21	100,0	
SW	17	Ja	3	17,6	75,0	1	5,9	50,0	0	0,0	0,0
		Nein	1	5,9	25,0	1	5,9	50,0	2	11,8	100,0
		k.A.	13	76,5		15	88,2		15	88,2	
Gesamt	72	Ja	11	15,3	45,8	3	4,1	21,4	0	0,0	0,0
		Nein	13	18,0	54,2	11	15,3	78,6	5	6,9	100,0
		k.A.	48	66,7		58	80,6		67	93,1	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Gesundheitliche Einschränkung Mutter nach 1.Geburt p=0,304 (Exakter Test nach Fisher)			Gesundheitliche Einschränkung Mutter nach 2.Geburt p=0,826 (Exakter Test nach Fisher)			Gesundheitliche Einschränkung Mutter nach 3.Geburt p=0,500 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	7	20,6	23,2	5	14,7	35,7	0	0,0	0,0
		Nein	23	67,6	76,7	9	26,5	64,3	2	5,9	100,0
		k.A.	4	11,8		20	58,8		32	94,1	
SV	21	Ja	2	9,5	11,1	1	4,8	16,7	1	4,8	100,0
		Nein	16	76,2	88,9	5	23,8	83,3	0	0,0	0,0
		k.A.	3	14,3		15	71,4		20	95,2	
SW	17	Ja	5	29,4	33,3	1	5,9	25,0	0	0,0	0,0
		Nein	10	58,8	66,7	3	17,6	75,0	1	5,9	100,0
		k.A.	2	11,8		13	76,5		16	94,1	
Gesamt	72	Ja	14	19,4	22,2	7	9,7	29,2	1	1,4	25,0
		Nein	49	68,1	77,8	17	23,6	70,8	3	4,2	75,0
		k.A.	9	12,5		48	66,7		68	94,4	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Fortbestehender Kinderwunsch nach Schwangerschaftserfahrung			Ausbleiben Kinderwunsch wegen AGS-Diagnose		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	12	35,3	41,4	5	14,7	29,4
		Nein	17	50,0	58,6	12	35,3	70,6
		k.A.	5	14,7		17	50,0	
SV	21	Ja	6	28,6	31,6	1	4,8	8,3
		Nein	13	61,9	68,4	11	52,4	91,7
		k.A.	2	9,5		9	42,9	
SW	17	Ja	6	35,3	40,0	2	11,8	22,2
		Nein	9	52,9	60,0	7	41,1	77,8
		k.A.	2	11,8		8	47,1	
Gesamt	72	Ja	24	33,3	38,1	8	11,1	21,1
		Nein	39	54,2	61,9	30	41,7	78,9
		k.A.	9	12,5		34	47,2	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Gesundheitliche Einschränkung 1.Kind nach Geburt p=0,223 (Exakter Test nach Fisher)			Gesundheitliche Einschränkung 2.Kind nach Geburt p=0,252 (Exakter Test nach Fisher)			Gesundheitliche Einschränkung 3.Kind nach Geburt p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Ja	12	35,3	38,7	2	5,9	11,8	1	2,9	33,3
		Nein	19	55,9	61,3	15	44,1	88,2	2	5,9	66,7
		k.A.	3	8,8		17	50,0		31	91,2	
SV	21	Ja	4	19,0	20,0	3	14,3	42,9	0	0,0	0,0
		Nein	16	76,2	80,0	4	19,0	57,1	1	4,8	100,0
		k.A.	1	4,8		14	66,7		20	95,2	
SW	17	Ja	3	17,6	18,8	1	5,9	20,0	0	0,0	0,0
		Nein	13	76,5	81,3	4	23,5	80,0	2	11,8	100,0
		k.A.	1	5,9		12	70,6		15	88,2	
Gesamt	72	Ja	19	26,4	28,4	6	8,3	20,7	1	1,4	16,7
		Nein	48	66,7	71,6	23	32,0	79,3	5	6,9	83,3
		k.A.	5	6,9		43	59,7		66	91,7	

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	Entwicklung 1. Kindes			Entwicklung 2. Kindes			Entwicklung 3. Kindes		
			subjektiv#			subjektiv#			subjektiv#		
			p=0,355 (Exakter Test nach Fisher)			p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)			kein p-Wert		
n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %			
NC	34	Normal	29	85,3	90,6	15	44,1	88,2	3	8,8	100,0
		Retardiert	3	9,4	9,4	2	5,9	11,8	0	0,0	0,0
		k.A.	2	5,9		17	50,0		31	91,2	
SV	21	Normal	21	100,0	100,0	6	28,6	85,7	1	4,8	100,0
		Retardiert	0	0,0	0,0	1	4,8	14,3	0	0,0	0,0
		k.A.	0	0,0		14	66,7		20	95,2	
SW	17	Normal	16	94,1	94,1	7	41,2	100,0	2	11,8	100,0
		Retardiert	1	5,9	5,9	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	0	0,0		10	58,8		15	88,2	
Gesamt	72	Normal	66	91,6	94,3	28	38,9	90,3	6	8,3	100,0
		Retardiert	4	5,6	5,7	3	4,2	9,7	0	0,0	0,0
		k.A.	2	2,8		41	56,9		66	91,7	

subjektive Einschätzung der Mutter

Phäno- typ der Mütter	Anzahl (N) der Mütter	Antwort	APGAR 1.Kind nach 5min p=0,268 (Exakter Test nach Fisher)			APGAR 2.Kind nach 5min kein p-Wert			APGAR 3.Kind nach 5min p=1,000 (Exakter Test nach Fisher)		
			n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %
NC	34	Normal	20	58,8	100,0	12	35,3	100,0	2	5,9	66,7
		Leicht eingesch.	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	33,3	33,3
		Stark eingesch.	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	14	41,2		22	64,7		31	91,2	
SV	21	Normal	11	52,4	91,7	6	28,6	100,0	1	4,8	100,0
		Leicht eingesch.	1	4,8	8,3	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Stark eingesch.	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	9	42,9		15	71,4		20	95,2	
SW	17	Normal	9	52,9	90,0	3	17,6	100,0	0	0,0	0,0
		Leicht eingesch.	1	5,9	10,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		Stark eingesch.	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	7	41,2		14	82,4		17	100,0	
Gesamt	72	Normal	40	55,6	95,2	21	29,2	100,0	3	4,2	75,0
		Leicht eingesch.	2	2,7	4,8	0	0,0	0,0	1	1,4	25,0
		Stark eingesch.	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
		k.A.	30	41,7		51	70,8		68	94,4	

Anhang 2: Verwendete Fragebögen

Fragebogen F1

Fragebogen zur Studie:

Analyse von AGS-assoziierten Einflussfaktoren auf den Schwangerschaftsverlauf

Sehr geehrte Patientin,

wir bedanken uns bei Ihnen für die Teilnahme an der Studie und bitten Sie, folgende Fragen zu Ihrer Person, dem Schwangerschaftsverlauf und zu Ihrem Kind/ Ihren Kindern zu beantworten. Bevor Sie dies tun, lesen Sie bitte unseren Datenschutzpassus sorgfältig durch.

Wichtiger Hinweis:

Bitte kopieren Sie die Seite „Gravidogramm“ aus ihrem Mutterpass und geben Sie die Kopie mit dem ausgefüllten Fragebogen ab!

Angaben zu Ihrer Person:

Name:

Alter: _____ Jahre

Gewicht: _____ kg

Größe: _____ cm

Wie alt waren Sie bei Ihrer AGS-Diagnose? _____ Jahre

Kennen Sie Ihre Genmutation (bitte angeben)? _____

Haben/hatten Sie krankheitsbedingte Veränderungen der äußeren Geschlechtsorgane? (z.B. vergrößerte Klitoris, verkleinerte Schamlippen?)

ja nein

Ist Ihnen ihr (damaliges) Praderstadium bekannt?

Prader I Prader II Prader III Prader IV Prader V

Wurden Veränderungen der äußeren Geschlechtsorgane operativ korrigiert?

ja nein

Wenn ja, wie viele Operationen hatten Sie in diesem Rahmen? _____ OPs

Und wie alt waren Sie bei der/n OP(s)? _____

Leiden Sie an übermäßigem männlich erscheinendem Haarwuchs/ Hirsutismus?

ja nein

Leiden Sie an Akne?

ja nein

Wie alt waren Sie bei Ihrer ersten Regelblutung? _____ Jahre

Ist ihr Zyklus seitdem regelmäßig?

ja nein

Wie lange dauert im Durchschnitt eine Regelblutung? _____ Tage

Wie viele Tage vergehen im Durchschnitt zwischen zwei Regelblutungen? _____ Tage

Haben Sie Schmerzen bei Ihrer Regelblutung?

ja nein

Wenn ja, wie stark sind diese Schmerzen? (1=nicht schlimm, 10=kaum zu ertragen)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nehmen Sie die Pille oder haben Sie sie je genommen

ja nein

Wenn ja:

Name der Pille	Von (Jahr)	Bis (Jahr)	Gab es längere Unterbrechungen? (Monate oder Jahre)

Haben Sie andere Erkrankungen?

ja nein

Wenn ja, welche?

Haben Sie vor der Schwangerschaft regelmäßig Kortisol-Ersatzmedikamente eingenommen?

ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, mittags, abends**)?

Haben Sie vor der Schwangerschaft regelmäßig Mineralokortikoide (z.B. AstoninH) eingenommen?

O ja O nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, abends**)?

Angaben zur Schwangerschaft und zur Geburt:

Wie oft sind Sie schon schwanger gewesen? _____ mal

Wie viele Kinder haben Sie schon zur Welt gebracht? _____

Haben Sie schon mal eine Fehlgeburt erlitten?

O ja, _____ mal O nein

Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche? _____ Woche

Hatten Sie schon einen Schwangerschaftsabbruch?

O ja, _____ mal O nein

Wenn ja, aus welchem Grund wurde die Schwangerschaft abgebrochen?

Wie alt waren Sie bei Ihrer Schwangerschaft/ Ihren Schwangerschaften?

1. Schwangerschaft: _____ Jahre

2. Schwangerschaft: _____ Jahre

3. Schwangerschaft: _____ Jahre

Weitere: _____

Wie viel Zeit verging zwischen dem aktiven Wunsch schwanger zu werden (z.B. bewusster Verzicht auf Verhütungsmittel) und der Schwangerschaft?

1. Schwangerschaft: _____ Monate _____ Wochen

2. Schwangerschaft: _____ Monate _____ Wochen

3. Schwangerschaft: _____ Monate _____ Wochen

Weitere: _____

Wie sind Sie schwanger geworden?

- | | | |
|---------------------|--|--|
| 1. Schwangerschaft: | <input type="radio"/> auf natürlichem Wege | <input type="radio"/> in vitro Fertilisation |
| 2. Schwangerschaft: | <input type="radio"/> auf natürlichem Wege | <input type="radio"/> in vitro Fertilisation |
| 3. Schwangerschaft: | <input type="radio"/> auf natürlichem Wege | <input type="radio"/> in vitro Fertilisation |

Weitere: _____

Haben Sie fruchtbarkeitssteigernde Medikamente eingenommen, um schwanger zu werden?

- | | | |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1. Schwangerschaft: | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|

Wenn ja, welche? _____

- | | | |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| 2. Schwangerschaft: | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|

Wenn ja, welche? _____

- | | | |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| 3. Schwangerschaft: | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|

Wenn ja, welche? _____

Haben Sie eine Form der Pränataldiagnostik in Anspruch genommen?

ja nein

Wenn ja, welche?

Gab es Auffälligkeiten während der 1. Schwangerschaft (z.B. Schwangerschaftsdiabetes)?

ja, im ersten Trimenon ja, im zweiten Trimenon ja, im dritten Trimenon nein

Wenn ja, welche?

Gab es Auffälligkeiten während der 2. Schwangerschaft (z.B. Schwangerschaftsdiabetes)?

ja, im ersten Trimenon ja, im zweiten Trimenon ja, im dritten Trimenon nein

Wenn ja, welche?

Gab es Komplikationen während der Geburt?

1. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche?

2. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche?

3. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche?

Hatten Sie nach der Geburt gesundheitliche oder psychische Probleme?

1. Geburt: ja nein

2. Geburt: ja nein

3. Geburt: ja nein

Weitere: _____

Wenn ja, welche?

Haben Sie während der Schwangerschaft Kortisol-Ersatzmedikamente eingenommen?

1. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, mittags, abends**)?

2. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, mittags, abends**)?

3. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, mittags, abends**)?

Haben Sie während der Schwangerschaft Mineralokortikoide (z.B. AstoninH) eingenommen?

1. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, abends**)?

2. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, abends**)?

3. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben: morgens, abends**)?

Weitere:

Musste die Medikation während der Schwangerschaft geändert/ angepasst werden?

1. Schwangerschaft: ja nein

2. Schwangerschaft: ja nein

3. Schwangerschaft: ja nein

Wenn ja, inwiefern (**bitte Dosisänderung angeben**) und warum?

Haben Sie während Ihrer Schwangerschaft andere Medikamente eingenommen?

ja nein

Wenn ja, welche (**bitte mit Dosierung angeben**)?

Erhielten Sie bei der Geburt eine Stressdosis?

- | | | |
|------------|--------------------------|----------------------------|
| 1. Geburt: | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 2. Geburt: | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 3. Geburt: | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |

Wenn ja, erinnern Sie sich an Präparat und Dosierung?

Angaben zu Ihrem ersten Kind:

Wie groß war Ihr Kind bei Geburt? _____ cm

Wie schwer war Ihr Kind bei Geburt? _____ g

Welchen APGAR-Score hatte Ihr Kind/ hatten Ihre Kinder bei Geburt (siehe Mutterpass)?

Hatte Ihr Kind nach der Geburt gesundheitliche Probleme?

ja nein

Wenn ja, welche?

Haben Sie das Gefühl, dass sich Ihr Kind normal entwickelt?

ja nein

Wenn nein, warum nicht? Welche Auffälligkeiten konnten Sie erkennen?

Haben Sie noch einen Kinderwunsch?

ja nein

Wenn nicht, hängt das mit ihrer AGS-Diagnose zusammen?

ja nein

Angaben zu Ihrem zweiten Kind:

Wie groß war Ihr Kind bei Geburt? _____ cm

Wie schwer war Ihr Kind bei Geburt? _____ g

Welchen APGAR-Score hatte Ihr Kind/ hatten Ihre Kinder bei Geburt (siehe Mutterpass)?

Hatte Ihr Kind nach der Geburt gesundheitliche Probleme?

ja nein

Wenn ja, welche?

Haben Sie das Gefühl, dass sich Ihr Kind normal entwickelt?

ja nein

Wenn nein, warum nicht? Welche Auffälligkeiten konnten Sie erkennen?

Haben Sie noch einen Kinderwunsch?

ja nein

Wenn nicht, hängt das mit ihrer AGS-Diagnose zusammen?

ja nein

Angaben zu Ihrem dritten Kind:

Wie groß war Ihr Kind bei Geburt? _____ cm

Wie schwer war Ihr Kind bei Geburt? _____ g

Welchen APGAR-Score hatte Ihr Kind/ hatten Ihre Kinder bei Geburt (siehe Mutterpass)?

Hatte Ihr Kind nach der Geburt gesundheitliche Probleme?

ja nein

Wenn ja, welche?

Haben Sie das Gefühl, dass sich Ihr Kind normal entwickelt?

ja nein

Wenn nein, warum nicht? Welche Auffälligkeiten konnten Sie erkennen?

Haben Sie noch einen Kinderwunsch?

ja nein

Wenn nicht, hängt das mit ihrer AGS-Diagnose zusammen?

ja nein

Ergänzungen Ihrerseits (optional):

Vielen Dank für Ihren Beitrag!

Fragebogen F2

Factors Influencing the Pregnancy Outcomes in patients with CAH

* obligatory

1. Patient-ID/ your institution? *
2. Phenotype of the patient? (NC/SV/SW)
3. Genotype (1.allele)?
4. Genotype (2.allele)?
5. Virilization of outer genitalia? * (yes/no/unknown)
6. Prader stage of the patient? (stage 0-5)
7. Surgical intervention of outer genitalia? * (yes/no/unknown)
8. Number of surgical interventions of outer genitalia?
9. Age at the FIRST surgical intervention of outer genitalia (years)?
10. Age at the SECOND intervention of outer genitalia (years)?
11. Hirsutism? (yes/no/unknown)
12. Acne? (yes/no/unknown)
13. Age at menarche (years)?
14. Regular cycle BEFORE the first conception? (yes/no/unknown)
15. Duration of menstrual bleeding (days)?
16. Time between menstrual bleedings (days)?
17. Menstrual pain (scale from 1=no pain to 10=maximal pain)?
18. Intake of an oral contraceptive BEFORE the pregnancy? *(yes/no/unknown)
19. What oral contraceptive was used (name)?
20. Duration of contraceptive intake (years)?
21. Number of life births?
22. Time (months) between the active wish to get pregnant and the actual event at the FIRST pregnancy?
23. Mode of conception at the FIRST pregnancy? * (natural/assisted/unknown)
24. Intake of fertility enhancing medication at the FIRST pregnancy? * (yes/no/unknown)
25. Which fertility enhancing medication was used at the FIRST pregnancy (name)?
26. Did in vitro fertilization take place at the FRIST pregnancy? (yes/no/unknown)

27. Prenatal diagnosis at the FIRST pregnancy? * (yes/no/unknown)
28. What prenatal diagnosis took place at the FIRST pregnancy? (chorionic villi biopsy/amniocentesis/other/unknown)
29. Were any auxiliary devices needed DURING the delivery of the FIRST child if the mode of delivery was vaginal? * (yes/no/unknown)
30. What auxiliary devices were needed DURING the delivery of the FIRST child? (Vacuum extraction/forceps/episiotomy/unknown)
31. Were there any complications DURING the FIRST pregnancy? * (1st trimester/ 2nd trimester/ 3rd trimester/ no/ unknown)
32. What complications were there DURING the FIRST pregnancy?
33. Was there any other medication DURING the FIRST pregnancy? * (yes/no/unknown)
34. What other medication was there DURING the FIRST pregnancy (name and dose)?
35. Were there any complications DURING the delivery of the FIRST child? * (yes/no/unknown)
36. What complications were there DURING the delivery of the FIRST child?
37. Was a stress dose applied DURING the delivery of the FIRST child? * (yes/no/unknown)
38. What glucocorticoid supplement was used for the stress dosing (hydrocortisone, prednisolone, prednisone, dexamethasone) DURING the FIRST delivery?
39. What dose was applied as stress dosing at the FIRST delivery (mg)?
40. Development of the FIRST child? (normal/ retarded/ unknown)
41. Did the patient have the wish to have more children AFTER the FIRST delivery? * (yes/no/unknown)
42. If the patient had no wish to have more children after the FIRST one, was it associated with her CAH diagnosis? (yes/no/unknown)

2nd Pregnancy

43. PLEASE ONLY ANSWER THE FOLLOWING QUESTIONS, IF THE PATIENT HAD MORE THAN ONE PREGNANCY *

44. Time (months) between the active wish to get pregnant and the actual event at the SECOND pregnancy?
45. Mode of conception at the SECOND pregnancy? * (natural/ assisted/ unknown)
46. Intake of fertility enhancing medication at the SECOND pregnancy? * (yes/no/unknown)
47. Which fertility enhancing medication was used at the SECOND pregnancy (name)?
48. Did in vitro fertilization take place at the SECOND pregnancy? (yes/no/unknown)
49. Prenatal diagnosis at the SECOND pregnancy? * (yes/no/unknown)
50. What prenatal diagnosis took place at the SECOND pregnancy? (chorionic villi biopsy/ amniocentesis/ other/ unknown)
51. Were any auxiliary devices needed DURING the delivery of the SECOND child if the mode of delivery was vaginal? * (yes/no/unknown)
52. What auxiliary devices were needed DURING the delivery of the SECOND child? (Vacuum extraction/forceps/episiotomy/unknown)
53. Were there any complications DURING the SECOND pregnancy? * (1st trimester/ 2nd trimester/ 3rd trimester/ no/ unknown)
54. What complications were there DURING the SECOND pregnancy?
55. Were there any complications DURING the delivery of the SECOND child? * (yes/no/unknown)
56. What complication were there DURING the SECOND delivery?
57. Was there any other medication DURING the SOCOND pregnancy? * (yes/no/unknown)
58. What other medication was there DURING the SECOND pregnancy (name and dose)?
59. Was a stress dose applied DURING the delivery of the SECOND child? * (yes/no/unknown)
60. What glucocorticoid supplement was used for the stress dosing (hydrocortisone, prednisolone, prednisone, dexamethasone) DURING the SECOND delivery?
61. What dose was applied as the stress dosing at the SECOND delivery (mg)?
62. Development of the SECOND child? (normal/retarded/unknown)
63. Did the patient have the wish to have more children AFTER the SECOND delivery? * (yes/no/unknown)
64. If the patient did not have the wish to have more children after the SECOND one, was it associated with her CAH diagnosis? (yes/no/unknown)

3rd pregnancy

65. PLEASE ONLY ANSWER THE FOLLOWING QUESTIONS IF THE PATIENT HAD MORE THAN TWO PREGNANCIES *
66. Time (months) between the active wish to get pregnant and the actual event at the THIRD pregnancy?
67. Mode of conception at the THIRD pregnancy? * (natural/ assisted/ unknown)
68. Intake of fertility enhancing medication at the THIRD pregnancy? * (yes/no/unknown)
69. Which fertility enhancing medication was used at the THIRD pregnancy (name)?
70. Did in vitro fertilization take place at the THIRD pregnancy? (yes/no/unknown)
71. Prenatal diagnosis at the THIRD pregnancy? *
(yes/no/unknown)
72. What prenatal diagnosis took place at the THIRD pregnancy? (chorionic villi biopsy/ amniocentesis/ other/ unknown)
73. Were any auxiliary devices needed DURING the delivery of the THIRD child if the mode of delivery was vaginal? * (yes/no/unknown)
74. What auxiliary devices were needed DURING the delivery of the THIRD child?
(Vacuum extraction/forceps/episiotomy/unknown)
75. Were there any complications DURING the THIRD pregnancy? * (1st trimester/ 2nd trimester/ 3rd trimester/ no/ unknown)
76. What complications were there DURING the THIRD pregnancy?
77. Were there any complications DURING the delivery of the THIRD child? *
(yes/no/unknown)
78. What complication were there DURING the THIRD delivery?
79. Was there any other medication DURING the THIRD pregnancy? * (yes/no/unknown)
80. What other medication was there DURING the THIRD pregnancy (name and dose)?
81. Was a stress dose applied DURING the delivery of the THIRD child? * (yes/no/unknown)
82. What glucocorticoid supplement was used for the stress dosing
(hydrocortisone, prednisolone, prednisone, dexamethasone) DURING the THIRD delivery?
83. What dose was applied as the stress dosing at the THIRD delivery (mg)?
84. Development of the THIRD child? (normal/retarded/unknown)
85. Did the patient have the wish to have more children AFTER the THIRD delivery? * (yes/no/unknown)

86. If the patient did not have the wish to have more children after the THIRD one, was it associated with her CAH diagnosis? (yes/no/unknown)

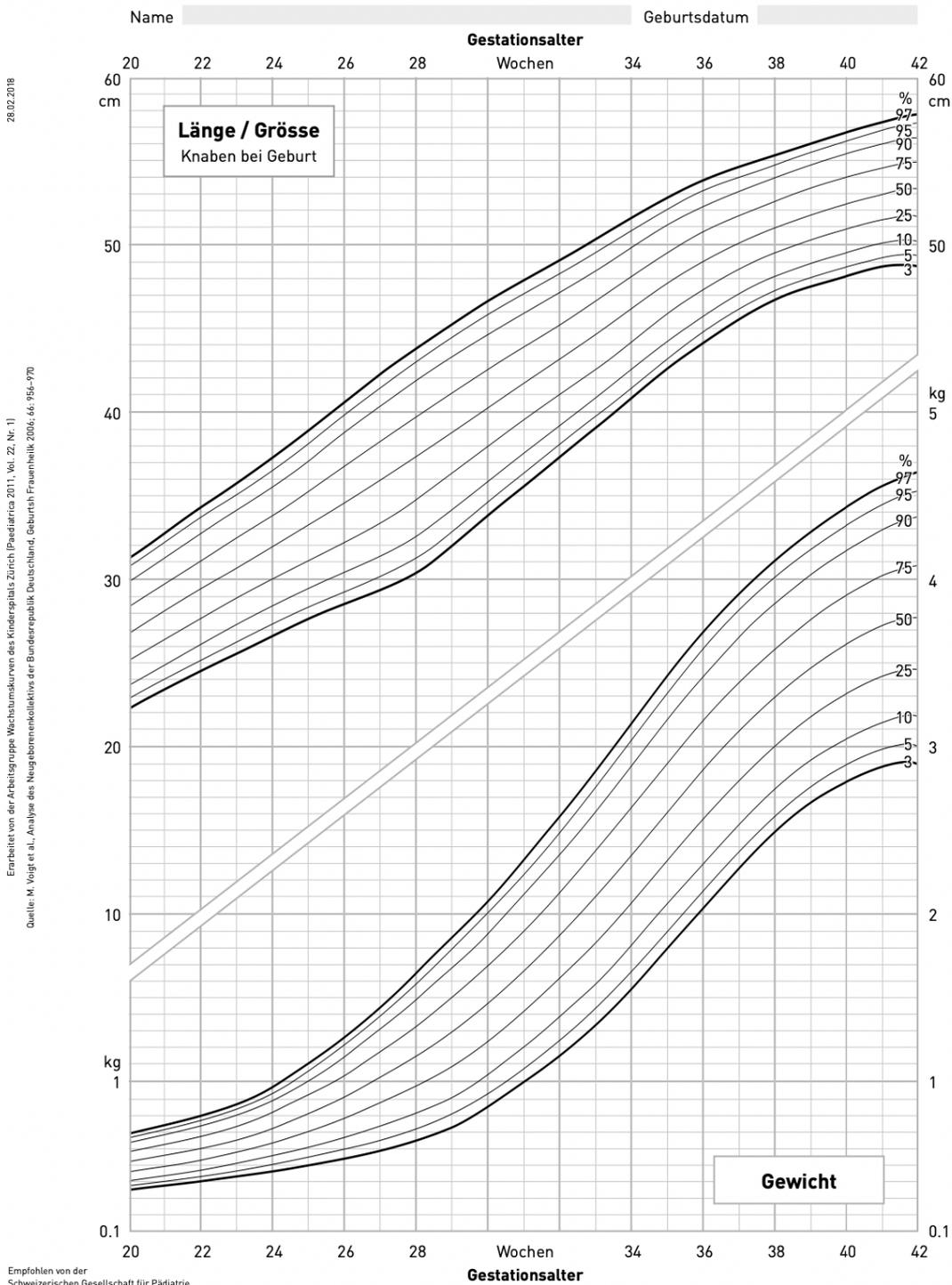
Dieser Inhalt wurde von Microsoft weder erstellt noch gebilligt. Die von Ihnen übermittelten Daten werden an den Formulareigentümer gesendet.

2/10/2022

 Microsoft Forms

Anhang 3: Verwendete Wachstumskurven

Aus Voigt et al.(91)



28.02.2018

Erbereit von der Arbeitsgruppe Wachstumskurven des Kinderospitals Zürich (Paediatrics 2011, Vol. 22, Nr. 1)
 Quelle: M. Voigt et al., Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland, Geburtsh Frauenheilk 2006; 66: 956-970

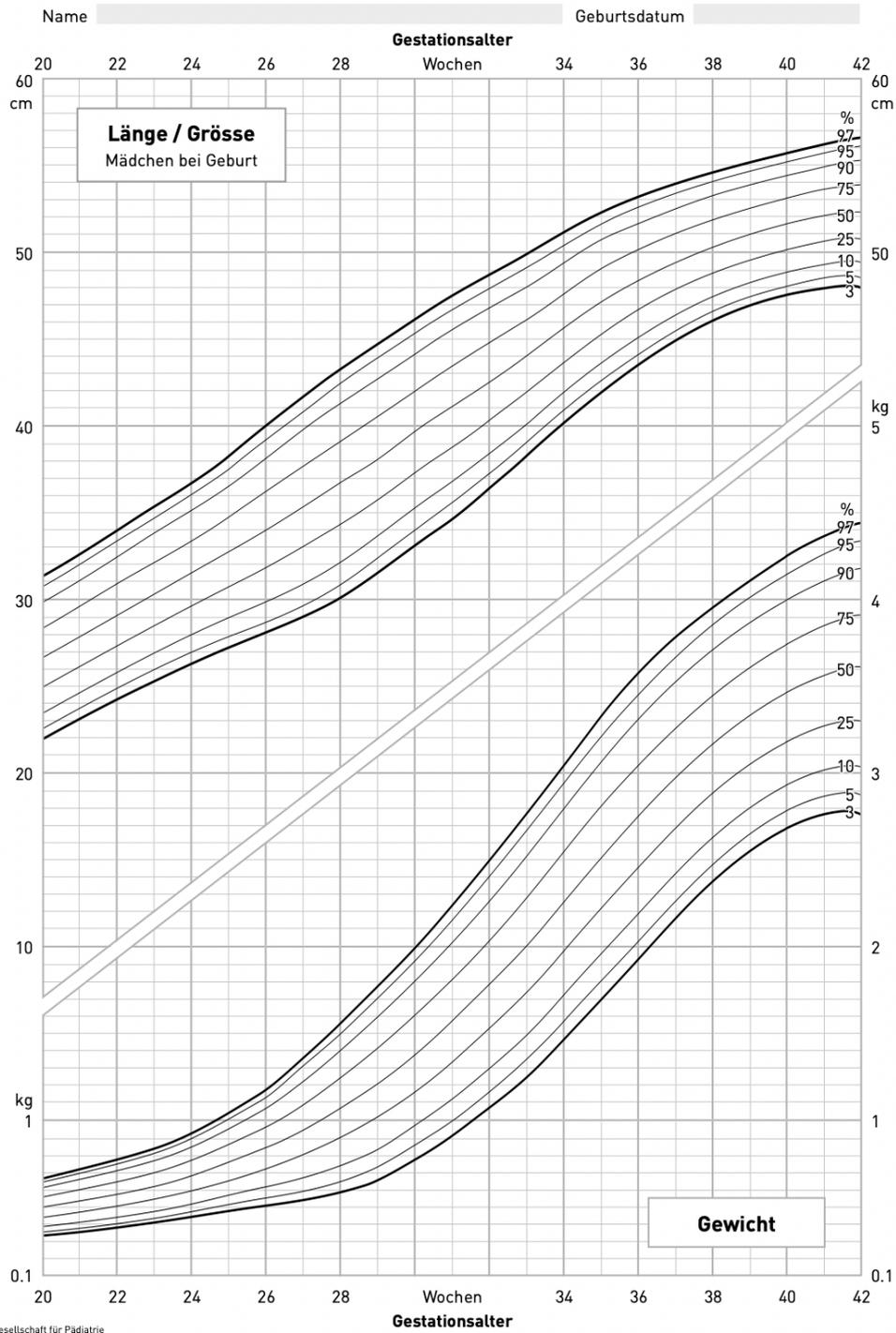
Empfohlen von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie



Diese Perzentilenkurven gelten für die Einteilung bei Geburt und sind nicht als Referenz für das postnatale Wachstum geeignet.

28.02.2018

Erarbeitet von der Arbeitsgruppe Wachstumskurven des Kinderspietals Zürich (Paediatrica 2011, Vol. 22, Nr. 1)
Quelle: M. Voigt et al., Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland, Geburtsst. Frauenheilk. 2006; 66: 956-970



Empfohlen von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie

Diese Perzentilenkurven gelten für die Einteilung bei Geburt und sind nicht als Referenz für das postnatale Wachstum geeignet.

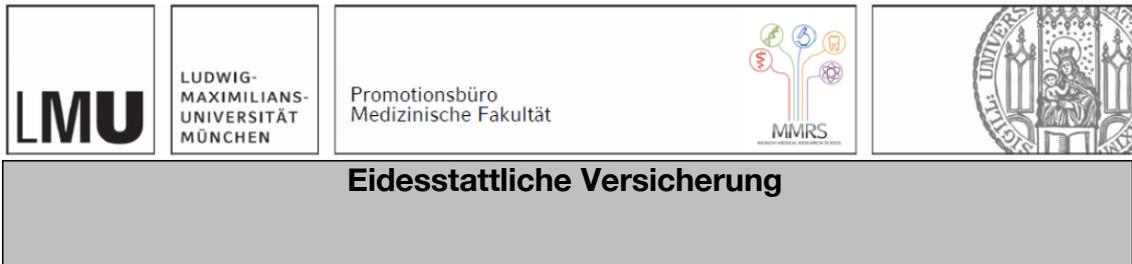
Danksagung

Ich danke allen Frauen, die sich dazu bereit erklärten, an der Studie „Schwangerschaft bei Patientinnen mit Adrenogenitalem Syndrom“ teilzunehmen, für ihr Vertrauen und ihre Motivation, anderen Betroffenen durch ihr Engagement zu helfen.

Des Weiteren bin ich der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, der Fakultät Humanmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München und meiner Bertreuerinnenkommission Prof. Dr. Nicole Reisch, Prof. Dr. Marily Theodoropoulou und Prof. Dr. Angela Hübner zu Dank verpflichtet, da sie es mir ermöglichten, die Forschung zu dieser Arbeit durchzuführen. Ich bedanke mich bei dem gesamten Team der AG Reisch für die tolle Zusammenarbeit und die Unterstützung.

Meine besondere Anerkennung gebührt Matthias J. N. Seifert, der mir stets besonnen zur Seite stand und durch den meine Doktorarbeit nicht nur eine fachliche Bereicherung war, sondern mich auch persönlich wachsen ließ. Es ist ein besonderes Gefühl, zu wissen, immer Unterstützung und Rückhalt zu haben und dafür möchte ich besonders meiner Familie und meinen engen Freunden von Herzen danken.

Affidavit



Minea, Clara Eileen

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Schwangerschaft bei Patientinnen mit Adrenogenitalem Syndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Freiburg, 08.06.2024

Clara Eileen Minea

