

Diplomarbeit

**Kardiovaskuläre Reaktionsdynamik bei Frauen nach
Gestationsdiabetes**

eingereicht von

Daniel Varga

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum

Lehrstuhl für Physiologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Helmut Lackner

Prim. Priv.-Doz. Dr. Manfred Mörtl

Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer. nat. Karin Schmid-Zalaudek

Graz, am 05.07.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.07.2019

Daniel Varga e. h.

Danksagung

Mein Dank gilt vor allem Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Helmut Lackner, Prim. Priv.-Doz. Dr. Manfred Mörtl und Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer. nat. Karin Schmid-Zalaudek für die ausgezeichnete Betreuung und die Geduld und Bereitschaft, mir alle meine Fragen ausführlich zu beantworten.

Außerdem danke ich allen Frauen, die sich als Probandinnen die Zeit genommen und sich die Mühe gemacht haben, während den anstrengenden ersten Monaten ihrer neuen Lebensphase an diesem Projekt teilzunehmen.

Abschließend bedanke ich mich für die Unterstützung meiner Freunde und meiner Familie, die mir jederzeit mit Ratschlägen, Aufmunterung und tatkräftiger Unterstützung zur Seite stehen.

Zusammenfassung

Gestationsdiabetes mellitus gehört zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen in Europa, mit stetig steigender Prävalenz in den letzten Jahren. Abgesehen von den möglichen negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft deuten zahlreiche Studien auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der betroffenen Mütter im weiteren Leben hin. Basierend auf diesen Erkenntnissen untersucht die vorliegende Diplomarbeit die kardiovaskuläre Reaktivität von Frauen mit einem Gestationsdiabetes, Frauen mit einer Präeklampsie und Frauen ohne Schwangerschaftskomplikationen 16 Wochen nach der Entbindung, um mögliche Beeinträchtigungen des kardiovaskulären Systems, wie sie schon für Frauen mit Präeklampsie beschrieben wurden, darzustellen.

Die Daten wurden im Rahmen des Projektes „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“ (OeNB, Jubiläumsfond, Projektnummer 16426) gesammelt. Insgesamt wurden 78 Frauen in der Analyse inkludiert, 30 mit einer komplikationslosen Schwangerschaft und 48 mit einer Schwangerschaftskomplikation. Von diesen 48 Probandinnen mit einer Schwangerschaftskomplikation hatten 24 Frauen eine Präeklampsie und 24 Frauen einen Gestationsdiabetes. Die Gestationsdiabetespatientinnen wurden weiter unterteilt in eine Gruppe mit niedrigem Body-Mass-Index ($n=9$) und eine Gruppe mit hohem Body-Mass-Index ($n=15$). Die Messungen erfolgten 16 Wochen nach der Entbindung und beinhalteten eine Elektrokardiographie sowie eine kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung. Um eine milde Stresssituation zu generieren, wurden die Probandinnen gebeten, eine kognitive Aufgabe zu lösen. Die Gruppenunterschiede in der Veränderung der kardiovaskulären Parameter als Reaktion auf den Stressreiz wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet.

Die Gruppe der Frauen mit einer Schwangerschaftskomplikation zeigte einen verzögerten Anstieg der diastolischen Blutdruckwerte in der Antizipationsphase vor der kognitiven Tätigkeit. Zusätzlich hatten alle Gruppen signifikant erhöhte kardiovaskuläre Parameter in der zweiten Ruhephase im Anschluss an die kognitive Aufgabe, verglichen mit der ersten Ruhephase davor. Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Reaktion während der Anfangsphase der Stresssituation war auffallend, dass die Herzrate der Frauen ohne Schwangerschaftskomplikationen im Vergleich zu den Frauen mit einer Schwangerschaftskomplikation signifikant stärker anstieg. Bei der Unterteilung in die einzelnen Subgruppen zeigte sich, dass die Frauen mit einem Gestationsdiabetes und niedrigem Body-Mass-Index ein ähnliches Verhalten der Herzfrequenz zeigten wie die gesunden Frauen. Die Gruppe der Frauen mit Gestationsdiabetes und hohem Body-Mass-Index wies hingegen in der kardiovaskulären Reaktivität sogar noch stärkere Einschränkungen auf als die Gruppe der Frauen mit Präeklampsie.

Das bei allen Gruppen beobachtbare Persistieren des erhöhten Niveaus der kardiovaskulären Parameter in der zweiten Ruhephase deutet auf eine verzögerte Erholung hin, möglicherweise aufgrund erhöhter Stresslevel. Die bei Frauen mit einer Schwangerschaftskomplikation zusätzlich eingeschränkte kardiovaskuläre Stressreaktion ist hinweisend auf ein sympatho-vagales Ungleichgewicht, insbesondere bei den Frauen mit Präeklampsie und bei Frauen mit Gestationsdiabetes in Kombination mit einem erhöhten Body-Mass-Index. Schwangerschaftskomplikationen wie ein Gestationsdiabetes könnten daher eine Gelegenheit bieten, Frauen zu identifizieren, die gefährdet sind, einen Teufelskreis aus sympatho-vagalem Ungleichgewicht und mikrovaskulären Schäden zu entwickeln.

Abstract

Gestational diabetes mellitus is one of the most common pregnancy disorders in Europe, with an increasing prevalence in recent years. In addition to the many possible immediate risks for adverse outcomes during the pregnancy itself, studies suggest an increased cardiovascular risk in the future lives of women who have been diagnosed with gestational diabetes. The aim of this thesis is to compare the cardiovascular reactivity of women with gestational diabetes, women with preeclampsia and women without pregnancy complications 16 weeks after delivery, in order to analyze a possible impaired cardiovascular response, as shown in a recent study for women with preeclampsia.

The data was collected within the framework of the project “Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?” (OeNB, anniversary fund, project number 16426). 78 women were included in the analysis, 48 of them with pregnancy complications and 30 without pregnancy complications. The group of women with pregnancy complications consisted of 24 women with preeclampsia and 24 women with gestational diabetes. The women with gestational diabetes were further subdivided into a group with a high Body-Mass-Index ($n=15$) and a group with a low Body-Mass-Index ($n=9$). The measurement was conducted 16 weeks after delivery and included an electrocardiography and the continuous non-invasive measurement of the blood pressure. The differences between the groups regarding the changes in the cardiovascular parameters as a reaction to a mild stressor in form of a cognitive task were analyzed using ANOVA.

Women with complicated pregnancies showed a delayed increase in diastolic blood pressure during the anticipation phase before the beginning of the cognitive task. All groups showed significantly elevated cardiovascular parameters when comparing the recovery phase after performing the task to the period of rest before the task. Looking at the cardiovascular reaction during the task performance itself, the increase in heart rate experienced by women without a pregnancy complication was significantly higher compared to women with a pregnancy complication. Further subdividing the groups showed that the cardiovascular reactivity of women with gestational diabetes and a low Body-Mass-Index was similar to that of women without pregnancy complications. Women with gestational diabetes and a high Body-Mass-Index, by contrast, resembled women with preeclampsia in their reactivity, showing a significantly blunted cardiovascular response.

The persistence of the elevated cardiovascular parameters after performing the cognitive task indicates a lack of recovery, probably due to elevated stress levels leading to a prolonged reaction to a stressor. The additionally blunted cardiovascular response during the performance of the cognitive task shown by women with a pregnancy complication suggests an impaired sympatho-vagal balance, particularly in women with preeclampsia and women with gestational diabetes in combination with a high Body-Mass-Index. In conclusion, a pregnancy disorder like gestational diabetes might offer the opportunity to identify women at risk of developing a vicious cycle of a sympatho-vagal imbalance and microvascular impairments.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
Formelverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Physiologie der Blutzuckerregulation.....	2
1.1.1 Insulin.....	2
1.1.2 Referenzwerte und Diagnostik	5
1.2 Gestationsdiabetes	7
1.2.1 Diagnostik und Risikofaktoren.....	8
1.2.2 Pathogenese	12
1.2.3 Geburtshilfliche Komplikationen	15
1.2.4 Langzeitfolgen.....	19
1.3 Kardiovaskuläre Reaktionsdynamik	25
1.3.1 Regulationsmechanismen	26
1.3.2 Herzfrequenzvariabilität	28
1.4 Fragestellungen und Hypothesen.....	33
2 Material und Methoden	36
2.1 Probandinnenkollektiv	36
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	37
2.1.1.1 Generelle Kriterien.....	37
2.1.1.2 Gruppenspezifische Einschlusskriterien	38
2.2 Datenerhebung	39
2.2.1 Kardiovaskuläre Parameter.....	40
2.2.2 Psychologische Parameter	41
2.2.3 Messablauf.....	43
2.2.4 Datenauswertung und statistische Analyse	45
3 Ergebnisse.....	46
3.1 Beschreibung der Stichprobe	46
3.2 Verhalten der kardiovaskulären Parameter im Verlauf der Messung.....	49
3.2.1 Gesund vs. Schwangerschaftskomplikation	49
3.2.1.1 Herzfrequenz	49

3.2.1.2	Blutdruck.....	51
3.2.1.3	Herzfrequenzvariabilität.....	54
3.3	Verhalten der kardiovaskulären Parameter während des CVLT	57
3.3.1	Gesund vs. Schwangerschaftskomplikation	57
3.3.1.1	Herzfrequenz	57
3.3.1.2	Blutdruck.....	59
3.3.2	Gesund vs. PE vs. GDM.....	61
3.3.2.1	Herzfrequenz	61
3.3.3	Gesund vs. PE vs. GDM vs. GDM_BMI_h vs. GDM_BMI_n.....	63
3.3.3.1	Herzfrequenz	63
3.4	Ergebnis MPT und CVLT.....	64
4	Diskussion	66
4.1	Fragestellung 1: kardiovaskuläre Reaktionsdynamik im Verlauf der Messung bei den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	66
4.2	Fragestellung 2: kardiovaskuläre Reaktionsdynamik als Reaktion auf die Stresssituation.....	68
4.2.1	Gesund vs. Schwangerschaftskomplikation	68
4.2.2	Gesund vs. PE vs. GDM und BMI als Einflussfaktor	69
5	Literaturverzeichnis	73
	Anhang	88

Glossar und Abkürzungen

ADS	Allgemeine Depressionsskala
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CVLT	California Verbal Learning Test
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
GLP	Glucagon-like peptide
GLUT	Glukosetransporter
HbA	Hämoglobin A
HMV	Herzminutenvolumen
HRV	Heart rate variability
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
IR-A	Insulinrezeptor-A
IR-B	Insulinrezeptor-B
LGA	Large for gestational age
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MPT	Mittenecker Pointing Test
NN-Intervalle	Normal-zu-normal Intervalle
oGTT	Orales Glukosetoleranztest
RCT	Randomized controlled trials
RMSSD	Quadratwurzel der durchschnittlichen quadrierten Differenzen zwischen zwei benachbarten NN-Intervallen
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
SSW	Schwangerschaftswoche
SVR	Systemisch-vaskulärer Widerstand
TPR	Totaler peripherer Widerstand

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Plasmakonzentrationen von Glukose, Glukagon und Insulin im Tagesverlauf (in Anlehnung an: Silverthorn DU. Physiologie. 4. Aufl. München: Pearson Studium; 2009. p. 1040.).....	3
Abbildung 2: Insulinbedarf in der Schwangerschaft (in Anlehnung an: Hutter S, Steldinger R, Beham A. Risikoschwangerschaft und Krankheitsbilder in der Schwangerschaft. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 536.).....	13
Abbildung 3: Messzeitpunkte.....	39
Abbildung 4: Platzierung der Elektroden bei den Messungen (Quelle: CNSystems, Graz URL< https://www.cnsystems.com/applications/diagnosis/health-checkup-prevention >, 12.10.2018).....	40
Abbildung 5: Messablauf.....	43
Abbildung 6: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der Herzfrequenz in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	50
Abbildung 7: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte des systolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	52
Abbildung 8: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	53
Abbildung 9: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der SDNN-Daten in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	56
Abbildung 10: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der RMSSD-Daten in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	56
Abbildung 11: Arithmetische Mittel der Änderungen der Herzfrequenz während des CVLT im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	58
Abbildung 12: Arithmetische Mittel der Änderungen der Herzfrequenz während der Antizipationsphase und des CVLT im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund, Präeklampsie und Gestationsdiabetes.....	62
Abbildung 13: Arithmetische Mittel der Änderungen der Herzfrequenz während der Antizipationsphase und des CVLT im Vergleich zwischen den Gruppen GE, PE, GDM_BMI_h und GDM_BMI_n.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Formen des Diabetes mellitus (in Anlehnung an: Gallwitz B, Schleicher E. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Blum HE, Müller-Wieland D, editors. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflag. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 159.).....	7
Tabelle 2: Diagnosekriterien der unterschiedlichen Diabetestypen und der prädiabetischen Störungen (in Anlehnung an: Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Frercks HJ. Stoffwechsel. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 748.; Gallwitz B, Schleicher E. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Blum HE, Müller-Wieland D, editors. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflag. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 159-76.)	10
Tabelle 3: Klassifikationskriterien des metabolischen Syndroms (Quelle: Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Frercks HJ. Stoffwechsel. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 734.).....	21
Tabelle 4: Auswahl an zeitbasierten Analysevariablen als Maß für die Herzfrequenzvariabilität (in Anlehnung an: Billman GE. Heart rate variability - A historical perspective. Front Physiol. 2011;2 NOV.; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996 Mar;17(3):354–81.)	30
Tabelle 5: Bezeichnungen der Frequenzanteile mit den dazugehörigen Frequenzspektren für die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (in Anlehnung an: Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996 Mar;17(3):360.).....	30
Tabelle 6: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der anthropometrischen Daten, der kardiovaskulären Messwerte und des ADS-Scores während der ersten Ruhephase für die Gesamtheit der Probandinnen und für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation	47
Tabelle 7: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der anthropometrischen Daten, der kardiovaskulären Messwerte und des ADS-Scores während der ersten Ruhephase für die Untergruppen PE, GDM, GDM_BMI_h und GDM_BMI_n	48
Tabelle 8: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenz in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation	50
Tabelle 9: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation	51
Tabelle 10: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen des diastolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation	53
Tabelle 11: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der SDNN-Werte und der RMSSD-Werte in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation	55
Tabelle 12: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenzänderungen während des CVLT bei den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation.....	58
Tabelle 13: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Änderungen des systolischen Blutdrucks und des diastolischen Blutdrucks während des CVLT bei den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation	60

Tabelle 14: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenzänderungen während der Antizipationsphase und des CVLT bei den Gruppen Gesund, Präeklampsie und Gestationsdiabetes	61
Tabelle 15: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenzänderungen während der Antizipationsphase und des CVLT bei den Gruppen GE, PE, GDM_BMI_h und GDM_BMI_n	64

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des mittleren arteriellen Druckes aus Herzminutenvolumen und dem systemisch-vaskulären Widerstand.....	26
Formel 2: Berechnung der Herzfrequenz aus dem R-R-Intervall	29

1 Einleitung

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und die Deutsche Diabetes Gesellschaft sprechen in ihrer S3-Leitlinie aus dem Jahr 2018 von einem Gestationsdiabetes mellitus bei einer Glukosetoleranzstörung, die erstmals während der Schwangerschaft mittels oralem Glukosetoleranztest diagnostiziert wurde und dabei nicht die Kriterien einer anderen Diabetesform erfüllt (1). Laut der Bundesauswertung Geburtshilfe wurde der Befund Gestationsdiabetes im Jahr 2017 bei 5.9 % aller Entbindungen diagnostiziert (2). Dieses Qualitätssicherungsverfahren, das seit 2001 erhoben wird, sammelt Daten zu allen Entbindungen in Deutschland, die in einem Krankenhaus durchgeführt wurden. Damit ist der Befund Gestationsdiabetes einer der häufigsten bei Schwangeren in Deutschland. Im Vergleich dazu lag der Anteil der schwangeren Frauen mit dieser Diagnose im Jahr 2001 nur bei 1 % (3), was einen deutlichen Anstieg in den darauffolgenden 16 Jahren bedeutet. Dies ist vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass die Diagnoserate eines präkonzeptionellen Diabetes im selben Zeitraum annähernd konstant blieb, von Bedeutung (1). Auch wenn aufgrund unterschiedlicher und sich ständig ändernder Diagnosekriterien ein Vergleich zwischen Ländern und auch Jahrgängen vorsichtig zu interpretieren ist, entspricht dies in etwa den in anderen europäischen Ländern und den USA erhobenen Zahlen zur Gestationsdiabetesprävalenz (4,5). Durch adäquate Behandlung sind die Risiken während der Schwangerschaft zwar deutlich reduzierbar (6), Gestationsdiabetes ist allerdings auch mit bedeutenden Langzeitfolgen für Mutter und Kind verbunden. Vor allem die, in mehreren Studien dargestellte, negative Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System ist besonders hervorzuheben (1,3,7–11).

Kardiovaskuläre Erkrankungen liegen schon seit Jahren an erster Stelle der häufigsten Todesursachen in Österreich. Obwohl der Anteil rückläufig ist, war im Jahr 2016 immer noch bei 37 % der verstorbenen Männer und bei 45 % der verstorbenen Frauen die Todesursache eine Herz-Kreislauf-Erkrankung (12). In Hinblick auf die bestehende Studienlage zum Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Gestationsdiabetes und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen im weiteren Leben, wird in der vorliegende Diplomarbeit das Krankheitsbild Gestationsdiabetes genauer betrachtet und untersucht, ob schon 16 Wochen nach der Geburt die kardiovaskuläre Reaktivität von Frauen mit Gestationsdiabetes Abweichungen aufweist, so wie das für Frauen nach einer Präeklampsie beobachtet wurde (13,14).

1.1 Physiologie der Blutzuckerregulation

Die nach einer Mahlzeit aufgenommene Glukose wird zuerst durch das Pfortadersystem zur Leber gebracht. Ungefähr 30 Prozent werden dort verstoffwechselt, zum einen Teil als sofortige Energiequelle durch aerobe Stoffwechselprozesse, zum anderen Teil als Grundlage der Lipoproteinsynthese oder zum Aufbau der Glykogenreserven. Die im Blutkreislauf verbleibenden 70 Prozent werden im Körper verteilt und dienen dort als Energiequelle. Die überschüssige Glukose wird in der Muskulatur als Glykogen gespeichert oder, da die Glykogenspeicherfähigkeiten des Körpers begrenzt sind, im Fettgewebe in Fettsäuren umgewandelt und als Triglyzeride eingelagert (15).

1.1.1 Insulin

Wie die meisten Stoffwechselprozesse wird auch die Kohlenhydratverwertung mit Hilfe von Hormonen reguliert, die entweder die Verstoffwechslung oder die Bereitstellung von Glukose katalysieren; zum Beispiel indem sie verändernd auf die Aktivität von Enzymen einwirken. Die zwei Hormone, die den Kohlenhydratstoffwechsel steuern, sind Insulin und Glukagon (15,16). Durch deren Zusammenspiel wird der Blutzuckerspiegel konstant gehalten. Das anabol wirkende Insulin ist in der absorptiven Phase dominant und unterstützt die Aufnahme der Glukose aus dem Kreislauf in die Zellen. Glukagon hingegen steigert bei Nahrungskarenz und damit einhergehend niedrigem Blutzuckerspiegel die Synthese von Glukose in der Leber aus den zuvor durch den Glukoseüberschuss gebildeten Glykogen- und Triglyzeridspeichern. Zusätzlich bewirkt es den Abbau von Proteinen, um die Aminosäuren ebenfalls zur Glukoneogenese in der Leber verwenden zu können (15).

Das Verhältnis von Insulin zu Glukagon stellt den ausschlaggebenden Faktor in diesem Steuerungsmechanismus dar und spielt eine wichtigere Rolle als die absolute Quantität der einzelnen Hormone im Blut (15). Abbildung 1 zeigt die Konzentrationen dieser beiden Hormone und der Glukose im Plasma im Zeitrahmen von 24 Stunden.

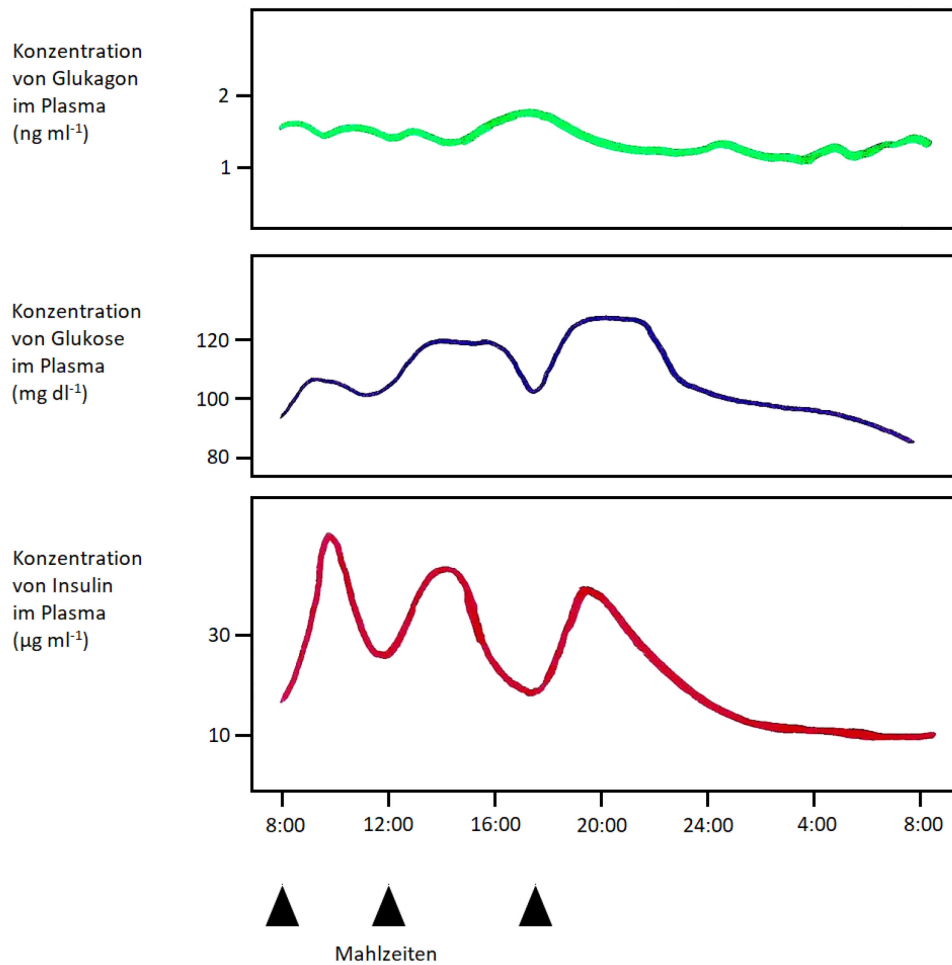


Abbildung 1: Plasmakonzentrationen von Glukose, Glukagon und Insulin im Tagesverlauf (in Anlehnung an: Silverthorn DU. Physiologie. 4. Aufl. München: Pearson Studium; 2009. p. 1040.)

Dabei ist zu sehen, dass die Glukagonsekretion über den Tag hinweg annähernd unverändert bleibt, die Insulinsekretion hingegen deutlich größeren Schwankungen unterworfen ist. Sobald der Blutzuckerspiegel zwischen den Mahlzeiten absinkt, verringert sich die Insulinausschüttung und die Wirkung von Glukagon erlangt eine größere Bedeutung. Umgekehrt steigt nach einer Mahlzeit die Insulinsekretion, dessen Wirkung auf die Organe gewinnt die Oberhand und überschattet die Effekte des Glukagons (15). Der Umstand, dass die Insulin sezernierenden beta-Zellen mit 70 % den zahlenmäßig vorherrschenden Zelltypus in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse darstellen und im Gegensatz dazu nur 20 % der Zellen Glukagon sezernierende alpha-Zellen sind (17), unterstreicht zusätzlich die Bedeutung des Insulins für die Blutzuckerregulation (16).

Insulin ist ein Peptidhormon, das bei Erhöhung des Plasmaglukosespiegels in die Blutbahn ausgeschüttet wird. Die Glukose gelangt über zwei Arten von transmembranen Transportproteinen, Glukosetransporter-1 (GLUT-1) und Glukosetransporter-3 (GLUT-3), in die beta-Zellen. Dort wird die Glukose für die Gewinnung von

Adenosintriphosphat (ATP) vollständig abgebaut. Durch ein erhöhtes Glukoseangebot bei steigendem Blutzuckerspiegel ist mehr Glukose in der Zelle zur ATP-Produktion vorhanden und die Menge an ATP nimmt proportional zum Glukosespiegel zu. Das ATP stimuliert die Insulinfreisetzung indem es einen ATP-abhängigen Kaliumkanal in der Zellmembran hemmt. Dadurch kann weniger Kalium aus der Zelle strömen, was zur Depolarisation der Zellmembran führt, wodurch spannungsabhängige Kalzium-Kanäle geöffnet werden. Der daraus resultierende Kalziumeinstrom in die Zelle initiiert die Exozytose des in sekretorischen Granula gespeicherten Insulins. Neben einer geringen basalen Insulinsekretion, die auch im nüchternen Zustand vorliegt, ist über diesen Weg die Glukose der primäre Stimulus für die Ausschüttung des Hormons (16).

Es gibt allerdings noch eine Vielzahl an zusätzlichen Einflussfaktoren, die sekretionsfördernd wirken. So führen erhöhte Amino- und Fettsäurekonzentrationen im Blut, beispielsweise nach einer Mahlzeit, ebenfalls zu einer erhöhten Insulinausschüttung. Dieselbe Wirkung haben auch Enterohormone, allen voran das „glukagonähnliche Peptid-1“, GLP-1. Durch Zellen im Jejunum und Ileum ausgeschüttet bewirken sie, dass Glukose oral aufgenommen zu einer stärkeren Reaktion führt als parenteral verabreicht. Zusätzlich verhindert das durch GLP-1 schon antizipatorisch ausgeschüttete Insulin einen plötzlichen Anstieg des Blutzuckerspiegels während einer Mahlzeit. Auch das vegetative Nervensystem hat einen Einfluss auf die beta-Zellen. Acetylcholin aus den postganglionären parasympathischen Neuronen stimuliert die Insulinausschüttung. Adrenalin und Noradrenalin hingegen wirken hemmend (15,16).

Insulin hat auf den Stoffwechsel in fast allen Gewebsarten einen Einfluss. Am stärksten ist dieser jedoch auf die Leber, die Skelettmuskeln und das Fettgewebe. Es bewirkt eine verstärkte Aufnahme von stoffwechselrelevanten Substraten in die Zelle und erhöht die Aktivität von anabol wirkenden Enzymen. Die Enzyme, die katabole Stoffwechselwege steuern, werden gleichzeitig gehemmt (18).

Die Senkung des Blutzuckerspiegels erfolgt hauptsächlich auf zwei Wegen: Erstens wird der Glukosetransport in die insulinsensitiven Zellen gesteigert. Vor allem das Fettgewebe und die Skelettmuskeln sind dabei besonders betroffen. Insulin bewirkt, dass deren GLUT-4-Transporter, die in zytoplasmatischen Vesikeln gespeichert sind, in die Zellmembran integriert werden. Dadurch kann der Blutzucker innerhalb von Minuten deutlich gesenkt werden. Zweitens werden die Enzyme der Glykolyse und der Glykogensynthese in der Leber angeregt und bewirken dadurch einen Abfall der intrazellulären Glukosekonzentration. Dies hat zur Folge, dass mehr Glukose, dem

Konzentrationsgradienten folgend, aus der Blutbahn in die Leberzellen aufgenommen wird (15).

Zusätzlich zur Senkung des Blutzuckerspiegels hat Insulin auch eine ausgeprägte anabole Wirkung. Über den Insulinrezeptor, der in zwei Splicevarianten, Insulinrezeptor-A (IR-A) und Insulinrezeptor-B (IR-B), vorliegt, werden sowohl der Metabolismus einer Zelle, als auch die mitotischen Prozesse beeinflusst (16). IR-B ist der dominierende Typ in Leber-, Muskel- und Fettgeweben und wirkt hauptsächlich auf dem metabolischen Weg, indem die Proteinsynthese erhöht, der Proteinabbau gehemmt, der Aufbau von Triglyzeriden aus überschüssiger Glukose gefördert und die Lipolyse in den Fettzellen gedrosselt wird. IR-A, das unter anderem verstärkt in Tumoren und embryonalen Geweben exprimiert wird, ist vor allem für die mitogene Wirkung von Insulin verantwortlich (16,18).

Diese wachstumsfördernde Wirkung des Insulins durch den Insulinrezeptor-A ist auch die Hauptursache für eine der häufigsten, geburtshilflich besonders bedeutenden Komplikationen bei Müttern mit Gestationsdiabetes; die fetale Makrosomie. Bei Hyperglykämie der Mutter geht entsprechend mehr Glukose aus dem mütterlichen Blut über die Plazenta in den fetalen Kreislauf über und bewirkt eine stärkere Insulinausschüttung im Fötus, was zu einem stärker ausgeprägten Wachstumsreiz führt (16). Obwohl in-vitro-Experimente keinen Hinweis auf einen plazentaren Transfer von mütterlichem Insulin zum Fötus lieferten (19), sind sich Studien uneinig darüber, ob nicht auch mütterliches Insulin, das über die Plazenta zum Fötus gelangt, eine Mitschuld an der Entstehung der fetalen Makrosomie trägt. So gibt es Studienergebnisse, die darauf hinweisen, dass durchaus ein kleiner Teil (1–5 %) des in den mütterlichen Arterien zirkulierenden Insulins über die Plazenta in die fetale Blutbahn übertreten kann (20). Dasselbe soll auch für tierisches Insulin gelten (21). Andere Studien hingegen widersprechen diesen Befunden und können weder für körpereigenes Insulin (22) noch für Insulin Lispro, einem Insulinanalogon, Plazentagängigkeit nachweisen (23).

1.1.2 Referenzwerte und Diagnostik

Der aussagekräftigste Wert bei der Diabetes-Diagnostik ist der HbA_{1c}-Wert, da er Rückschlüsse auf den Langzeitverlauf des Blutzuckerspiegels, im Zeitrahmen von ungefähr 8–12 Wochen vor einer Messung, liefert (24). Glykierung ist ein irreversibler, mehrstufiger Vorgang, bei dem ohne die Beteiligung von Enzymen über einen Zeitraum von mehreren Wochen hinweg reduzierende Zucker, wie zum Beispiel Glukose, Fruktose oder Galaktose,

mit Proteinen, Lipiden oder Nukleinsäuren reagieren (25). Während der Lebensdauer der Erythrozyten reagiert die Glukose im Blut mit dem Hämoglobin. Das adulte Hämoglobin A₁ (HbA₁) wird dadurch in das Glykohämoglobin HbA_{1c} umgewandelt. Da die Glykierung von der Konzentration der einzelnen Substrate abhängig ist, läuft die Reaktion bei einem Diabetes und damit einhergehendem erhöhten Blutzuckerspiegel verstärkt ab (25). Daher lässt ein erhöhter HbA_{1c}-Spiegel auf einen erhöhten Blutglukosespiegel in den 8–12 Wochen vor der Messung schließen (26). Neben der HbA_{1c}-Bestimmung gibt es den oralen Glukosetoleranztest (oGTT), um die Diagnose eines Diabetes mellitus mit Sicherheit stellen zu können. Durch das Zusammenspiel von Insulin und Glukagon wird beim Menschen der Plasma-Glukosespiegel stetig im Bereich von ungefähr 90 mg/dl bei Nahrungskarenz und 139 mg/dl in der postabsorptiven Phase, 2 Stunden nach einer Mahlzeit, gehalten. Insulinsekretionsstörungen bei Diabetes mellitus Typ-1 oder eine Insulinresistenz, wie sie beispielsweise bei Diabetes mellitus Typ-2 oder bei Gestationsdiabetes auftritt, verursachen eine deutliche Verzögerung der körpereigenen Reaktion auf glukosehaltige Mahlzeiten. Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) kann diese Reaktion des Körpers darstellen und ist somit primäres Diagnosemittel bei den entsprechenden Erkrankungen (15,18). Die Durchführung ist vergleichsweise aufwendig und daher oft nicht erforderlich; zum Beispiel, falls die Diagnose eines Typ-1-Diabetes schon durch die typischen Symptome in Kombination mit einem aussagekräftigen Nüchternplasmaglukosewert gestellt werden kann. Der oGTT findet hingegen bei der Diagnose eines Gestationsdiabetes oder widersprüchlichen Blutzuckerwerten seine Anwendung und bietet die Möglichkeit, auch Frühformen wie eine abnormale Nüchternglukose („impaired fasting glucose“, IFG) oder eine gestörte Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“, IGT) zu erkennen (18,27).

Die genaue Durchführung hängt von der spezifischen Fragestellung ab und variiert je nach Organisation, die die Empfehlung ausspricht, hinsichtlich der zu verabreichenden Glukosemenge, der einzuhaltenden Nüchternzeit vor der Messung und den nachfolgenden Zeitabständen bei der Bestimmung der Plasmaglukosewerte. Allerdings ist das Grundprozedere bei allen Varianten gleich: Die Patienten oder Patientinnen werden aufgefordert, eine bestimmte Anzahl von Tagen kohlenhydratreiche Kost zu konsumieren (18) und bekommen nach einer 8–16-stündigen Nahrungskarenz ein spezielles Glukosegetränk verabreicht. Dann werden die Plasmaglukosewerte über zwei oder mehr Stunden hinweg in regelmäßigen Abständen gemessen (18,28).

Die WHO empfiehlt beispielsweise für die Diagnostik bei Frauen mit Gestationsdiabetes, dass die Patientinnen nach einer 8–14-stündigen Nahrungskarenz 75g Glukose, aufgelöst in

250–300 ml Wasser, langsam trinken sollen und dass die Plasmaglukosemessung nüchtern, sowie 2 Stunden nach der Glukoseverabreichung durchgeführt werden soll (28). Davon abweichend gibt es auch Empfehlungen, den Test mit 100g Glukose durchzuführen und den Plasmaglukosewert dreimal stündlich zu messen oder bei der Messung mit 75g Glukose den Wert nach 1 Stunde ebenfalls in die Beurteilung mit einfließen zu lassen (28–30). Die in Österreich geltende Leitlinie zur Diagnose eines Gestationsdiabetes wird in Kapitel 1.2.1 genauer behandelt.

1.2 Gestationsdiabetes

Der Begriff Diabetes mellitus (DM) fasst unterschiedliche Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zusammen, deren Pathogenese zwar differiert, der Leitbefund aber bei allen gleich ist, nämlich die chronische Hyperglykämie (31). Der Ätiologie entsprechend werden die Formen des Diabetes mellitus in 4 Typen unterteilt, die in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Tabelle 1: Formen des Diabetes mellitus (in Anlehnung an: Gallwitz B, Schleicher E. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Blum HE, Müller-Wieland D, editors. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflag. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 159.)

Ätiologische Klassifikation des DM	Ätiopathogenese
Typ-1-Diabetes	Immunologisch vermittelte beta-Zelldestruktion in der Bauchspeicheldrüse
Typ-2-Diabetes	Kombination aus Insulinresistenz und sekundärer Insulinsekretionsstörung
Typ-3-Diabetes	Sekundäre Diabetesformen, beispielsweise aufgrund genetischer Defekte oder als Folge von Pankreato- und Endokrinopathien oder iatrogen verursacht
Typ-4-Diabetes (Gestationsdiabetes)	Während der Schwangerschaft diagnostizierter DM

DM=Diabetes mellitus

Bei Typ-1-Diabetes resultiert die Hyperglykämie aus einem Insulinmangel, der auf einer autoimmunbedingten Destruktion der beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse beruht (16).

Typ-2-Diabetes hingegen hat eine Insulinresistenz der Zielzellen als Ursache, bedingt einerseits durch genetische Prädisposition, aber auch zu einem großen Teil durch soziokulturelle Faktoren, wie dem Lebensstil und den Ernährungsgewohnheiten. Es kommt zu einer reflektorischen Mehrsekretion von Insulin, einer Zunahme an viszeralem Fettgewebe und in weiterer Folge zu einer metabolischen Entgleisung des Fettstoffwechsels mit gesteigerter Freisetzung von freien Fettsäuren in die Blutbahn. Falls nicht interveniert wird, führt das zu einer noch höheren Insulinresistenz und mündet in einem Teufelskreis, der nach Jahren eine vollständige Erschöpfung der Insulinsekretion zur Folge haben kann (15,16,18,31).

Typ-3-Diabetes fasst mehrere sekundäre Diabetesformen zusammen, die als Folge spezifischer Erkrankungen oder Gendefekte auftreten (31).

Da Gestationsdiabetes eigene, von den anderen Diabetesformen abweichende diagnostische Kriterien hat, wird er als Typ-4-Diabetes, eine eigene Diabetesform, klassifiziert (31).

1.2.1 Diagnostik und Risikofaktoren

Um den Gestationsdiabetes von einem schon vor der Schwangerschaft bestandenen, aber noch nicht diagnostizierten Diabetes mellitus zu unterscheiden, empfiehlt die Österreichische Diabetes Gesellschaft in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2016 alle Frauen, die die Kriterien eines manifesten Diabetes mellitus in der Frühschwangerschaft, also vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW), erfüllen, als Schwangere mit manifestem Diabetes mellitus zu klassifizieren und entsprechend zu behandeln (32). Diese Kriterien sind einerseits ein Nüchternplasmaglukosewert ≥ 126 mg/dl bei zwei unabhängigen Messungen oder, ebenfalls wiederholte Male, ein oGTT-2-Stunden-Wert ≥ 200 mg/dl. Eine Plasmaglukosemessung ≥ 200 mg/dl bei einer zufälligen Messung, ungeachtet dessen, ob nüchtern oder nicht, vor allem in Kombination mit diabetesspezifischen Symptomen wie Polydipsie oder Polyurie, deutet ebenfalls auf einen bestehenden Diabetes mellitus hin. Zuletzt kann durch einen HbA_{1c}-Wert von ≥ 6.5 % die Diagnose ebenfalls gestellt werden (18,27,32). Wenn einer oder mehrere der genannten Punkte zutreffen, kann davon ausgegangen werden, dass die Stoffwechselstörung schon unerkannt vor der Schwangerschaft bestanden hat (32). Die S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der deutschen Diabetes Gesellschaft geht sogar noch weiter und empfiehlt ungeachtet des Schwangerschaftsfortschrittes bei oben genannten Messwerten von einem „in der Schwangerschaft festgestellten Diabetes“ anstatt von

Gestationsdiabetes zu sprechen und in weiterer Folge mittels Folgeuntersuchungen als einen der anderen Diabetestypen zu klassifizieren (1). Diese Unterscheidung spielt deshalb eine Rolle, da die Maßnahmen während der Schwangerschaft und vor allem während und nach der Geburt differieren (33). Die Komplikationen, die entstehen, sind zwar bei Typ-2-Diabetes und Gestationsdiabetes weitestgehend dieselben, allerdings bei einem Typ-2-Diabetes häufiger und oft schwerer ausgeprägt als bei einem Gestationsdiabetes. Dasselbe gilt für einen Gestationsdiabetes, der sich schon in der ersten Schwangerschaftshälfte manifestiert (34). Aus diesem Grund wird die bis zuletzt vorherrschende Definition, die besagt, dass jegliche Diabetesform, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, als Gestationsdiabetes zu klassifizieren ist (31), hinterfragt und in den Leitlinien sukzessive angepasst.

Die Diagnose eines Gestationsdiabetes wird mittels eines oralen Glukosetoleranztests gestellt, da die Empfindlichkeit der HbA_{1c}-Bestimmung beim Aufdecken eines Gestationsdiabetes zu niedrig ist (33). Die Kriterien unterscheiden sich allerdings von den Werten zur Diagnose eines Diabetes mellitus außerhalb der Schwangerschaft. Die Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft spricht von einem Gestationsdiabetes, wenn bei dem 75-g-oGTT der Nüchternplasmaglukosewert 92mg/dl, der 1h-Wert 180mg/dl oder der 2h-Wert 153mg/dl erreicht oder überschreitet. Für die Einleitung der entsprechenden Therapie genügt schon die einmalige Überschreitung einer dieser Werte. Da der Gestationsdiabetes zumeist asymptomatisch verläuft und das einzige Kennzeichen oft nur eine postprandiale Hyperglykämie ist, wurde in Österreich die Durchführung eines solchen Tests verpflichtend im Mutter-Kind-Pass vorgeschrieben und sollte zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche erfolgen (32,33). In Tabelle 2 sind die Glukosespiegelgrenzwerte im venösen Plasma für die Diagnose der unterschiedlichen Diabetestypen und deren Vorstufen gegenübergestellt.

Tabelle 2: Diagnosekriterien der unterschiedlichen Diabetestypen und der prädiabetischen Störungen (in Anlehnung an: Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Frercks HJ. Stoffwechsel. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 748.; Gallwitz B, Schleicher E. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Blum HE, Müller-Wieland D, editors. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflag. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 159-76.)

	Nüchtern-BZ	oGTT 1h-Wert	oGTT 2h-Wert
Gesund	< 100 mg/dl (\triangleq < 5.6 mmol/l)		< 140 mg/dl (\triangleq < 7.8 mmol/l)
Abnorme Nüchtern glukose (IFG)	$\geq 100 - < 126$ mg/dl ($\triangleq \geq 6.1 - < 7,0$ mmol/l)		< 140 mg/dl (\triangleq < 7.8 mmol/l)
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	< 126 mg/dl (\triangleq < 7.0 mmol/l)		$\geq 140 - < 200$ mg/dl ($\triangleq \geq 7.8 - < 11.1$ mmol/l)
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl ($\triangleq \geq 7.0$ mmol/l) (2-malig gemessen)		≥ 200 mg/dl ($\triangleq \geq 11.1$ mmol/l) (2-malig gemessen)
	Zufällig gemessener Plasmaglukosespiegel ≥ 200 mg/dl ($\triangleq \geq 11.1$ mmol/l) in Kombination mit diabetesspezifischen Symptomen		
Gestationsdiabetes (zumeist gemessen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche)	≥ 92 mg/dl ($\triangleq \geq 5.1$ mmol/l)	≥ 180 mg/dl ($\triangleq \geq 10$ mmol/l)	≥ 153 mg/dl ($\triangleq \geq 8.5$ mmol/l)

BZ=Blutzucker, oGTT=oraler Glukosetoleranztest

Die Durchführung und Interpretation des Glukosetoleranztests und in weiterer Folge die davon abzuleitenden Kriterien zum Stellen der Diagnose Gestationsdiabetes variierten bis vor einigen Jahren stark, je nachdem welche Fachgesellschaft die entsprechenden Leitlinien erstellte. Auch die Indikationsstellung zur Durchführung eines solchen Tests war und ist weiterhin umstritten. Die Empfehlungen reichten und reichen von einer standardmäßigen Durchführung bei allen Schwangeren bis hin zur Durchführung nur beim Vorliegen von Risikofaktoren oder auf Wunsch der Patientin. Beispielsweise ist in Österreich, wie schon erwähnt, die Durchführung in der 24.–28. Schwangerschaftswoche verpflichtend im Mutter-Kind-Pass festgelegt. In Deutschland ist nach den Mutterschaftsrichtlinien (derzeit noch) im selben Zeitraum zuerst ein Screeningtest mit 50 g Glukose in 200 ml Wasser („Glucose Challenge Test“) durchzuführen und sofern dieser positiv ist (1-h-Blutglukosewert ≥ 135 mg/dl), kommt es zur Diagnosestellung mit einem 75g-oGTT. In der Schweiz wird ein Screening mittels Nüchternblutzuckerbestimmung durchgeführt und nur bei Werten ≥ 79.2

und < 92 mg/dl ein oraler Belastungstest benötigt (1,5,35). Laut einer Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration gibt es derzeit noch zu wenig verlässliche RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) mit genügend großen Fallzahlen, um eine sichere Aussage darüber treffen zu können, welche Vorgangsweise bei der Gestationsdiabetesdiagnostik die günstigste ist, um Risiken für Mutter und Kind zu minimieren (36).

Da schon länger bekannt war, dass sich die unterschiedlichen Vorgangsweisen auch in der Rate an geburtshilflichen Komplikationen niederschlagen (37), wurde 2008 eine Kohortenstudie zu klinisch relevanten Auswirkungen unterschiedlicher Schweregrade mütterlicher Glukoseintoleranz durchgeführt (38). Diese so genannte HAPO-Studie („Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes“) diente der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) als Grundlage für ihre Empfehlungen zu den oGTT-Grenzwerten, die, wie sie oben beschrieben wurden, heute mit wenigen Ausnahmen (z. B. Dänemark oder Neuseeland) weltweit Anerkennung finden (1,29).

Beim Bestehen von gewissen Risikofaktoren kann laut österreichischer und deutscher Leitlinie eine Durchführung des oGTT schon im 1. Trimenon sinnvoll sein. Diese Risikofaktoren gleichen stark denen eines Typ-2-Diabetes und inkludieren als wichtigste Punkte einen erhöhten Body-Mass-Index (BMI) und diabetesspezifische Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Glukosurie oder Gewichtsverlust, obgleich diese Symptome in der Schwangerschaft auch ohne Diabetes vorkommen können (Glukosurie durch die niedrigere Nierenschwelle für Glukose (18)) bzw. durch die Schwangerschaft verschleiert sein können (Gewichtsverlust). Des Weiteren zählen zu den Risikofaktoren eine Diabeteserkrankung in der Familienanamnese oder ein bestehender Prädiabetes (IFG/IGT), vaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder ein bestehendes metabolisches Syndrom, die Herkunft, sowie ein erhöhtes Alter. Wo die Grenze dabei zu setzen ist, darüber ist die Studienlage nicht übereinstimmend. Manche Autoren und Autorinnen geben dabei ein Alter über 25 Jahren, andere ein Alter über 30 Jahren und manche sogar erst ein Alter über 35 Jahren oder noch höher als Grenzwert für ein erhöhtes Gestationsdiabetesrisiko an (1,32). Erschwerend bei der Beurteilung kommt weiters hinzu, dass das Vorhandensein anderer Risikofaktoren den Einfluss des Alters verstärken oder mindern kann (39). Das Risiko eines Gestationsdiabetes steigt außerdem signifikant mit jeder Schwangerschaft (40), ist allerdings besonders hoch, wenn schon in einer früheren Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes festgestellt wurde. Manche Autoren und Autorinnen erachten einen vorangegangenen Gestationsdiabetes neben dem BMI sogar als den aussagekräftigsten Prädiktor für ein erneutes Auftreten der Erkrankung (41). Weitere

Umstände, die eventuell auf ein erhöhtes Risiko hinweisen können, sind habituelle Aborte (mehr als 3 aufeinanderfolgende Fehlgeburten), eine Totgeburt in der Vergangenheit oder kongenitale fetale Fehlbildungen in einer vorangegangenen Schwangerschaft (1,32).

1.2.2 Pathogenese

Der häufigste pathophysiologische Mechanismus, der einem Diabetes mellitus während einer Schwangerschaft zugrunde liegt, ähnelt dem des Typ-2-Diabetes. Da in der Schwangerschaft Autoimmunphänomene verstärkt auftreten, kann es sich gelegentlich auch um einen Typ-1-Diabetes handeln. Nur in seltenen Fällen bleibt ein Typ-3-Diabetes bis zur Schwangerschaft unentdeckt und wird erst dann demaskiert und klinisch manifest (31).

Physiologischerweise sind bei stoffwechselgesunden Frauen während der Schwangerschaft die Blutzuckerwerte, vor allem im 1. Trimenon, durch eine verstärkte Insulinwirkung erniedrigt (18,33). Dies wird womöglich durch das hormonelle Milieu der Frühschwangerschaft verursacht (42). Ab der 16. Schwangerschaftswoche hingegen steigt der Insulinbedarf stark an, aufgrund einer durch plazentare Hormone ausgelösten Insulinresistenz. Auch die Rolle einer veränderten Freisetzung von Adipokinen und Zytokinen aus der Plazenta und dem Fettgewebe wird diskutiert, passend zur Annahme einer genetischen Prädisposition und eines Übergewichts, in Kombination mit einem entsprechenden Lebensstil, als Hauptrisikofaktoren einer Gestationsdiabetesentstehung (1). Der Anstieg des Insulinbedarfs kann bis zu 50 % betragen und fällt mit der Entbindung wieder deutlich ab (18,43). In Abbildung 2 ist diese Insulinbedarfskurve im Verlauf der Schwangerschaft grafisch dargestellt.

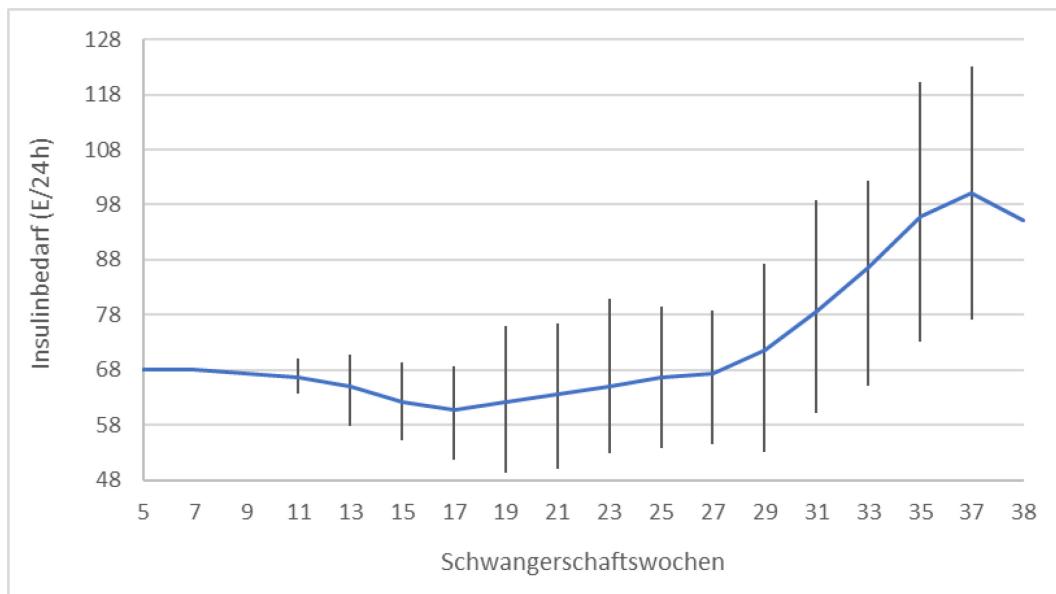


Abbildung 2: Insulinbedarf in der Schwangerschaft (in Anlehnung an: Hutter S, Steldinger R, Beham A. Risikoschwangerschaft und Krankheitsbilder in der Schwangerschaft. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 536.)

Um diesen Mehrbedarf an Insulin zu decken, verändern sich die Langerhans-Inseln sowohl strukturell als auch funktionell. Bei schwangeren Ratten wurde nicht nur eine niedrigere Reizschwelle zur Insulinausschüttung, sondern auch eine Zunahme der Menge an Langerhans-Inseln beobachtet (44). Durch in-vitro und in-vivo Experimente konnte gezeigt werden, dass diese Veränderungen hauptsächlich durch die Hormone humanes Plazentalaktogen und Prolaktin induziert werden (45). Aber auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Schwangere mehr Insulin nach oraler oder intravenöser Glukoseverabreichung ausschütten als nicht schwangere Kontrollgruppen (46). In bestimmten Fällen kann allerdings auch diese Zunahme der Insulinsekretion nicht die im Verlauf der Schwangerschaft auftretende Insulinresistenz kompensieren, was zur Manifestation eines Gestationsdiabetes führt. Die Gründe sind vielfältig und reichen von einer eingeschränkten Sekretionskapazität des Pankreas unterschiedlicher Ätiologie bis hin zu einem schon vorbestehenden metabolischen Syndrom (18,31). Eine schon vorbestehende, bislang aber kompensierte und daher subklinische Verminderung der Insulinresistenz aufgrund eines Adipositas wird ebenfalls häufig als Erklärung ins Treffen geführt (1,42). Aber auch bei normalgewichtigen Frauen, die sich hinsichtlich des Alters, der Körperfettmasse und des Body-Mass-Index nicht unterschieden, konnten Catalano et al. (42) einen Unterschied in der Insulinsekretion zwischen jenen Frauen, die später mit Gestationsdiabetes diagnostiziert wurden und jenen, die gesund blieben, feststellen. Bei beiden Gruppen stieg die initiale Insulinausschüttung als Reaktion auf eine

Blutzuckererhöhung im Verlauf der Schwangerschaft erwartungsgemäß an. Bei Frauen mit Gestationsdiabetes war dieser Anstieg aber, sowohl in der Frühphase als auch in der Spätphase der Schwangerschaft, deutlich niedriger im Vergleich zu den gesunden Frauen, obwohl sie vor der Schwangerschaft sogar eine höhere Insulinausschüttung aufwiesen. Zusätzlich entwickelten die Frauen mit Gestationsdiabetes eine stärker ausgeprägte Verminderung der Insulinsensitivität im Gewebe im Vergleich zur (physiologischen) Insulinresistenz bei gesunden Schwangeren. Das lässt vermuten, dass bei Gestationsdiabetespatientinnen beide Mechanismen, eine eingeschränkte Insulinsekretionskapazität und eine erhöhte Insulinresistenz, gleichermaßen einen Teil zur Krankheitsentstehung beitragen. Dies scheint auch auf normalgewichtige Frauen zuzutreffen. Um den Mehrverbrauch an Glukose zu decken, ist die basale Glukoneogenese in der Spätschwangerschaft trotz des höheren Insulinspiegels zwar physiologisch erhöht, jedoch zeigte sich auch in diesem Fall bei der von Catalano et al. durchgeführten Studie eine Beeinträchtigung der Regulationsmechanismen bei Frauen mit Gestationsdiabetes: Im experimentellen Setting konnte diese basale Glukoseproduktion durch eine Insulininfusion bei gesunden Frauen signifikant stärker gesenkt werden (42). Diese Ergebnisse und ebenso der Umstand, dass das Gewicht nicht zwangsläufig ausschlaggebend sein muss, auch wenn es als Risikofaktor für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes gilt, konnten in mehreren Arbeiten bestätigt werden (46,47). Trotzdem spielt der Body-Mass-Index eine bedeutende Rolle beim Gestationsdiabetes. Für jede Erhöhung des BMI um 1 kg/m^2 steigt die Prävalenz eines Gestationsdiabetes um 0.92 %, beginnend schon in der Kategorie der Untergewichtigen (48). Dieser Trend, wenngleich nicht ganz so stark ausgeprägt, konnte in einer Kohortenstudie, basierend auf den Daten von 96 801 Frauen aus dem Geburtenregister des Staates Washington 1992–1996 bestätigt werden. Während 1.2 % der Frauen in der Gruppe $< 20 \text{ kg/m}^2$ mit Gestationsdiabetes diagnostiziert wurden, stieg diese Zahl bei den adipösen Frauen ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) auf 6 %. Zusätzlich wurden in dieser Studie auch die Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei jenen Frauen untersucht, die keinen Gestationsdiabetes entwickelten, um festzustellen, welche Schwangerschaftskomplikationen allein auf einen erhöhten BMI zurückzuführen waren. Dabei zeigte sich, dass ein hohes Körpergewicht als isolierter Faktor ähnliche Risiken für Mutter und Kind aufweist wie ein Gestationsdiabetes. Fetale Makrosomie ($\geq 4000 \text{ g}$) war zum Beispiel bei adipösen Müttern mehr als doppelt so häufig anzutreffen wie bei Müttern mit einem BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ (49). Dieser Ansatz wurde auch von Catalano et al. (50) zur Analyse der Daten aus der HAPO-Studie verfolgt. Die Autoren und Autorinnen konnten

zeigen, dass sowohl Gestationsdiabetes als auch Adipositas unabhängig voneinander ähnliche unerwünschte Folgen in der Schwangerschaft haben, allerdings in allen untersuchten Fällen die Kombination beider Faktoren die größte Risikosteigerung für das Auftreten von Komplikationen darstellte. Dieser Zusammenhang, in Verbindung mit der Komplexität der interagierenden Faktoren, könnte auch eine Erklärung für den Umstand sein, dass alleinig die Therapie basierend auf einer Senkung der Blutzuckerwerte die Häufigkeit von Komplikationen zwar verringert, aber nicht auf das Niveau von gesunden Frauen senken kann (1,34,40).

1.2.3 Geburtshilfliche Komplikationen

Mütter mit Schwangerschaftsdiabetes haben ein höheres Risiko, eine Schwangerschaftsgestose zu entwickeln (31). Insbesondere gilt das für die zwei Krankheitsbilder Präeklampsie und Eklampsie (33). Es gibt derzeit keine gesicherte Erklärung für deren erhöhte Inzidenz bei Gestationsdiabetespatientinnen, allerdings werden vaskuläre Veränderungen, besonders bei den Endothelzellfunktionen, bzw. diabetesbedingte, latente Schäden am Gefäßsystem für diese Verbindung vorgeschlagen (51,52). Eine von Wendland et al. (30) im Jahr 2012 durchgeführte Übersichtsarbeit gibt das relative Risiko für Gestationsdiabetespatientinnen an Präeklampsie zu erkranken mit 1.71, 95 % KI [1.37, 2.14], an. Passend dazu wurde in einer Kohortenstudie mit den Daten aus dem schwedischen Geburtenregister der Jahre 1991–2003 bei 5.9 % der Frauen mit Gestationsdiabetes, aber nur bei 2.6 % der gesunden Frauen eine Präeklampsie diagnostiziert (40).

Außerdem steigt bei einem Gestationsdiabetes durch die potenziell auftretende Glukosurie auch die Wahrscheinlichkeit, an Harnwegsinfekten zu erkranken. Hinzu kommt, dass Gestationsdiabetes mit den gleichen Akutkomplikationen einhergeht wie die anderen Diabetesformen: Die bei absolutem oder relativem Insulinmangel stimulierte Lipolyse und Produktion von Ketonkörpern führt zur metabolischen Azidose und im Extremfall zu einem ketoazidotischen Koma. Dieses ist für den Fötus lebensgefährlich und führt in der Hälfte der Fälle zum intrauterinen Fruchttod. Genauso besteht die Gefahr einer Hypoglykämie, insbesondere im 1. Trimenon, da in dieser Zeit die Insulinwirkung verstärkt ist (33).

Das von dem Fötus als Reaktion auf die chronische Hyperglykämie der Mutter gebildete Insulin wirkt als lokaler Wachstumsfaktor (siehe Kapitel 1.1.1), resultierend in einer erhöhten Fehlbildungsrate bzw. einer Makrosomie, die mit im Verhältnis verzögerter

Organreifung einhergehen kann (31). Die Fehlbildungsrate bei diabetischen Schwangeren ist im Vergleich zu nicht diabetischen Frauen auf das 3-Fache erhöht (33). Die Angaben in der Literatur weichen allerdings in diesem Punkt voneinander ab, auch da die Definitionen einer Fehlbildung uneinheitlich und der Schweregrad und zeitliche Umfang der Hyperglykämie ebenfalls von Bedeutung sind. In der schon genannten schwedischen Studie (40) war bei 2.3 % der Frauen mit Gestationsdiabetes eine bedeutende Fehlbildung („major malformation“) festgestellt worden, im Gegensatz zu 1.8 % bei der gesunden Gruppe. Ein spezifisches Fehlbildungsmuster gibt es nicht, allerdings sind besonders das Herz und die Lunge betroffen. Die einzige typischerweise bei Diabetes vorkommende Fehlbildung ist das kaudale Regressionssyndrom, bei dem es zu Fehlbildungen bis hin zum vollständigen Fehlen von Teilen der unteren Körperhälfte kommt. Allerdings ist dieses Syndrom sehr selten. Weitaus häufiger ist das Vorkommen von Makrosomie, deren Auftreten geburtshilfliche Komplikationen zur Folge haben kann (33). Dabei muss in der englischsprachigen Literatur zwischen zwei Begriffen unterschieden werden. Der Begriff Makrosomie („macrosomia“) bezieht sich auf den Absolutwert des fetalen Gewichts, während der zweite Begriff „large for gestational age“ (LGA) das Gewicht in Relation zu dessen statistischer Normalverteilung in der Population setzt und mithilfe eines Somatogramms („Perzentilkurve“) unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts beurteilt wird. Die Grenzwerte variieren je nach Definition: Die am häufigsten verwendeten sind 4 oder 4.5 kg für Makrosomie und die 90. oder 97. Perzentile für LGA. Wobei auch dabei uneinheitlich ist, ob die genannten Grenzwerte miteinbezogen werden oder erst Werte, die darüber liegen, als zutreffend gelten (30,34,40,53). Allerdings zählen bei den meisten Studien, ungeachtet der Definition, die Makrosomie und LGA zu den häufigsten Komplikationen aufgrund eines Gestationsdiabetes. Bei der Studie basierend auf den Daten des schwedischen Geburtenregisters (40) waren 8.4 % der Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes größer als 4.5 kg und sogar 15.1 % waren über oder auf der 97. Perzentile. Bei den gesunden Frauen war die Häufigkeit für beide Fälle knapp über 3.5 %. Eine Studie mit den Daten aus einer Klinik in Sydney (34), durchgeführt an 3 493 Frauen mit Gestationsdiabetes, kam sogar auf 10 % bzw. 22.8 %, allerdings wurden dabei für Makrosomie als Definition größer oder gleich 4 kg und für LGA die Definition > 90. Perzentile benutzt. Bei Schwangeren mit vorbestehendem Typ-2-Diabetes fielen sogar 21.8 % bzw. 39.6 % unter diese Definitionen von Makrosomie bzw. LGA. Als Folge ist, neben dem potentiellen Eintreten eines Geburtsstillstandes, die Schulterdystokie eine der häufigsten Komplikationen (33). Fetale Makrosomie führt auch zu mehr

Indikationsstellungen für Kaiserschnitte: An einer Klinik in Bangkok wurden Notfall-Kaiserschnitte bei Frauen mit Gestationsdiabetes deutlich öfter durchgeführt als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (54).

Aber auch für die Mütter ist ein höheres fetales Geburtsgewicht mit negativen Folgen verbunden. Frauen mit Gestationsdiabetes erleiden (bei einer vaginalen Geburt) deutlich öfter höhergradige Geburtsverletzungen und postpartale schwere Blutungen (1).

Eine intrauterine Wachstumsretardierung kann allerdings ebenfalls als Komplikation eines Diabetes in der Schwangerschaft auftreten. Das ist der Fall, wenn die Plazenta oder die vorgeschalteten mütterlichen Gefäße beeinträchtigt werden und zu Durchblutungsstörungen mit Minderversorgung des Fötus führen (33). Die Frage, ob und wie die Plazenta bei Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen beeinflusst wird, ist Gegenstand aktueller Forschungen (55). Mayhew et al. (56) befassten sich mit diesem Thema, fanden dabei allerdings Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen betreffend der Veränderungen bei Gestationsdiabetes. So fanden Babawale et al. (57) bei Gefäßen in Plazenten von Müttern mit Gestationsdiabetes eine Störung der Membranproteine, die verantwortlich sind für die Bildung von Zellverbindungen („adherence junctions“ und „tight junctions“). Sie schlagen als mögliche Erklärung ein entzündliches Milieu bei den betroffenen Patientinnen vor, welches die Bildung der betreffenden Moleküle behindert. Andere Veränderungen, wie eine ausgeprägtere Verzweigung der Kapillaren mit einer Zunahme der Länge, des Volumens oder der Gefäßoberfläche, schließen sie in ihrer Arbeit allerdings aus. Jirkovská et al. (58) hingegen berichten von solchen Veränderungen im placentaren Kapillarnetz bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes. Sie vermuten allerdings, dass die Plazenta nicht pathologisch verändert ist, sondern dass diese Angiogenese eine natürliche Anpassung an eine benötigte bessere Sauerstoffbereitstellung für den Fötus ist. Sie stellen aber gleichzeitig fest, dass diese Hypothese weiterer Untersuchungen bedarf. Die Recherche von Mayhew et al. (56) würde diese Theorie unterstützen. Sie fanden mehrere Studien, die bei Feten diabetischer Mütter erhöhte Hämatokrit-, Hämoglobin- und Erythropoetinlevel als Zeichen einer möglichen Hypoxie beschreiben. Widness et al. (59) führen diese Erythropoetinlevelerhöhungen auf den fetalen Hyperinsulinismus zurück, welcher in einem Anstieg der Zellproliferation und einem gesteigerten Metabolismus resultiert. Der dadurch gesteigerte Sauerstoffverbrauch hat dann die entsprechenden Auswirkungen auf die Erythropoetinproduktion. Andere Studien hingegen gehen sehr wohl von einer placentaren Unterentwicklung als Ursache dafür aus. Die Unreife lässt sich in diesen Studien

histologisch an schlecht ausgebildeten, verdickten Zotten und einer längeren Diffusionsstrecke zwischen Zottenkapillaren und intervillösem Raum festmachen (1).

Auch postnatal kommt es zu möglichen Beeinflussungen des Nachwuchses. Die Säuglinge leiden häufiger an postpartalen Stoffwechselstörungen wie Hypoglykämie, Hypokalzämie oder Hyperbilirubinämie, sowie an Kardiomyopathien (18). Trotz des hohen Geburtsgewichtes besteht die Möglichkeit, dass Organe bei der Entbindung noch funktionell unreif sind. Unter anderem auch, da das Risiko für eine Frühgeburt steigt (1). In der Kohortenstudie mit den Daten des schwedischen Geburtenregisters zeigte sich beispielsweise eine signifikant höhere Frühgeburtenrate bei Frauen mit Gestationsdiabetes (OR 1.71, 95 % KI [1.58, 1.86]) (40). Eine Lungenreifungsstörung des Neugeborenen, die zu kardiopulmonalen Anpassungsschwierigkeiten führt, kann die Folge sein (31). Darüber hinaus erleiden die Neugeborenen öfter ein Atemnotsyndrom („infant respiratory distress syndrome“), eine Hyperbilirubinämie oder Gerinnungsstörungen (33). Eine Komplikation, die zu dauerhaften Folgeschäden am zentralen Nervensystem führen kann, ist die neonatale Hypoglykämie. Neugeborene von Müttern mit Diabetes neigen in den ersten Lebenstagen dazu, hypoglykämische Phasen zu entwickeln. Die beta-Zell-Hyperplasie in der fetalen Bauchspeicheldrüse, ausgebildet als Reaktion auf die Hyperglykämie durch die hohen Glukosespiegel der Mutter, bewirkt eine über die ersten Tage hinweg anhaltend hohe Insulinproduktion, selbst nach Wegfall der Glukosequelle durch das Abklemmen der Nabelschnur (33).

Auch das Risiko für perinatale Komplikationen ist erhöht. So führt eine mögliche fetale Polyurie bei Gestationsdiabetes gehäuft zum Auftreten eines Polyhydramnions, welches den Fötus durch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Nabelschnurvorfalls beim Blasensprung oder durch eine geburtshilflichen Lageanomalie (z. B. eine Querlage) gefährdet. Allerdings gehen auch in diesem Fall die Zahlen auseinander und je nach Quelle ist die perinatale Mortalität gar nicht (40) oder bis auf das 3-Fache erhöht (33). Eine mögliche Erklärung wäre das immer besser werdende Verständnis der Erkrankung und die damit einhergehende Qualitätssteigerung der Therapie.

In den bisher genannten Studien waren nur Frauen inkludiert, deren Gestationsdiabetes lege artis behandelt wurde. Trotzdem konnte mittels erfolgreicher Blutzuckersenkung die Komplikationsrate nicht vollständig auf das Niveau von gesunden Schwangeren gesenkt werden. Das liegt sicher nicht zuletzt, wie schon erwähnt, an den komplexen Interaktionen mit anderen Faktoren. Andererseits besteht ein Mangel an qualitativ hochwertigen Studien zu unterschiedlichen Therapieschemata, was deren Beurteilung und Vergleich erschwert. Da

auch die Übertherapie Gefahren für das Kind, wie beispielsweise eine Wachstumsretardierung, mit sich bringen kann, zielen moderne Therapieansätze darauf ab, die fetale Entwicklung mithilfe von Ultraschalldiagnostik in die Entscheidungen mit einfließen zu lassen. Die Wirksamkeit und Sinnhaftigkeit dieses Ansatzes muss allerdings noch von ausreichend großen Studien bestätigt werden (1). Genauso gibt es die Vermutung, dass ein Therapiebeginn in der 24. SSW zu spät sein könnte (34,40), obwohl bis jetzt angenommen wurde, dass die kindliche Bauchspeicheldrüse erst ab diesem Zeitpunkt genug ausgebildet ist, um auf die Hyperglykämie mit gesteigerter Insulinproduktion antworten zu können (1).

1.2.4 Langzeitfolgen

Nach der Entbindung normalisiert sich in den meisten Fällen die Stoffwechsellage der betroffenen Mütter schnell wieder, jedoch ist ihr Risiko für die spätere Entwicklung eines Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Schwangeren ohne Gestationsdiabetes signifikant höher (31). Das ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die Risikofaktoren und die (vermuteten) pathophysiologischen Mechanismen der beiden Krankheiten eine starke Ähnlichkeit aufweisen. Nach der Entbindung und dem damit einhergehenden Abfall der Schwangerschaftshormonlevel sinkt die Insulinresistenz bei allen Frauen wieder bedeutend ab. Studien deuten aber auch darauf hin, dass Gestationsdiabetespatientinnen, die schon vor der Schwangerschaft eine erhöhte Insulinresistenz aufwiesen, dies auch nach der Schwangerschaft (im kompensierten Bereich) beibehalten und daher streng genommen nicht von einer Normalisierung zu sprechen ist, auch wenn sich die Plasmaglukosewerte wieder innerhalb physiologischer Grenzen bewegen (60). Um das Risiko und den Zeitrahmen, in dem nach einer entsprechenden Schwangerschaft das Eintreten des Typ-2-Diabetes zu erwarten ist, zu quantifizieren, wurde von Bellamy et al. (61) eine Meta-Analyse von 20 Studien aus den Jahren 1991–2008 durchgeführt, um das relative Risiko für das Eintreten eines Typ-2-Diabetes zu berechnen. Insgesamt waren 675 455 Frauen inkludiert, 31 867 mit Gestationsdiabetes und 10 859 Fälle eines späteren Typ-2-Diabetes. Zusammengefasst hatten Frauen mit Gestationsdiabetes ein insgesamt 7-fach erhöhtes Risiko (RR 7.43, 95 % KI [4.79, 11.51]) in der Zukunft einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln. Dieses höhere relative Risiko war auch schon in Studien beobachtbar, die nur die ersten 5 Jahre oder eine kürzere Zeitspanne nach einer Schwangerschaft analysierten (RR 4.69, 99 % KI [2.84, 7.75]). In den weiteren Subgruppen wie Alter bei der Schwangerschaft (< 30 Jahre vs.

≥ 30 Jahre vs. nicht bestimmt), BMI während der Schwangerschaft ($< 25 \text{ kg/m}^2$ vs. $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ vs. nicht bestimmt) und BMI nach der Schwangerschaft ($< 25 \text{ kg/m}^2$ vs. $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ vs. $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ vs. nicht bestimmt) konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Eine Studie mit Informationen über 659 164 Frauen aus der Datenbank des Canadian Institute for Health Information beschreibt, dass 18.9 % der Frauen mit Gestationsdiabetes innerhalb von 9 Jahren einen Typ-2-Diabetes entwickelten, wohingegen das nur bei 1.95 % der Frauen ohne Gestationsdiabetes der Fall war (62). Es gibt allerdings auch Arbeiten, die von einer höheren Anzahl ausgehen, wie zum Beispiel Shah et al. (10), die ebenfalls Kanadierinnen untersuchten und bei Frauen mit Gestationsdiabetes im Mittel nach 11.5 Jahren in 27 % der Fälle einen Diabetes feststellen konnten. In dieser Studie war allerdings auch die Diabetesprävalenz bei der Kontrollgruppe höher mit 3.2 %. In ihrer Übersichtsarbeit schreibt Durnwald (63), dass die Inzidenz eines Typ-2-Diabetes bei Frauen nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes vor allem im Zeitraum von 5–10 Jahren nach der entsprechenden Schwangerschaft markant steigt. Trotzdem ist die Zeitspanne für das Eintreten des Ereignisses relativ groß, mit Fällen die 6 Wochen, aber auch 26 Jahre nach der Schwangerschaft beschrieben wurden. Ein bedeutender Risikofaktor für ein schnelleres Eintreten scheint ein hoher BMI zu sein.

Damit verbunden ist auch das Risiko eines metabolischen Syndroms. Es ist ein Symptomenkomplex, der aus solchen kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren zusammengesetzt ist, die sich oftmals gemeinsam manifestieren. Die vier dazugehörigen Faktoren, abdominelle Fettleibigkeit, arterieller Hypertonus, eine Fettstoffwechselstörung und eine verminderte Glukosetoleranz, spielen eine zentrale Rolle bei den pathophysiologischen Mechanismen, die zur Manifestation eines Typ-2-Diabetes, atherosklerotischer Gefäßveränderungen und in weiterer Folge kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Die Grenzwerte und Klassifikationskriterien für das metabolische Syndrom wurden in der Vergangenheit oftmals angepasst und es existierten parallel unterschiedliche Empfehlungen, bis sich 2009 die hauptverantwortlichen Organisationen auf eine Definition einigen konnten, die es zuletzt geschafft hat, sich in der Forschung zu etablieren (18,64). Diese Klassifikation ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Klassifikationskriterien des metabolischen Syndroms (Quelle: Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Frercks HJ. Stoffwechsel. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 734.)

Mindestens drei der folgenden fünf Merkmale bei einer Person:	
Taillenumfang	> 102 cm für Männer*, > 88 cm für Frauen*
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl oder Therapie mit Fibraten oder Nikotinsäure
HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl für Männer, < 50 mg/dl für Frauen oder Therapie mit Fibraten oder Nikotinsäure
Blutdruck	≥ 130/85 mmHg oder Therapie mit Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten)
Plasma-Glukose	≥ 100 mg/dl oder Diabetes mellitus oder Therapie mit Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone, Arcarbose, DPP4-Hemmer, Inkretin-Mimetika, Insulin)

* entsprechend den derzeit empfohlenen Grenzwerten für Europäer und Europäerinnen (64)

Die Prävalenz eines metabolischen Syndroms 10 Jahre nach einer Schwangerschaft ist bei ehemaligen Gestationsdiabetespatientinnen je nach Studie 3-fach bis 5-fach erhöht. Somit sind mehr als 20 % dieser Frauen betroffen (65,66). Eine türkische Studie (67) mit 229 Frauen, die zum Ziel hatte, die Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms nach Gestationsdiabetes zu untersuchen, kam zu dem Schluss, dass nicht nur ein erhöhter BMI während und nach der Schwangerschaft ausschlaggebend ist für die Risikoerhöhung. Ein Nüchtern-glukosewert > 100 mg/dl beim oGTT während der Schwangerschaft war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für das spätere Auftreten eines metabolischen Syndroms, unabhängig vom BMI der Patientin, ihres Alters und der Zeit, die zwischen Schwangerschaft und Diagnose eines metabolischen Syndroms vergeht.

Dasselbe konnte eine dänische Kohortenstudie zeigen: Lauenborg et al. (9) untersuchten 481 Frauen mit Gestationsdiabetes und verglichen sie mit einer altersangepassten, ansonsten zufällig zusammengestellten Kontrollgruppe aus der Population. Die Prävalenz eines metabolischen Syndroms bewegte sich je nach Anwendung der damals gültigen Definitionen zwischen 32.4 % und 43.5 %, war aber in allen Fällen fast 3-mal so hoch wie in der Kontrollgruppe. Zwar konnte gezeigt werden, dass sowohl in der Gestationsdiabetesgruppe als auch in der Kontrollgruppe die Prävalenz mit dem BMI positiv korrelierte, allerdings blieb der signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen auch unabhängig vom BMI bestehen (OR 3.4, 95 % KI [2.5, 4.8]). Dazu passend beschreiben sie bei der

Gestationsdiabetesgruppe ein unvorteilhafteres kardiovaskuläres Profil, mit schlechteren Triglyzerid-, HDL-Cholesterin- und Insulinwerten im Serum. Diese Verschlechterungen zeigten sich auch unabhängig vom diabetischen Status der Teilnehmerinnen. Das metabolische Syndrom war auch bei der glukosetoleranten Untergruppe ehemals an Gestationsdiabetes erkrankter Frauen doppelt so häufig wie bei der ebenfalls glukosetoleranten Fraktion der Kontrollgruppe. Eine weitere Studie mit 801 chinesischen Gestationsdiabetespatientinnen bestätigte, dass diese Serumwerte, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, unabhängig vom Alter, dem BMI und dem Rauchverhalten signifikant verschlechtert sind (68).

Genauso wie ein Gestationsdiabetes von manchen Autorinnen und Autoren als Stresstest für die Bauchspeicheldrüse angesehen wird und dadurch vermutlich schon bestehende Probleme demaskiert (69), kann dieser Ansatz auch auf das kardiovaskuläre System übertragen werden. Vor allem, da Typ-2-Diabetes und das metabolische Syndrom auch mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen vergesellschaftet sind. Das Fettgewebe sezerniert endokrine Mediatoren, die unterschiedliche Effekte auf das umliegende Gewebe, aber auch das Gefäß- und sogar Nervensystem haben. So wirkt Adiponektin vasodilatatorisch, erhöht die Insulinsensitivität von Zellen und hemmt den Sympathikus. Mit zunehmendem Fettgewebe wird es allerdings in reduziertem Ausmaß freigesetzt. Auch die Menge an inflammatorischen Molekülen, wie Interleukin-6 und Gerinnungsmodulatoren (z. B. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1), wird von den Fettzellen moduliert. Das alles schafft ein Milieu, welches kardiovaskuläre Komplikationen zu begünstigen oder zu mildern imstande ist (18). Stark beeinflusst wird dieses Milieu auch vom Blutzuckerspiegel. Die chronische Hyperglykämie bei (schlecht eingestellten) Diabetikern und Diabetikerinnen schafft ein Umfeld, welches die Zellen einem hohen oxidativen Stress aussetzt. Durch den gleichen Mechanismus wie die HbA_{1c}-Entstehung (siehe Kapitel 1.1.2) werden mittels Glykierung sogenannte „advanced glycation end products“ (AGEs) gebildet. Neben den Funktionseinschränkungen der so veränderten Proteine entstehen bei deren Bildung auch freie Radikale, die die Zellstrukturen und die Extrazellulärmatrix angreifen und schädigen. Auf der Ebene des Kreislaufsystems verringert das einerseits die Elastizität der Gefäßwand, erhöht andererseits deren Permeabilität und beeinträchtigt zudem die Vasomotorik. Weiters wird die Viskosität des Blutes beeinflusst, indem die Erythrozytenaggregation, unter anderem durch Schädigung der Membranfunktionen, gefördert wird. Darüber hinaus kommt es auch zur verstärkten Oxidation cholesterinreicher Lipoproteine und zur Stimulation entzündlicher Prozesse – alles Vorgänge, die die Entstehung atherosklerotischer Plaques beschleunigen (70). So

schreiben beispielsweise Stehouwer et al. (71) in ihrer Übersichtsarbeit, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Patienten und Patientinnen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes erhöht ist. Die Autoren und Autorinnen vermuten, dass AGEs die Kollagenfasern in der Gefäßwand beschädigen und damit ihre Elastizität beeinträchtigen. Weiters könnte die chronische Hyperglykämie und Hyperinsulinämie zu einer verstärkten Expression von Angiotensin-II-Rezeptoren Subtyp 1 (AT₁-Rezeptoren) führen, was dann langfristig in einer Gefäßwandhypertrophie- und Fibrose resultiert. Ein Mangel an Stickstoffmonoxid oder die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen auf Basis einer Endotheldysfunktion werden ebenfalls als mögliche Erklärungen angeführt. Allerdings schreiben die Autoren und Autorinnen, dass die vorgeschlagenen Mechanismen weitergehender Untersuchungen bedürfen, da die Studienlage dazu teilweise widersprüchlich ist.

Basierend auf diesen Erkenntnissen führten Shah et al. (10) in Kanada eine Kohortenstudie mit 8 191 Gestationsdiabetikerinnen und 81 262 gesunden Frauen durch und evaluierten 10 – 13 Jahre nach der betreffenden Schwangerschaft die Anzahl eingetretener Fälle kardiovaskulärer Ereignisse. Dazu zählten Myokardinfarkte, Schlaganfälle und die Notwendigkeit für Operationen an den Herzkranzgefäßen und Karotiden. Die Autoren und Autorinnen führen das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei den Frauen mit Gestationsdiabetes auf das gehäufte Auftreten eines Typ-2-Diabetes in dieser Gruppe zurück. Eine ähnlich aufgebaute Studie, ebenfalls durchgeführt in Kanada, kam zum Ergebnis, dass nach Anpassung des Berechnungsmodells bezüglich des Störfaktors Diabetes immer noch ein erhöhtes Risiko gegenüber der Gruppe der Frauen ohne Gestationsdiabetes bestand: hazard ratio (ohne Anpassung) 1.66, 95 % KI [1.30, 2.13]; hazard ratio (mit Anpassung) 1.25 95 % KI [0.96, 1.62]. Die Autoren und Autorinnen kamen weiters zum Schluss, dass auch eine milde Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (8). Eine Studie in Israel mit den Daten von 47 909 Frauen, davon 4 928 mit Gestationsdiabetes, kam ebenfalls zu dem Schluss, dass Gestationsdiabetes einen unabhängigen Risikofaktor für Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. Dabei wurde das Risiko für unterschiedliche Kategorien kardiovaskulärer Ereignisse verglichen. Bei der Gruppe der Gestationsdiabetespatientinnen kamen 10 Jahre nach der entsprechenden Schwangerschaft einfache kardiovaskuläre Ereignisse, wie Angina pectoris, genauso gehäuft vor (OR 2.7, 95 % KI [2.4, 3.1]), wie nicht-invasive kardiale diagnostische Maßnahmen (OR 1.8, 95 % KI [1.4, 2.2]). Auch die Rate an Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Probleme war bei dieser Gruppe erhöht (OR 2.3, 95 % KI [2.0, 2.5]). Bei den komplexen kardiovaskulären

Ereignissen, wie Myokardinfarkten, gab es ebenfalls ein häufigeres Auftreten (0.2 % vs. 0.1 %), dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (OR 1.7, 95 % KI [0.9, 3.3], $p = 0.111$). Gestationsdiabetes war in allen Fällen unabhängig von anderen Risikofaktoren mit diesen erhöhten Risiken verbunden (11).

Trotzdem bleibt die Frage umstritten, ob Gestationsdiabetes per se ein höheres kardiovaskuläres Risiko im späteren Leben darstellt, oder ob nur die erhöhte Inzidenz sowohl für Diabetes als auch für das metabolische Syndrom in dieser Patientinnengruppe für die Häufung der Komplikationen ausschlaggebend ist. Sollte Gestationsdiabetes wirklich ein unabhängiger Risikofaktor sein, stellt sich weiters die Frage, durch welche Mechanismen dies herbeigeführt wird. Vorschläge sind eine Neigung zu verstärkten Immunreaktionen und Beeinträchtigung der Endothelfunktion sowie oxidativer Stress, gepaart mit subklinischen Vaskulopathien zum Zeitpunkt der Schwangerschaft, wie sie auch in Patientinnen mit Präeklampsie vorkommen und im späteren Leben zur Entstehung von Komplikationen beitragen (72). So konnten beispielsweise Tarim et al. (73) bei der Untersuchung an 70 Frauen, 30 davon mit Gestationsdiabetes, nach der Diagnosestellung in der Schwangerschaft eine vom BMI unabhängige größere Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bei Gestationsdiabetespatientinnen feststellen. Diese Messung („common carotid artery intima-media thickness“, CIMT) ist ein Marker zur Detektion einer subklinischen Atherosklerose. Störfaktoren wie Rauchen, Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel, Bluthochdruck, Schilddrüsenerkrankungen und eine positive Familienanamnese bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren Ausschlusskriterien in dieser Studie. Eine weitere Studie (74) verglich die Gefäßsteifigkeit und die Konzentrationen des protektiv wirkenden Adiponektins bei glukosetoleranten Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes und bei gesunden Frauen. Zusätzlich wurden die Entzündungsmarker, die verdächtigt werden, mit kardiovaskulären Erkrankungen in Zusammenhang zu stehen, wie C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1), angeschaut. In der Untersuchung wurde festgestellt, dass die Gestationsdiabetesgruppe bei gleichem BMI ($< 30\text{kg/m}^2$) signifikant höhere CRP-, IL-6-, und PAI-1-Werte aufwies, die Adiponektinwerte hingegen signifikant erniedrigt waren. Ähnlich verhielt es sich mit den hämodynamischen Parametern: Der totale periphere Widerstand war bei der Kontrollgruppe niedriger, das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen größer. Die Autorinnen und Autoren deuteten das als Zeichen für eine beeinträchtigte Gefäßfunktion, da gleichzeitig der mittlere arterielle Druck erhöht war. Dipla et al. (75) betrachteten ebenfalls die mikrovaskulären Veränderungen, diesmal an schwangeren Frauen mit und ohne

Gestationsdiabetes. Sie fanden in einem experimentellen Trainingssetting eine signifikante Beeinflussung der mikrovaskulären Reaktivität und des Sauerstoffaustausches zwischen Blut und Skelettmuskel bei den Patientinnen mit Gestationsdiabetes. Unabhängig vom BMI war bei dieser Patientinnengruppe nicht nur die Sauerstoffextraktionskapazität der Skelettmuskulatur vermindert, sondern auch die Reaktion der Blutgefäße auf vasodilatatorische Reize. Beides deutet für die Autorinnen und Autoren auf eine subklinische endotheliale Dysfunktion hin. Zusätzlich stellen sie die Hypothese auf, dass die limitierte vasodilatatorische Kapazität auf einen verstärkten Sympathikotonus hinweisen könnte und die Rolle des autonomen Nervensystems bei solchen mikrovaskulären Funktionseinschränkungen weitergehender Untersuchungen bedarf.

1.3 Kardiovaskuläre Reaktionsdynamik

Um die Pumpfunktion des Herzens zu gewährleisten, bedarf es einer genauen zeitlichen und räumlichen Abfolge von Kontraktion und Relaxation der Herzmuskelzellen (76). Diese wird durch das Erregungsleitungssystem, bestehend aus Sinusknoten, Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), His-Bündel, Tawara-Schenkel und dem Purkinje-Fasernetz sichergestellt. Zwar besitzen alle Zellen des Reizleitungssystems und auch die Herzmuskelzellen die Fähigkeit zur Spontandepolarisation, jedoch mit absteigenden Frequenzen. Je weiter unten sie im Erregungsleitungssystem situiert sind, desto niedriger sind die Frequenzen. Dies hat zur Folge, dass bei einem funktionierenden Ablauf der Erregungsbildung und der Erregungsweiterleitung die nachgeordneten Schrittmacher regelmäßig passiv depolarisiert werden und deren spontane Depolarisation somit verhindert wird. Der primäre Schrittmacher ist der Sinusknoten, dessen Zellen in Ruhe 60–80-mal in der Minute einen Herzschlag auslösen. Das sekundäre Schrittmacherzentrum ist im AV-Knoten situiert und generiert unter Ruhebedingungen 30–40 Herzaktionen in der Minute, falls der Sinusknoten als übergeordnetes Zentrum ausfällt. Die langsamste Spontandepolarisationsfrequenz haben die Zellen des ventrikulären Reizleitungssystems, die in dem Fall, dass alle übergeordneten Zentren ausfallen, in Ruhe 20–30 Herzaktionen pro Minute auslösen können (77).

1.3.1 Regulationsmechanismen

Diese Spontandepolarisation wird hauptsächlich über das autonome Nervensystem moduliert (78). Der Parasympathikus bewirkt mit dem Nervus vagus über muskarinische Acetylcholinrezeptoren eine Hyperpolarisation der Schrittmacherzellen und damit eine verringerte Depolarisationsrate. Der Sympathikus ist der Gegenspieler: Einerseits durch die direkten Effekte der sympathischen Nervenfasern auf den Sinusknoten und das Myokard mittels Noradrenalinfreisetzung, andererseits durch Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin in die Blutbahn beim Erleben einer Stresssituation. Beides hat über die beta-adrenergen Rezeptoren eine sowohl positiv chronotrope als auch positiv inotrope Wirkung und somit eine Herzfrequenzerhöhung und gesteigerte Kontraktionskraft der Ventrikel zur Folge (79). Durch das dadurch gesteigerte Herzminutenvolumen wird der Blutdruck ebenfalls mitbeeinflusst, da der mittlere arterielle Druck (MAP) dem Produkt des Herzminutenvolumens (HMV) und des systemisch-vaskulären Widerstands („systemic vascular resistance“, SVR) entspricht (siehe Formel 1) (80). SVR ist gleichzusetzen mit dem älteren Begriff totaler peripherer Widerstand („total peripheral resistance“, TPR).

Formel 1: Berechnung des mittleren arteriellen Druckes aus Herzminutenvolumen und dem systemisch-vaskulären Widerstand

$$MAP = HMV \times SVR$$

MAP=mittlerer arterieller Druck
HMV=Herzminutenvolumen
SVR=systemisch-vaskulärer Widerstand

Der Sympathikus spielt auch durch andere Mechanismen eine bedeutende Rolle in der (kurzfristigen) Blutdruckregulation. Das primäre Ziel ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutflusses zu den lebenswichtigen Organen, vor allem dem Gehirn. Das geschieht über Kreislaufreflexe, die im Kreislaufzentrum der Medulla oblongata, im Bereich der Formatio reticularis, gesteuert werden. Dort kommen die im Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus verlaufenden, afferenten Nervenfasern aus den Barorezeptoren und die hypothalamischen und kortikalen Afferenzen zusammen. Durch diese kortikale Verbindung kann der Kreislauf schon in Antizipation einer Stresssituation stimuliert werden (80–82).

Die Barorezeptoren sind in den Gefäßwänden der Karotissinusse und des Aortenbogens lokalisiert und messen die Höhe des arteriellen Blutdrucks und dessen Änderung. Diese Dehnungsrezeptoren senden kontinuierlich Aktionspotentiale in Richtung der Medulla

oblongata. Ein Blutdruckanstieg bewirkt eine stärkere Dehnung der Zellmembranen der Rezeptoren und die Frequenz der ausgesendeten Aktionspotentiale steigt. Dieses Signal löst im Kreislaufkontrollzentrum eine Hemmung des Sympathikus und eine Aktivierung des Parasympathikus aus. Ein (akuter) Abfall des Blutdrucks hingegen senkt die Frequenz der Signale und verringert damit die hemmenden afferenten Reize auf den Sympathikus und verhindert die Stimulierung des Parasympathikus. Neben der, hauptsächlich über den verminderten Parasympathikotonus übermittelten, raschen Erhöhung der Herzfrequenz bewirkt auch die sympathische Aktivierung ein gesteigertes HMV durch die beta-adrenergen Rezeptoren am Herzen. Die Stimulation solcher Rezeptoren ist ebenfalls für eine gesteigerte Durchblutung der Koronararterien und Skelettmuskeln sowie für die Entspannung der glatten Muskulatur der Bronchien verantwortlich. In der Peripherie hingegen dominieren die alpha-1-adrenergen Rezeptoren. Diese vermitteln in der Haut und den Verdauungsorganen eine Vasokonstriktion, was den systemisch-vaskulären Widerstand erhöht und eine Blutdruckerhöhung und Zentralisation des Kreislaufs nach sich zieht. Diese Umverteilung des Blutes aus den nicht unmittelbar überlebenswichtigen Organen zum Gehirn, den Skelettmuskeln und dem Herzen sichert die Durchblutung der für die „Kampf-oder-Flucht-Reaktion“ essenziellen Organe. Die Signale aus den afferenten Fasern werden in der Medulla oblongata sehr schnell verarbeitet und die adäquate Reaktion ebenso schnell vermittelt: Innerhalb von 2 Herzschlägen werden das HMV und der periphere Widerstand angepasst und gewährleistet so die Leistungsfähigkeit des Körpers, um einem akuten Stressor begegnen zu können. Sie sind aber für alltägliche Handlungen von ebenso großer Bedeutung, beispielsweise beim Wechsel von einer liegenden Körperhaltung in eine stehende. Dabei kommt es schwerkraftbedingt zu einem Versacken des Blutes in die (dehnbaren) Beinvenen. Durch den verminderten Rückstrom zum Herzen kommt es zu einer Verminderung des HMV und einem initialen Absinken des Blutdrucks. Die rasche, über die Barorezeptoren ausgelöste Reaktion zur Wiederherstellung des mittleren arteriellen Druckes ist essentiell für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gehirndurchblutung in dieser Situation (80–83).

Sobald der Stress vorbei ist, übernimmt wieder der Parasympathikus die Kontrolle. In Ruhe sind die vagalen Einflüsse die bestimmenden Faktoren auf die kardiovaskulären Parameter. Allerdings ist auch in Ruhe zur Aufrechterhaltung der Homöostase eine ständige, von Herzschlag zu Herzschlag stattfindende, Interaktion und gegenseitige Beeinflussung der parasympathischen und sympathischen Afferenzen und Efferenzen vorhanden (79).

1.3.2 Herzfrequenzvariabilität

Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Aktivität des autonomen Nervensystems und kardiovaskulären Schäden, ausgelöst durch einen zu hohen Sympathikus- oder zu niedrigen Vagotonus (78,79). Ein Wert, der diesen Einfluss des autonomen Nervensystems auf das Herz sehr gut darstellen kann, ist die Herzfrequenzvariabilität („heart rate variability“, HRV). Sie beschreibt die Oszillation im Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen bzw. R-Zacken im EKG und hat sich als Methode zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung etabliert. Eine verringerte Herzfrequenzvariabilität bedeutet eine schlechte Prognose bei diversen Herzerkrankungen, wohingegen eine konstante periodische Schwankung als Zeichen eines ausgeglichenen Einflusses des vegetativen Nervensystems auf das Herz angesehen werden kann. Ein gut untersuchtes Phänomen ist beispielsweise eine der Atmung folgende Fluktuation der Herzfrequenz, die so genannte respiratorische Sinusarrhythmie. Dabei steigt die Herzfrequenz beim Einatmen und sinkt beim Ausatmen (79,84).

Obwohl schon den alten Griechen bekannt war, dass sich die Frequenz des Pulses an Umwelt und körperliche Tätigkeiten anpasst (85), dauerte es bis ins Jahr 1733, und der Erfindung adäquat genauer Instrumente, dass Stephen Hales (1677-1761) auch eine situationsunabhängige Änderung der Herzschläge, dem Atemzyklus folgend, beschreiben konnte. Mehr als ein Jahrhundert später gelang die erste Aufnahme dieser Oszillation, die später als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet werden sollte. Mit Hilfe der stetig verbesserten EKG-Technik und den modernen digitalen Möglichkeiten wurde es möglich, immer subtilere Variationen der kardiovaskulären Parameter zu quantifizieren und zu analysieren. Damit ergab sich auch die Gelegenheit, die bis dahin vorgeschlagenen Mechanismen hinter der Herzfrequenzvariabilität genauer zu untersuchen und zu überprüfen. Heute weiß man, dass die Grundlage für die rhythmische Variabilität des Herzschlages eine komplexe Interaktion zwischen mechanischen Einflüssen (Druckveränderungen im Thorax aufgrund der Atembewegungen), sowie parasympathischen und sympathischen Einflüssen ist (84).

Es gibt viele verschiedene Herangehensweisen, um die Herzfrequenzänderungen auszuwerten. Zwei haben es allerdings geschafft, eine dominante Rolle in der Literatur einzunehmen: Einerseits die zeitbasierte Analyse, bei der die zeitliche Variabilität der aufeinanderfolgenden Herzschläge angeschaut wird, andererseits die frequenzbasierte Analyse. Dabei wird, mit Hilfe von komplexeren Berechnungsmethoden die

Oszillationsfrequenz der Herzschläge quantifiziert. Beiden Herangehensweisen ist gemein, dass sie auf demselben Prinzip beruhen: In einer fortlaufenden EKG-Messung lässt sich das Intervall zwischen zwei benachbarten R-Zacken ablesen (79,84). Daraus lässt sich die zu diesem Zeitpunkt unmittelbar vorherrschende Herzfrequenz hochrechnen (siehe Formel 2).

Formel 2: Berechnung der Herzfrequenz aus dem R-R-Intervall

$$\text{Herzfrequenz (Herzschläge pro Minute)} = \frac{60\,000\text{ ms}}{R - R - \text{Intervall (in ms)}}$$

ms=Millisekunden

Nur QRS-Komplexe, die von einem physiologisch abgelaufenen elektrischen Erregungsmuster stammen, sollen dabei berücksichtigt werden. Da dadurch nur die R-R-Intervalle der „normalen“ Herzaktion abgebildet sind, ist die Bezeichnung dafür normal-zu-normal (normal-to-normal), oder NN-Intervall. Für die zeitbasierte Analyse kann dieses NN-Intervall statistisch beschrieben werden. Beispielsweise kann die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) in einem gewissen Zeitraum oder die Quadratwurzel der durchschnittlichen quadrierten Differenzen zwischen zwei benachbarten NN-Intervallen (RMSSD, „square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals“ (79)) analysiert werden. Da diese Berechnung sehr leicht zu bewerkstelligen ist, hat sich der SDNN-Wert zu einem der weitverbreitetsten Beurteilungsmethoden der Herzfrequenzvariabilität entwickelt. Dieser Wert ist eine exzellente Darstellung der gesamten Variabilität. Allerdings sind in dieser Berechnung alle Komponenten, sowohl die periodischen als auch die situationsabhängigen, gleichermaßen miteingeschlossen und können nicht differenziert betrachtet werden. Zwar gibt es noch andere Variablen (Tabelle 4), deren Berechnungsmethoden dieser Problematik mit statistischen Mitteln zu begegnen versuchen, zeitenbasierte Analysemethoden beschreiben jedoch hauptsächlich die allgemein vorkommende Variabilität der Herzfrequenz, ohne auf spezifische Einflussfaktoren einzugehen (84).

Tabelle 4: Auswahl an zeitbasierten Analysevariablen als Maß für die Herzfrequenzvariabilität (in Anlehnung an: Billman GE. Heart rate variability - A historical perspective. Front Physiol. 2011;2 NOV.; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996 Mar;17(3):354–81.)

Variable	Einheit	Definition
SDNN	ms	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SDANN	ms	Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle berechnet über kurze Zeitspannen (üblicherweise 5 Minuten) über die gesamte Messdauer (üblicherweise 24 Stunden)
RMSSD	ms	Quadratwurzel der durchschnittlichen quadrierten Differenzen zwischen zwei benachbarten NN-Intervallen
NN50		Anzahl der Paare an benachbarten NN-Intervallen, deren Differenz mehr als 50 ms beträgt
pNN50	%	NN50 dividiert durch die Gesamtzahl der NN-Intervalle und multipliziert mit 100

Besser geeignet dafür sind die frequenzbasierten Variablen. Sie werden berechnet, indem die Schwankung der NN-Intervalldauern in ihre einzelnen Frequenzkomponenten aufgegliedert wird, beispielsweise mittels der Fourier-Transformation (84). Diese können dann, je nach Zielsetzung der Messung, in 3–4 Frequenzspektren eingeteilt werden: ultra niedrige Frequenzanteile („ultra low frequency components“, ULF), die allerdings nicht bei jeder Messung sinnvoll sind, sehr niedrige Frequenzanteile („very low frequency components“, VLF), niedrige Frequenzanteile („low frequency components“, LF) und hohe Frequenzanteile („high frequency components“, HF) (79). In Tabelle 5 sind die korrespondierenden Frequenzen aufgelistet.

Tabelle 5: Bezeichnungen der Frequenzanteile mit den dazugehörigen Frequenzspektren für die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (in Anlehnung an: Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996 Mar;17(3):360.)

Bezeichnung	Frequenzspektrum
ULF	≤ 0.003 Hz
VLF	0.003 – 0.04 Hz
LF	0.04 – 0.15 Hz
HF	0.15 – 0.4 Hz

ULF=ultra low frequency, VLF=very low frequency, LF=low frequency, HF=high frequency

Die Betrachtung des Leistungsdichtespektrums der einzelnen Frequenzbänder lässt Rückschlüsse auf die in einem gewissen Zeitintervall dominierenden Frequenzanteile zu. Die Modulation der Herzfrequenz im HF-Band wird dem Parasympathikus zugeordnet, diejenige im LF-Band größtenteils den sympathischen Einflüssen. Die physiologischen Korrelate der ULF und VLF Frequenzbereiche sind noch nicht mit Sicherheit zugeordnet. Das Verhältnis von LF zu HF (LF/HF) wird in den meisten Fällen als Abbild der sympatho-vagalen Balance betrachtet (79).

Obwohl mit der Analyse der Frequenzspektren exaktere Resultate in der physiologischen Interpretation der Ergebnisse erreicht werden, kann es bei entsprechenden Fragestellungen sinnvoll sein, auf die zeitbasierten Analysen zurückzugreifen, da deren Durchführung deutlich einfacher zu bewerkstelligen ist. So entspricht die RMSSD-Variable dem HF-Frequenzbereich und lässt damit annähernd die gleichen Rückschlüsse auf den parasympathischen Anteil an der Modulation zu, wie die direkte Analyse der Frequenzspektren (79).

Zum Beispiel liefert es Informationen, mit denen die Kontrolle und die Beurteilung der Adaptation von Athleten an ein Training möglich sind. Bei einer Erhöhung der RMSSD-Werte (in Kombination mit einer niedrigeren Herzfrequenz) kann man auf eine insgesamt Erhöhung der parasympathischen Aktivität schließen, was im Kontext mit Sport auf eine gute Bewältigung des Trainingspensums hindeuten würde. Diese Anwendungsmöglichkeit der Herzfrequenzvariabilitätswerte (neben RMSSD auch weitere Variablen) zur Beurteilung des Trainingszustandes gewinnt zunehmend an Popularität. Zusätzlich lassen sich dadurch, basierend auf den gemessenen Erschöpfungs- und Erholungswerten, individuell angepasste Trainingspläne entwickeln. Eine EKG-Messung ist sowohl schmerzlos als auch unkompliziert durchführbar und kann mittels moderner Technik zeitlich unabhängig vor, während und nach dem Training oder kurz nach dem Aufstehen (für reproduzierbare Ruhemessungen) eingesetzt werden (86). Die ersten klinisch relevanten Anwendungsmöglichkeiten wurden 1965 von Hon und Lee (87) vorgeschlagen, als sie beobachteten, dass fetaler Stress mit Änderungen im Intervall zwischen den einzelnen Herzschlägen einher ging, noch bevor signifikante Veränderungen der (durchschnittlichen) Herzfrequenz selbst feststellbar waren. 1978 fanden Wolf et al. (88) einen Zusammenhang zwischen reduzierter Herzfrequenzvariabilität und erhöhter Mortalität nach Herzinfarkten. Mehrere Autoren und Autorinnen (79,89,90) konnten diese Schlussfolgerungen in den folgenden Jahren bestätigen und die Herzfrequenzvariabilität als starken und unabhängigen Prädiktor für die Mortalität nach einem Herzinfarkt etablieren.

Die Herzfrequenzvariabilität ist auch eine effektive Beurteilungsmethode, ob eine adäquate Stressreaktion vorliegt. Eine Verschiebung des Gleichgewichts der autonomen Regulationsmechanismen, resultierend in überschießenden, verminderten oder verlängerten Antworten des Körpers auf einen Stressreiz, korreliert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Unter anderem wird dies mit resultierenden Fehlregulationen des Immunsystems begründet (91,92). Dass sich das Immunsystem und das autonome Nervensystem gegenseitig beeinflussen und sich das Vegetativum auch regulierend auf die Immunantwort auswirkt, wurde schon in mehreren Studien nachgewiesen. Für ihre Übersichtsarbeit fanden Papaioannou et al. (92) eine Vielzahl an Studien, deren Ziel es war, die Aktivität des vegetativen Nervensystems mit unterschiedlichen Entzündungsmarkern in Verbindung zu bringen und die Auswirkungen auf die Prognose zugrundeliegender Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen. Bei einer Entzündung aktivieren die freigesetzten Mediatoren, wie beispielsweise Zytokine, afferente parasympathische Nervenfasern, die dann die Information der angelaufenen Entzündungsreaktion an das Gehirn weiterleiten. Die zur Regulation der Entzündungsreaktion aktivierten Mechanismen involvieren sowohl das Hormonsystem (über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) als auch das vegetative Nervensystem, vor allem die parasympathischen Nervenfasern. Die von Papaioannou et al. beschriebenen Studien schlagen mehrere Wege vor, wie die Modulation (hauptsächlich Suppression) der Entzündung durch den Parasympathikus bewerkstelligt wird. Es konnte zum Beispiel demonstriert werden, dass Acetylcholin die Ausschüttung des durch Makrophagen produzierten Zytokins TNF-alpha inhibiert. Vermittelt wird diese Wirkung durch den Nervus vagus auf die Immunzellen in der Milz. Auch weitere Signalstoffe, wie Interleukin-1B und Interleukin-6 sind von dieser Suppression betroffen. In der Literatur wird das als cholinerge anti-inflammatorische Leitungsbahn („cholinergic anti-inflammatory pathway“) bezeichnet. Papaioannou et al. beschreiben in ihrer Zusammenfassung, dass eine Assoziation zwischen der Erhöhung von Entzündungsmarkern und einer überschießenden, mit verschobener sympatho-vagalen Balance einhergehenden Sympathikusaktivität vorhanden ist. Die Autoren und Autorinnen weisen allerdings darauf hin, dass die alleinige Interpretation der Herzfrequenzvariabilitätsparameter in diesem Zusammenhang aufgrund der Komplexität der Materie eventuell unzureichend sein könnte. Die Korrelation zwischen inadäquater Stressantwort und kardiovaskulärem Risiko ließe sich dadurch aber erklären, da die Konzentration von Entzündungsmarkern in Zusammenhang mit erhöhter

kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität steht. Das trifft sowohl auf gesunden Personen als auch auf Patienten und Patientinnen mit koronarer Herzkrankheit zu (92–94).

Generell wird eine zu starke genauso wie eine zu schwache Stressantwort als schlechtes Zeichen für die kardiovaskuläre Gesundheit angesehen (95–98). Dass eine übermäßige Reaktivität zu Anpassungen und Schäden am Herzkreislaufsystem führen kann, ist schon länger bekannt. Die Veränderungen sind vielfältig und beinhalten einen chronischen Hypertonus, Atherosklerose, linksventrikuläre Hypertrophie und Hypertrophie der Muskelschicht in den Arterien. Auch eine verstärkte Oxidation von Cholesterin sowie erhöhte Konzentrationen von pro-inflammatorischen Zytokinen und Insulin im Blut konnten bei Patienten und Patientinnen mit zu hohen Stressreaktionen gemessen werden. Neuerdings gerät eine verminderte kardiovaskuläre Reaktivität ebenfalls immer mehr in den Fokus der Wissenschaft. War bis zuletzt die Meinung vorherrschend, dass das Gegenteil von etwas, das negative Folgen hat, zwangsläufig als protektiv gesehen werden muss, so konnten neuere Experimente zeigen, dass bei Rauchern und Raucherinnen genauso wie bei übergewichtigen Menschen die Stressreaktion vergleichsweise gering ausgeprägt ist (96). Auch in Verbindung mit einer erhöhten Intima-Media-Dicke wurde eine herabgesetzte Stressreaktion der Herzfrequenz gemessen (95). Das sind alles Faktoren, die ein bedeutend erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit sich bringen. Die Kausalität hinter diesen Beobachtungen ist allerdings noch nicht geklärt. Die Vermutungen gehen in die Richtung, dass die verminderte Reaktivität nicht Ursache, sondern selbst Folge einer zugrundeliegenden Fehlregulation des Fettstoffwechsels ist, bei der eine Hyperleptinämie die sympatho-vagale Balance aus dem Gleichgewicht bringt (97,98).

1.4 Fragestellungen und Hypothesen

Zusammenfassend ist sich die Literatur darüber einig, dass Gestationsdiabetes ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist, vorrangig durch gehäuftes Vorkommen eines früher einsetzenden Diabetes mellitus Typ 2 oder eines metabolischen Syndroms. Es gibt allerdings auch Hinweise, dass Gestationsdiabetes als Zeichen einer schon beginnenden Schädigung gesehen werden kann, die dann durch den „Stresstest“ Schwangerschaft symptomatisch wird. Die vorgeschlagenen Mechanismen sind vielseitig und reichen von Störungen der Immunregulation, verbunden mit bzw. auf Basis von einem sympatho-vagalen Ungleichgewicht, bis hin zu oxidativem Stress und (subklinischen) Vaskulopathien. Die Rolle von Endothelfunktionsstörungen, wie

sie auch bei Präeklampsie-Patientinnen vorkommen, wird ebenfalls diskutiert. Diese mikrovaskulären Dysfunktionen könnten Folge wie auch Ursache einer gestörten Insulinwirkung sein (99).

Sollte die zweite Annahme, dass Gestationsdiabetes schon bestehende Probleme demaskiert, stimmen, dann wirft das die Frage auf, ob schon nach der Schwangerschaft messbare Unterschiede der kardiovaskulären Parameter von Frauen mit und ohne Schwangerschaftskomplikationen bestehen. Zu diesem Zweck wurden die Probandinnen bei dieser Diplomarbeit einem milden Stressreiz ausgesetzt, um das Verhalten des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der kardiovaskulären Reaktivität vor und nach der Stresssituation zu beurteilen. Ein ähnlicher Messaufbau (13,14) hat schon gezeigt, dass sowohl Präeklampsiepatientinnen als auch gesunde Schwangere im Gegensatz zu Nulliparen eine verminderte Erholung nach einem Stressor aufweisen. Das unvollständige Wissen über die genauen Pathomechanismen von Gestationsdiabetes und Präeklampsie erschwert zwar den Nachweis von konkreten Verbindungen zwischen den beiden Erkrankungen, trotzdem wird die Meinung, dass beiden Erkrankungen verwandte pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen, von mehreren Autoren und Autorinnen vertreten (100,101). Ausgehend von dieser Annahme ist das zu erwartende Ergebnis der Messungen, dass die Gruppe der Probandinnen mit Schwangerschaftskomplikationen (Gestationsdiabetes oder Präeklampsie) dasselbe Verhalten bei der kardiovaskulären Reaktionsdynamik zeigt wie die Präeklampsiegruppen in den Studien von Lackner et al. und Schmid-Zalaudek et al. (13,14). Die zweite Fragestellung bezieht sich auf die akute Stressreaktion. Die bei Gestationsdiabetespatientinnen und Präeklampsiepatientinnen vermutete verminderte Reaktivität in dieser Situation würde den Verdacht auf kardiovaskulär schädigende pathophysiologische Vorgänge erhärten. Da sich diese Mechanismen bei beiden Patientinnengruppen zu ähneln scheinen, wird weiters erwartet, dass sich die beiden Probandinnengruppen in der akuten Stressreaktion nicht signifikant unterscheiden.

Auch wenn mehrere Studien den Faktor Gestationsdiabetes als unabhängig bei der Entstehung kardiovaskulärer Langzeitfolgen erachten, wird der Beitrag des BMI als maßgeblicher Bestandteil der Pathogenese kontrovers diskutiert. Bei der Aufteilung der Gestationsdiabetespatientinnen in eine Gruppe mit hohem und eine Gruppe mit niedrigem BMI erwarten wir uns Rückschlüsse auf dessen Beteiligung. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, da sich insbesondere jene Gestationsdiabetespatientinnen, die einen niedrigen BMI haben oder keine Insulintherapie in der Schwangerschaft benötigten, der langfristigen Gesundheitsfolgen nicht bewusst sind (102).

Ein vorhandenes Risikobewusstsein ist jedoch ebenfalls kein Garant dafür, dass die Gestationsdiabeteserkrankung als schwer genug wahrgenommen wird, um regelmäßige Nachuntersuchungen wahrzunehmen bzw. eine Therapie in Erwägung zu ziehen (61,63,102). Der Fokus in der Literatur richtet sich zunehmend auf Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere Frauen mit Präeklampsie, als Zielgruppe für kardiovaskuläre Präventionsmaßnahmen (103). Daher ist das Ziel der vorliegenden Diplomarbeit, einen Hinweis darauf zu liefern, ob Gestationsdiabetespatientinnen, genauso wie das für Präeklampsiepatientinnen gezeigt werden konnte (13,14), schon unmittelbar nach der Schwangerschaft Veränderungen der kardiovaskulären Reaktivität aufweisen. Damit würde die Bedeutung von Präventionsmaßnahmen auch für diese Patientinnengruppe unterstrichen werden.

2 Material und Methoden

Die Daten für die Diplomarbeit wurden im Rahmen des Projektes „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“, welches durch den Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank gefördert wurde (OeNB Nr. 16426, Projekt: A26E10600006), erhoben. Das Projekt ist eine Zusammenarbeit des Otto Loewi Forschungszentrums – Lehrstuhl für Physiologie an der Medizinischen Universität Graz, des Klinikums Klagenfurt – Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH Graz, des Instituts für Psychologie – Abteilung für biologische Psychologie an der Karl-Franzens-Universität Graz und des Instituts für Psychologie – Abteilung Sozialpsychologie an der Alpen-Adria-Universität Klagenfurt.

2.1 Probandinnenkollektiv

Die Rekrutierung der Probandinnen für die Studie erfolgte im LKH Graz und am Klinikum Klagenfurt auf den Abteilungen für Geburtshilfe mittels Informationsfoldern und persönlichen Gesprächen mit Ärzten und Ärztinnen sowie Krankenpflegern und Krankenpflegerinnen. Interessierte Frauen wurden in weiterer Folge telefonisch kontaktiert und vor Studieneinschluss persönlich ausführlich über die Studie aufgeklärt. Bei der ersten Messung wurden die Probandinnen gebeten, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben und es wurde darauf hingewiesen, dass ein Ausscheiden aus der Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich wäre. Dieses Vorgehen und die weitere Durchführung der Studie wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nr.: 27-515 ex 14/15).

Die Frauen wurden entsprechend ihrer Befunde in 3 Gruppen eingeteilt; jede Gruppe mit spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien. Diese basierten auf den Definitionen des American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy aus dem Jahr 2013 (104) und der American Diabetes Association aus dem Jahr 2011 (105):

- Gruppe „Gesund“: Frauen mit einer komplikationslosen Schwangerschaft
- Gruppe „Präeklampsie“: Frauen, bei denen die Diagnose Präeklampsie gestellt wurde
- Gruppe „Gestationsdiabetes“: Frauen mit der Diagnose Gestationsdiabetes mellitus

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es gab sowohl generelle Kriterien, die erfüllt sein mussten, um in die Studie aufgenommen zu werden und weitere gruppenspezifische Kriterien, die dann in weiterer Folge die Gruppenzugehörigkeit innerhalb der Studie bestimmten.

2.1.1.1 Generelle Kriterien

Für alle Gruppen geltenden Einschlusskriterien:

- Mindestalter: 18 Jahre
- Maximalalter: 45 Jahre
- Pflichtschulabschluss
- Sprachverständnis mindestens B2-Niveau
- Kein weiterer Kinderwunsch im Zeitrahmen der Studie (12 Monate)
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Für alle Gruppen geltenden Ausschlusskriterien:

- Unmittelbar der Studie vorangegangene Mehrlingsschwangerschaft
- Erneute Schwangerschaft im Zeitrahmen der Studie (12 Monate)
- Drogenkonsum vor, während oder nach der Schwangerschaft
- Alkoholabhängigkeit
- Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- Nierenerkrankungen
- Nierentransplantation in der Vergangenheit
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Chronischer Bluthochdruck
- Antiphospholipid-Syndrom
- Hypothyreose
- Krampfanfälle

2.1.1.2 Gruppenspezifische Einschlusskriterien

Gruppe „Gesund“:

- Unauffällige Schwangerschaft und Geburt

Gruppe „Präeklampsie“:

- In oder ab der 20. Schwangerschaftswoche zweimalig, im Abstand von mindestens 4 Stunden gemessener systolischer Blutdruck ≥ 139 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg, wenn sich beide Werte innerhalb der ersten 12 Wochen nach der Entbindung wieder auf normotensive Werte absenkten.

Zusätzlich das Zutreffen mindestens eines der nachfolgend genannten Kriterien:

- Das Auftreten einer Proteinurie, definiert durch eines der folgenden Kriterien:
 - ≥ 300 mg Protein im 24-h-Sammelurin
 - Verhältnis Protein/Kreatinin ≥ 0.3
 - Protein im Urin ≥ 30 mg/dl oder +1 auf dem Harnstreifen
- Zweimalig, im Abstand von mindesten 15 Minuten gemessener systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg
- Zweimalig, im Abstand von mindestens 15 Minuten gemessener diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg
- Thrombozytopenie $< 100\ 000/\mu\text{l}$
- Leberfunktionsstörung mit AST- oder ALT-Werten ≥ 70 units/l oder auf das Zweifache erhöhte Normalwerte
- Niereninsuffizienz, diagnostiziert durch einen Serum-Kreatinin-Wert ≥ 1.1 mg/dl oder durch eine Erhöhung des Wertes auf das Doppelte des vor der Schwangerschaft gemessenen Wertes
- Pulmonale Ödeme
- Kopfschmerzen oder optische Beeinträchtigungen wie verschwommenes Sehen, das Sehen von Blitzen, oder das Auftreten eines Sehverlustes sowie weiterer Symptome, die auf eine eventuelle neurologische oder zerebrale Beteiligung hinweisen

Gruppe „Gestationsdiabetes“:

Das Auftreten der folgenden Werte im oGTT innerhalb der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche:

- Nüchternplasmaglukosewert ≥ 92 mg/dl
- 1-h-Wert ≥ 180 mg/dl
- 1-h-Wert ≥ 153 mg/dl

2.2 Datenerhebung

Gemessen wurde in Graz und Klagenfurt, wobei an beiden Orten der gleiche Messablauf und die gleichen Geräte und Verfahren zum Einsatz kamen. Jede Probandin wurde 5 Mal gemessen; mit vorgegebenen Abständen zwischen den einzelnen Messungen. Die erste Messung erfolgte 16 Wochen nach der Geburt des Kindes, die darauffolgenden Messungen jeweils im Abstand von 8 Wochen. Für jeden Termin wurde ein Zeitfenster von einer Woche vor bzw. nach der Messung eingehalten, falls zum optimalen Messzeitpunkt nicht gemessen werden konnte (Abbildung 3).

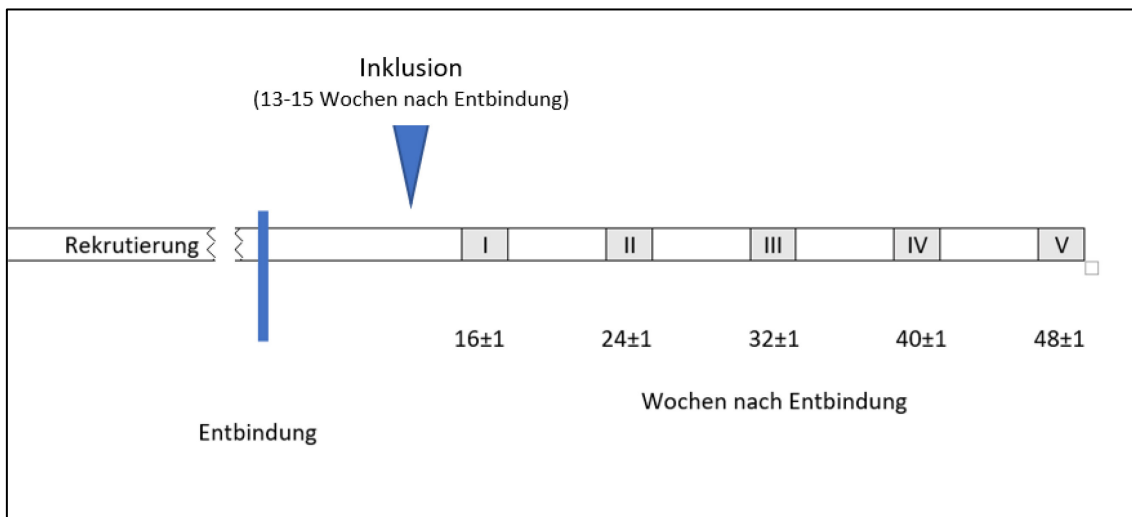


Abbildung 3: Messzeitpunkte

Erhoben wurden neben kardiovaskulären Parametern auch anthropometrische Daten und Daten zu psychosozialen Faktoren, Lebensstil und Stillgewohnheiten.

Für die Diplomarbeit wurden die Daten von insgesamt 78 Probandinnen verwendet, 30 Frauen ohne Schwangerschaftskomplikationen und jeweils 24 Frauen mit Präeklampsie oder

Gestationsdiabetes, wobei jeweils nur die Daten des ersten Messzeitpunktes zur Analyse herangezogen wurden.

2.2.1 Kardiovaskuläre Parameter

Die Erhebung der kardiovaskulären Parameter erfolgte mit dem Task Force Monitor (TFM) der Firma CNSystems Medizintechnik AG. Das Gerät maß kontinuierlich den Blutdruck mittels Fingermanschette und zeichnete synchron ein Elektrokardiogramm und eine Impedanzkardiografie auf. Somit waren die Parameter Herzfrequenz, kontinuierlicher arterieller Blutdruck, das Schlagvolumen und der totale periphere Widerstand erfasst.

Die Herzfrequenz wurde durch die RR-Intervalle im 6-Kanal EKG bestimmt, aufgezeichnet durch die unipolare Extremitäten-Ableitung nach Goldberger und die bipolare Extremitäten-Ableitung nach Einthoven. Die Elektroden für das EKG wurden am Thorax angebracht. Eine im Bereich zwischen der rechten Brust und der rechten Schulter, eine im Bereich zwischen der linken Brust und der linken Schulter und zwei auf Höhe des Bauchnabels, jeweils rechts und links geradlinig unter den oberen Elektroden (Abbildung 4).

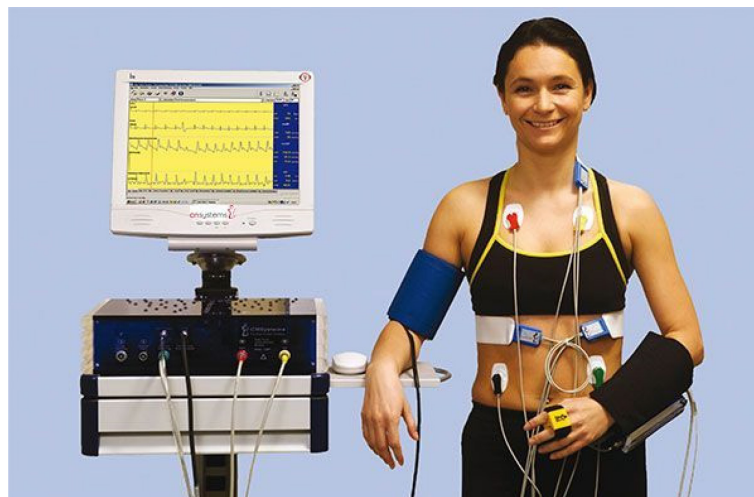


Abbildung 4: Platzierung der Elektroden bei den Messungen (Quelle: CNSystems, Graz
URL<<https://www.cnsystems.com/applications/diagnosis/health-checkup-prevention>>, 12.10.2018)

Die Blutdruckmessung erfolgte auf zwei Arten. Einerseits kontinuierlich mit dem, von CNSystems entwickelten, „Continuous Noninvasive Arterial Pressure System“ (CNAP® System) (106), andererseits oszillometrisch am rechten Oberarm im 4-Minuten-Intervall. Das CNAP® System misst kontinuierlich von Pulsschlag zu Pulsschlag den Blutdruck in einer Fingerarterie. Dafür wird mit einem in der Fingermanschette eingebauten

Infrarotsensor der Blutfluss in der Fingerarterie detektiert und durch ständiges Auf- und Abpumpen der Fingermanschette der Blutfluss konstant gehalten. Dieser sich stetig ändernde Gegendruck der Manschette entspricht daher den Druckverhältnissen in der Arterie. Da sich die Blutdruckamplituden in den Fingerarterien physiologischerweise von denen im Oberarm auf Herzhöhe unterscheiden, werden die am Finger gemessenen Werte in einem vorgegebenen Intervall zum am Oberarm oszillometrisch gemessenen Blutdruck kalibriert (107,108). Die Fingermanschetten wurden am Zeigefinger und am Mittelfinger der linken Hand angebracht, um dem unangenehmen Gefühl am gemessenen Finger durch einen Wechsel der verwendeten Manschette entgegenwirken zu können.

Zur Messung des Schlagvolumens wurde eine transthorakale Impedanzkardiografie verwendet. Die Bandelektroden, zwei positioniert seitlich am Brustkorb auf Höhe des Xiphoids und eine im Nacken der Probandinnen, maßen die durch den Auswurf des Blutes aus dem linken Ventrikel in die Aorta bedingten Veränderungen der thorakalen Impedanz (109,110). Durch das daraus abgeleitete Herzminutenvolumen wurde dann in weiterer Folge auch der totale periphere Widerstand ausgerechnet (siehe Formel 1, S.26) (80,82,111,112).

2.2.2 Psychologische Parameter

Um die Beeinflussung der kardiovaskulären Parameter durch psychische Störfaktoren einschätzen zu können, wurden diese mittels Fragebögen vor jeder Messung erhoben. Die inkludierten Fragebögen waren die Langversion der allgemeinen Depressionsskala (ADS-L), die University of California at Los Angeles Loneliness Scale (UCLA-LS), der ENRICH Social Support Inventory (ESSI), der Perceived Stress Questionnaire (PSQ), der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) und der Stressverarbeitungsfragebogen SVF-48. Es wurden jeweils die deutschsprachigen Versionen verwendet. Weiters mussten die Probandinnen unter laufender Aufnahme der kardiovaskulären Parameter auch zwei kognitive Tests durchführen, den California Verbal Learning Test (CVLT) (113,114) und den Mittenecker Pointing Test (MPT) (115,116).

Die allgemeine Depressionsskala erfragt die Beeinträchtigung durch depressive Symptome. Dabei wird nach diversen emotionalen, kognitiven wie auch somatischen Beschwerden in der Woche vor der Messung gefragt. Die Auswertung erfolgt durch den Vergleich mit geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerten (117).

Der CVLT diente primär zur Erzeugung einer Stresssituation, wurde für die Diplomarbeit aber trotzdem rudimentär ausgewertet, um Vergleiche zwischen den Probandinnen ziehen

zu können. Die Aufgabe bestand darin, sich eine Wortliste mit 16 Wörtern aus 4 semantischen Gruppen zu merken (siehe Anhang 1). Die Wörter wurden den Probandinnen in ungeordneter Reihenfolge mittels Kopfhörer 5-mal vorgespielt, wobei sie nach jedem Durchgang gebeten wurden, nach einer 30-sekündigen Pause, das Gemarkte in beliebiger Reihenfolge wiederzugeben. Die Abfolge der vorgelesenen Wörter blieb über die Durchgänge hinweg dieselbe und die Geschwindigkeit mit der vorgelesen wurde betrug ungefähr 2 Sekunden pro Wort. Nach dem fünften Durchgang wurde einmalig eine weitere Wortliste vorgespielt, in gleicher Weise, aber mit anderen Wörtern und Wortgruppen. Diese Liste musste von den Probandinnen ebenfalls wiedergegeben werden und diente der Ablenkung, um die folgende Wiederholung der ersten Liste, diesmal ohne vorherige Einspielung, zu erschweren. Nach 20 Minuten mussten die Probandinnen die erste Liste, ebenfalls ohne vorherige Einspielung, ein letztes Mal wiedergeben, um eine Beurteilung des Langzeitgedächtnisses vornehmen zu können. Bei der Dokumentation wurde die Reihenfolge, in der die Wörter genannt wurden, mitgeschrieben und auch die Mehrfachnennung einzelner Wörter und das Nennen falscher Wörter dokumentiert. Für die Diplomarbeit wurde nur die Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter verglichen.

Der MPT ist ein Test um Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen und anderen kognitiven Funktionen zu untersuchen (116). Exekutivfunktionen sind ein Oberbegriff für kognitive Funktionen, die dazu beitragen, die Leistungsfähigkeit sicherzustellen und den Alltag erfolgreich zu bewältigen. Sie sind daher ein wesentlicher Bestandteil bei der Handlungsplanung und Handlungskoordination und beinhalten unter anderem die Fähigkeit zur Selbstkontrolle, Motivation und Anpassung an die Umwelt. Sie sind alle essentielle Fertigkeiten, um Aufgaben erfolgreich durchführen zu können (118). Neben der Untersuchung dieser kognitiven Flexibilität, diente dieser Test auch zur Überbrückung der 20 Minuten, die nötig waren, um das Langzeitgedächtnis mittels CVLT beurteilen zu können. Die Probandinnen wurden aufgefordert, in einem über Kopfhörer vorgegebenen, gleichmäßigen Takt (1.2 Anschläge/Sekunde) 9 markierte Tasten einer Tastatur zu drücken. Es wurde ihnen zuvor die Anweisung gegeben, dies in möglichst zufälliger Reihenfolge, ohne eine bestimmte Tastenabfolge einzuhalten, durchzuführen, dabei aber nach Möglichkeit alle Tasten gleich oft zu verwenden. Nach 180 Anschlägen wurde die Aufnahme automatisch gestoppt. Bei der Auswertung wurde dann analysiert, wie hoch die „Symbol-redundancy“ und die „Context-redundancy“ waren. Symbol-redundancy beschreibt, ob alle Tasten benutzt wurden und ist am niedrigsten, wenn jede Taste gleich oft gedrückt wurde. Eine Erhöhung könnte unter anderem auf eine Beeinträchtigung des

Arbeitsgedächtnisses hindeuten. Die Context-redundancy hingegen ist umso niedriger, je zufälliger die Tastenabfolge gewählt wurde. Eine Erhöhung tritt zum Beispiel bei einer gestörten Impulskontrolle und bei mangelnder gedanklicher Flexibilität auf (116,119).

Des Weiteren konnte durch den MPT auch die Fokussierung auf die gestellten Aufgaben beurteilt werden, um durch Demotivation verfälschte Ergebnisse, sowohl beim CVLT als auch bei den davon abhängigen kardiovaskulären Parametern, zu entdecken. Das Erfragen des subjektiv empfundenen Schweregrades der Aufgaben und die Fragen nach der persönlichen Beanspruchung und Belastung durch die Aufgaben dienten ebenfalls diesem Zweck.

2.2.3 Messablauf

Um die Vergleichbarkeit aller Messungen zu garantieren, wurde für die Studie ein automatischer Messablauf mittels MATLAB, einer Software der Firma The Math Works Inc., erstellt. Dieser Ablauf gewährleistete die Einhaltung der für die korrekte Erfassung der kardiovaskulären Parameter essenziellen Zeitfenster innerhalb der Messungen (Abbildung 5).

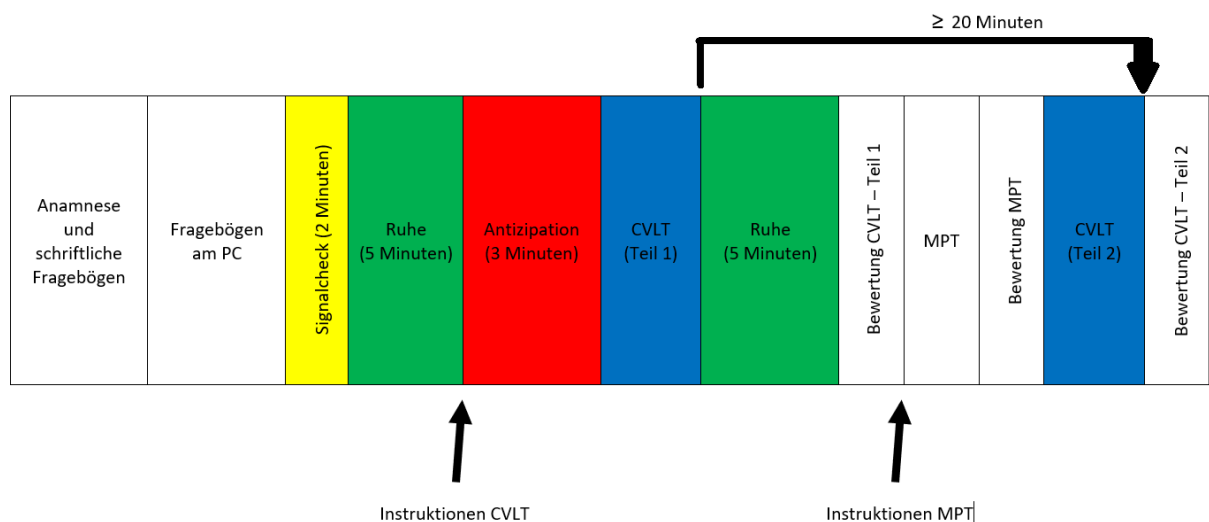


Abbildung 5: Messablauf

Die gesamte Messung dauerte ungefähr 1.5 Stunden und wurde bei allen 5 Messzeitpunkten je Probandin gleich durchgeführt. Zuerst wurde eine Anamnese zur momentanen Lebenssituation erhoben. Dabei wurde nach der Entwicklung des Kindes gefragt und nach Erkrankungen oder anderweitigen Belastungen zur Zeit der jeweiligen Messung. Bei der für

diese Diplomarbeit berücksichtigten 1. Messung wurde zusätzlich eine ausführliche Anamnese zum Schwangerschaftsverlauf und zu etwaigen vorangegangenen Schwangerschaften erhoben. Es wurde auch eine ausführliche Information zur Studie angeboten und die Einwilligungserklärung zur Unterschrift vorgelegt, falls dies nicht schon zu einem früheren Zeitpunkt erfolgt war. Daher war die Dauer der Messungen zum 1. Messzeitpunkt etwas verlängert. Nach der Anamnese wurden die Probandinnen gebeten, einen Fragebogen zu ihren Stillgewohnheiten zu beantworten. Danach wurde mit den Probandinnen der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität (120) ausgefüllt. Anschließend wurden die Körpergröße, das Körpergewicht, der Abstand von Nackenbasis zum Xiphoid und die Umfänge auf Hüfthöhe, Bauchnabelhöhe und Xiphoidhöhe bestimmt. Diese Daten wurden in die TFM-Bedienoberfläche eingegeben und die Probandinnen dann gebeten, die psychologischen Fragebögen am Computer zu beantworten.

Sobald die Probandinnen mit dem Ausfüllen fertig waren, wurden ihnen die Blutdruckmanschetten und die EKG- und Impedanzkardiografie-Elektroden angelegt und die Messung der kardiovaskulären Parameter gestartet. Um die korrekte Funktion der Blutdruckmanschetten und die Lage der Elektroden sicherzustellen, wurde eine ungefähr 2-minütige Überprüfung der Signale durchgeführt, bevor mit dem Beginn der ersten Ruhemessung gestartet wurde. Für die Ruhemessung wurden die Probandinnen aufgefordert sich zu entspannen, der Raum wurde abgedunkelt und die Mobiltelefone ausgeschaltet, um eine störungsfreie Umgebung zu schaffen. Nach der 5-minütigen Ruhemessung wurde den Probandinnen bei jeder Messung, ungeachtet des Messzeitpunktes, die gleiche Instruktion vorgesprochen:

Manche körperlichen Veränderungen, wie sie zum Beispiel bei einer Schwangerschaft oder verschiedenen Erkrankungen vorkommen, können sich auch auf die Funktionen des Gehirns auswirken. Ein besonders sensibler Indikator für solche Verschlechterungen ist, wie gut man sich Dinge merken kann. Wir werden jetzt daher einen kurzen Gedächtnistest dazu machen. Das Testergebnis wird von Kolleginnen und Kollegen auf der Psychiatrie und Neurologie ausgewertet und es wird geschaut, ob die Resultate dem Alter entsprechend sind, oder ob es Hinweise auf eine Alterung des Gehirns gibt. Dazu werden wir Ihnen mehrfach Wortlisten über den Kopfhörer einspielen. Bitte folgen Sie der Anleitung und warten Sie mit Ihrer Antwort immer bis der 30-sekündige Countdown heruntergezählt wurde. Sie haben jetzt 3 Minuten Zeit, sich gedanklich vorzubereiten. Der Test startet danach automatisch.

Da die Instruktion primär der Stressinduktion diene, wurde im Sinne der Vergleichbarkeit darauf geachtet, diese Instruktion bei jedem Messzeitpunkt und bei jeder Probandin in demselben Wortlaut zu wiederholen. Nach der Instruktion kam die Antizipationsphase, in der 3 Minuten lang die Reaktion des kardiovaskulären Systems auf diesen Stressreiz aufgezeichnet wurde. Danach folgten der CVLT und anschließend eine weitere 5 Minuten lange Ruhemessung, in der die kardiovaskuläre Erholung angeschaut wurde.

Um den Finger, an dem der TFM den Blutdruck maß, zu entlasten, wurde den Probandinnen nach der 2. Ruhephase angeboten, die messende Fingermanschette zu wechseln. Außerdem wurden sie gebeten, den ersten Durchgang des CVLT hinsichtlich des Schweregrades und der gefühlten Beanspruchung und Belastung durch die Aufgabe zu bewerten. Sobald das Signal der Fingermanschette wieder kalibriert war, erhielten die Probandinnen die Anleitung für den MPT, sowohl schriftlich am Computer als auch verbal durch die Versuchsleiterin oder den Versuchsleiter. Die Messungen der Blutdruckmanschette am Oberarm wurden während des MPT angehalten, um eine ungestörte Durchführung zu gewährleisten.

Nach der erfolgreichen Absolvierung des MPT wurde die Blutdruckmessung erneut gestartet und die Probandinnen mussten diese Aufgabe ebenfalls, wie zuvor den CVLT, bewerten. Da für die Erfassung des Langzeitgedächtnisses zwischen dem ersten CVLT-Durchgang und dem zweiten Durchgang mindestens 20 Minuten vergehen mussten, wurde im Anschluss an die Bewertung die verbleibende Zeit abgewartet, falls die 20 Minuten noch nicht erreicht oder überschritten waren. Nach der Durchführung des zweiten CVLT-Durchgangs mussten die Probandinnen dieses verzögerte Widergeben der Wortliste ebenfalls bewerten.

2.2.4 Datenauswertung und statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde die Software IBM SPSS Statistics (International Business Machines Corporation, Armonk, USA) Version 24 verwendet. Die Auswertung erfolgte nur mit den Daten des ersten Messzeitpunktes. Untersucht wurden einerseits die Veränderungen der kardiovaskulären Reaktivität in den einzelnen Abschnitten der Messung (Ruhephase-1, Antizipationsphase, CVLT-Durchgänge, Ruhephase-2), andererseits mögliche Korrelationen zwischen den kardiovaskulären Parametern und den erhobenen psychologischen und sozialen Faktoren.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt wurden die Daten von 78 Probandinnen für die Diplomarbeit ausgewertet. 30 Probandinnen waren in der Gruppe ohne diagnostizierten Schwangerschaftskomplikationen (GE), 48 in der Gruppe mit diagnostizierten Schwangerschaftskomplikationen (entweder Präeklampsie oder Gestationsdiabetes). Die Gruppe der Probandinnen mit Schwangerschaftskomplikationen (SK) war noch weiter unterteilt in eine Gruppe mit vorangegangener Präeklampsie (PE, $n = 24$) und eine Gruppe mit der Diagnose Gestationsdiabetes (GDM, $n = 24$). Die Gruppe mit Gestationsdiabetes bestand ebenfalls aus 2 Subgruppen: Eine Gruppe mit hohem BMI (GDM_BMI_h, $n = 15$) und einer Gruppe mit niedrigem BMI (GDM_BMI_n, $n = 9$).

Tabelle 6 zeigt die arithmetischen Mittel und die Standardabweichungen der anthropometrischen Daten für die Gesamtheit der Probandinnen und für die zwei Hauptgruppen GE und SK. Weiters sind die arithmetischen Mittel und die Standardabweichungen der ADS-Scores und der durchschnittlichen kardiovaskulären Messwerte während der ersten Ruhephase (Herzfrequenz Ruhe 1 [HrR1], systolischer Blutdruck Ruhe 1 [SbdR1] und diastolischer Blutdruck R1 [DbpR1]) für dieselben Gruppen dargestellt. Um eine adäquate Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden dabei in den Ruhephasen nur die zentralen 3 Minuten der Messungen zur Analyse herangezogen.

Tabelle 6: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der anthropometrischen Daten, der kardiovaskulären Messwerte und des ADS-Scores während der ersten Ruhephase für die Gesamtheit der Probandinnen und für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

	gesamt (n=78)		GE (n=30)		SK (n=48)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Alter (Jahre)	32.56	4.86	32.63	3.89	32.52	5.42
BMI (kg/m ²)	26.43	5.72	24.38	4.44	27.70	6.09
ADS (Score)	9.38	6.35	8.73	6.55	9.75	6.26
HrR1 (Schläge/Minute)	72.64	8.46	72.68	7.55	72.63	9.06
SbpR1 (mmHg)	109.57	11.86	108.11	9.96	110.48	12.93
DbpR1 (mmHg)	71.11	9.43	69.85	8.96	71.90	9.73

GE=Gruppe Gesund, SK=Gruppe Schwangerschaftskomplikation, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, BMI=Body-Mass-Index, ADS=allgemeine Depressionsskala, HrR1=Herzfrequenz in Ruhephase 1, SbpR1=systolischer Blutdruck in Ruhephase 1, DbpR1=diastolischer Blutdruck in Ruhephase 1

In Tabelle 6 ist sichtbar, dass die Stichprobe hinsichtlich des Alters und der kardiovaskulären Parameter in Ruhe 1 sehr homogen war. Einzig beim BMI zeigte sich ein größerer Unterschied zwischen der gesunden Gruppe und der Gruppe mit Schwangerschaftskomplikationen. Zur Überprüfung dieser Beobachtungen wurde ein t-test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Der Test bestätigte, dass die Unterschiede im Alter, $t(74.42) = 0.11$, $p = .915$, des ADS-scores, $t(76) = -0.69$, $p = .495$, der Herzfrequenz, $t(76) = 0.03$, $p = .979$, des systolische Blutdrucks, $t(76) = -0.86$, $p = .394$, und des diastolische Blutdrucks, $t(76) = -0.94$, $p = .353$, allesamt nicht signifikant waren. Alleinig beim BMI zeigte sich, dass die Gruppe der Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen wesentlich höhere Werte aufwies als die Gruppe der gesunden Frauen, $t(74.10) = -2.77$, $p = .007$.

Tabelle 7 zeigt die Gegenüberstellung der selben Variablen bei den Untergruppen der Probandinnen mit Präeklampsie, der Probandinnen mit Gestationsdiabetes und den zwei Gestationsdiabetes-Untergruppen.

Tabelle 7: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der anthropometrischen Daten, der kardiovaskulären Messwerte und des ADS-Scores während der ersten Ruhephase für die Untergruppen PE, GDM, GDM_BMI_h und GDM_BMI_n

	PE (n=24)		GDM (n=24)		GDM_BMI_h (n=15)		GDM_BMI_n (n=9)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Alter (Jahre)	32.75	5.08	32.29	5.84	32.67	4.84	31.67	7.50
BMI (kg/m ²)	26.55	4.94	28.85	6.98	33.19	4.77	21.60	2.39
ADS (Score)	10.17	6.91	9.33	5.66	8.40	6.01	10.89	4.96
HrR1 (Schläge/Minute)	70.98	8.81	74.27	9.19	75.26	8.62	72.62	10.38
SbpR1 (mmHg)	110.78	11.61	110.19	14.37	114.29	15.58	103.35	9.20
DbpR1 (mmHg)	72.56	9.20	71.23	10.38	72.47	11.97	69.18	7.17

PE=Gruppe Präeklampsie, GDM=Gruppe Gestationsdiabetes, GDM_BMI_h=Gruppe Gestationsdiabetes mit hohem Body-Mass-Index, GDM_BMI_n=Gruppe Gestationsdiabetes mit niedrigem Body-Mass-Index, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, BMI=Body-Mass-Index, ADS=allgemeine Depressionsskala, HrR1=Herzfrequenz in Ruhephase 1, SbpR1=systolischer Blutdruck in Ruhephase 1, DbpR1=diastolischer Blutdruck in Ruhephase 1

Auch hier zeigt sich ein ähnliches Bild wie zuvor beschrieben. Auffallend ist wiederum der Unterschied im BMI. Vor allem bei der Gruppe mit Gestationsdiabetes ist ein enormer Unterschied zwischen dem kleinsten Messwert (17.82 kg/m²) und dem größten Messwert (42.68 kg/m²) festzustellen. Die Spannweite ist bei den Frauen mit Präeklampsie zwar ebenfalls hoch (Minimum: 20.21 kg/m², Maximum: 38.75 kg/m²), aber im Vergleich dazu deutlich geringer ausgeprägt. Deshalb wurde die Gruppe der Frauen mit Gestationsdiabetes in eine Untergruppe mit niedrigem BMI (Minimum: 17.82 kg/m², Maximum: 23.79 kg/m²) und eine Untergruppe mit hohem BMI (Minimum: 25.68 kg/m², Maximum: 42.68 kg/m²) aufgeteilt. Als Grenze diente dabei der Übergang von Normalgewicht zu Präadipositas bei

25 kg/m², wie in der von der Weltgesundheitsorganisation benutzten Definition beschrieben (121).

3.2 Verhalten der kardiovaskulären Parameter im Verlauf der Messung

3.2.1 Gesund vs. Schwangerschaftskomplikation

Für den Vergleich der kardiovaskulären Parameter im Verlauf der Messungen zwischen den Gruppen der Frauen ohne Schwangerschaftskomplikation und der Frauen mit Schwangerschaftskomplikation wurde eine 2-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt. Die unabhängigen Variablen waren dabei die Zugehörigkeit zu einer der Gruppen (GE vs. SK) und die einzelnen Abschnitte der Messung (Ruhe 1, Antizipationsphase, Ruhe 2). Die Gruppen bildeten die Zwischensubjektfaktoren und die Abschnitte die Innersubjektfaktoren. Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und diastolischer Blutdruck sowie der SDNN-Wert und der RMSSD-Wert als Maß für die Herzfrequenzvariabilität wurden als abhängige Variablen analysiert.

3.2.1.1 Herzfrequenz

Bei der Analyse der Herzfrequenz zeigte sich, dass sie sich in der ersten Ruhephase (HrR1) und der Antizipationsphase (HrA) in beiden Gruppen nicht unterschiedlich verhielt (siehe Tabelle 8 und Abbildung 6).

Tabelle 8: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenz in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

	GE (n=30)		SK (n=48)	
	M	SD	M	SD
HrR1 (Schläge/Minute)	72.68	7.55	72.63	9.06
HrA (Schläge/Minute)	74.03	8.42	74.41	9.00
HrR2 (Schläge/Minute)	75.40	8.40	75.12	10.16

GE=Gruppe Gesund, SK=Gruppe Schwangerschaftskomplikation, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, HrR1=Herzfrequenz Ruhephase 1, HrA=Herzfrequenz Antizipationsphase, HrR2=Herzfrequenz Ruhephase 2

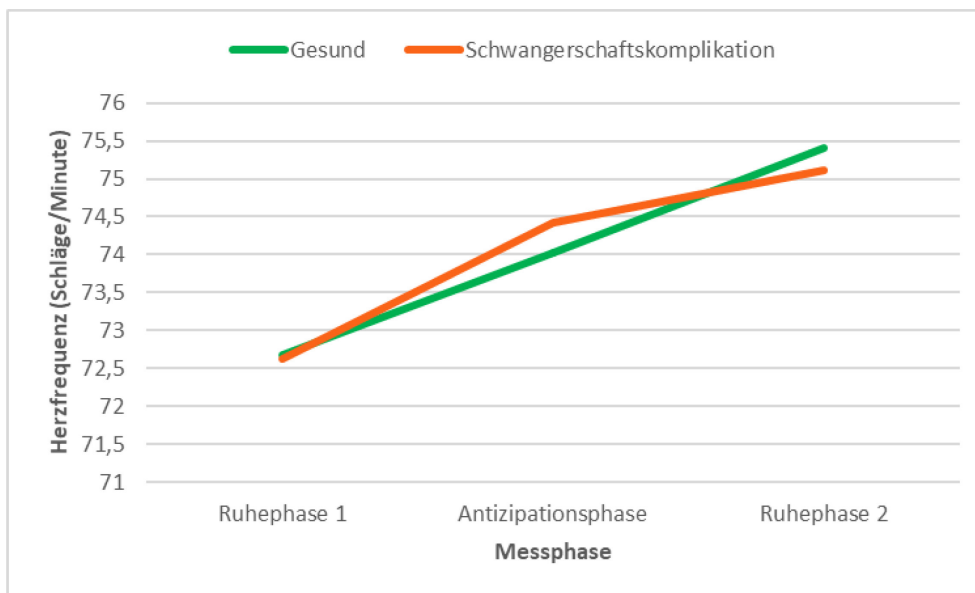


Abbildung 6: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der Herzfrequenz in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation¹

Wie in Tabelle 8 und Abbildung 6 ersichtlich ist, war die Herzfrequenz in der ersten Ruhephase in beiden Gruppen nahezu identisch. Nach dem Setzen des Stressors durch Ankündigung der Gedächtnisaufgabe, stieg die durchschnittliche Herzfrequenz, beide Gruppen zusammengenommen, bedeutend an, $F(1, 76) = 24.60, p < .001$. Die Gruppe der

¹ Um die Werte der einzelnen Messzeitpunkte anschaulich in Relation zueinander zu stellen, wurde in den Grafiken auf die Darstellung des größeren zeitlichen Abstandes zwischen Antizipationsphase und Ruhephase 2 verzichtet.

Frauen mit Schwangerschaftskomplikation erreichte dabei in der Antizipationsphase eine etwas höhere mittlere Herzfrequenz als die Kontrollgruppe. Der Gruppeneffekt auf den Anstieg der Herzfrequenz war allerdings nicht signifikant, $F(1, 76) = 0.45, p = .505$.

Ein ähnliches Verhalten zeigte sich bei der Betrachtung der Herzfrequenzunterschiede zwischen Ruhephase 1 und Ruhephase 2. Darüber hinaus zeigt Abbildung 6, dass nach der Durchführung des CVLT und dem damit verbundenen Ende der Stresssituation beide Gruppen das höhere Herzfrequenzniveau der Antizipationsphase beibehielten bzw. im Vergleich dazu die mittlere Herzfrequenz sogar noch weiter anstieg. Dieser weitere Anstieg der Herzfrequenz fiel bei der gesunden Gruppe deutlicher aus als bei der Gruppe mit einer Schwangerschaftskomplikation. Die Erhöhung der Herzfrequenz von Ruhephase 1 zu Ruhephase 2 war, über beide Gruppen gesehen, erneut hoch signifikant, $F(1, 76) = 46.92, p < .001$, im Gegensatz zum Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Veränderung der Herzfrequenz, $F(1, 76) = 0.10, p = .758$.

3.2.1.2 Blutdruck

Die Messwerte des systolischen Blutdrucks in der ersten Ruhephase und der Antizipationsphase sind in Tabelle 9 und Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 9: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

	GE (n=30)		SK (n=48)	
	M	SD	M	SD
SbpR1 (mmHg)	108.11	9.96	110.48	12.93
SbpA (mmHg)	111.24	10.59	113.45	13.31
SbpR2 (mmHg)	113.38	9.68	115.88	13.39

GE=Gruppe Gesund, SK=Gruppe Schwangerschaftskomplikation, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, SbpR1=systolischer Blutdruck Ruhephase 1, SbpA=systolischer Blutdruck Antizipationsphase, SbpR2=systolischer Blutdruck Ruhephase 2

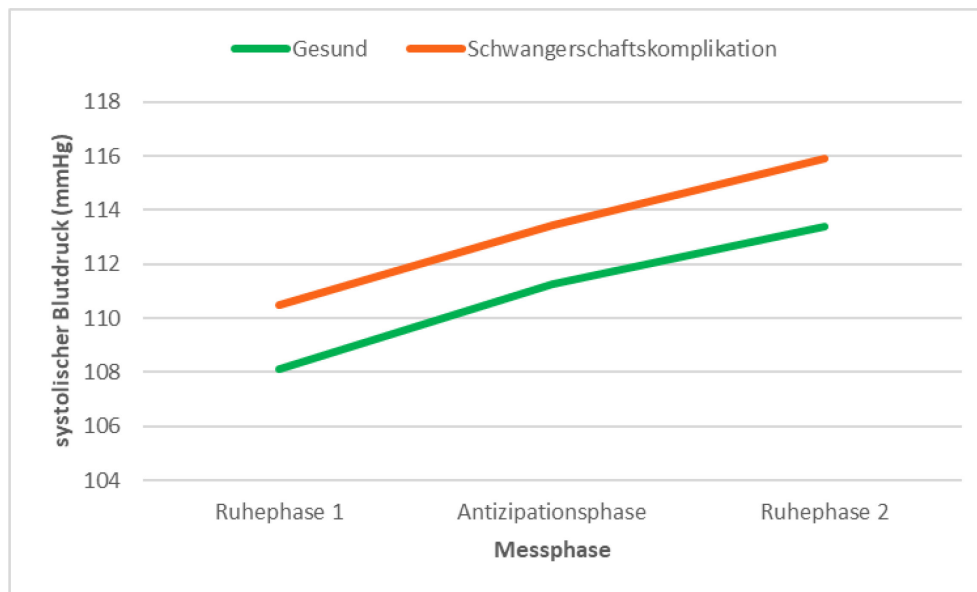


Abbildung 7: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte des systolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

Der systolische Blutdruck spiegelt den Anstieg der Herzfrequenz in dieser Phase wider. Der einzige Unterschied ist jedoch, dass die Frauen mit vorangegangener Schwangerschaftskomplikation schon in der Ruhephase von einem höheren Niveau starteten und diese Differenz der Blutdruckwerte blieb in der Antizipationsphase nahezu unverändert bestehen. Der Effekt der Messphase auf den systolischen Blutdruck war auch bedeutend, $F(1, 76) = 37.04, p < .001$. Der Haupteffekt Gruppe auf den Anstieg der Werte war hingegen wiederum nicht signifikant, $F(1, 76) = 0.03, p = .873$.

Wie auch in der Antizipationsphase entsprach das Verhalten des systolischen Blutdrucks in der zweiten Ruhephase dem der Herzfrequenz. Abbildung 7 zeigt einen parallelen Anstieg der Blutdruckwerte von Ruhephase 1 zu Ruhephase 2. Wie schon bei der Herzfrequenz zu beobachten war, stieg auch der Blutdruck im Vergleich zur Antizipationsphase noch weiter an. Diesmal präsentierte sich der weitere Anstieg der Werte in den zwei Gruppen allerdings quantitativ ausgeglichener. Der Effekt der Messphase auf den systolischen Blutdruck war auch beim Vergleich von Ruhephase 1 zu Ruhephase 2 signifikant, $F(1, 76) = 71.90, p < .001$, im Gegensatz zum Einfluss der Wechselwirkung zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messphase auf die systolischen Blutdruckwerte, $F(1, 76) = 0.01, p = .921$.

Der diastolische Blutdruck wich bei der Analyse von der Ruhephase 1 und der Antizipationsphase von dem bisherigen Muster ab. In Tabelle 10 und Abbildung 8 ist zu sehen, wie der diastolische Blutdruckwert bei den Probandinnen ohne

Schwangerschaftskomplikation einen beträchtlich steileren Anstieg verzeichnet als der Wert bei den Probandinnen mit Schwangerschaftskomplikation.

Tabelle 10: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen des diastolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

	GE (n=30)		SK (n=48)	
	M	SD	M	SD
DbpR1 (mmHg)	69.85	8.96	71.90	9.73
DbpA (mmHg)	72.60	8.01	72.92	9.68
DbR2 (mmHg)	74.10	8.18	75.93	9.42

GE=Gruppe Gesund, SK=Gruppe Schwangerschaftskomplikation, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, DbpR1=diastolischer Blutdruck Ruhephase 1, DbpA=diastolischer Blutdruck in der Antizipationsphase, DbpR2=diastolischer Blutdruck in Ruhephase 2

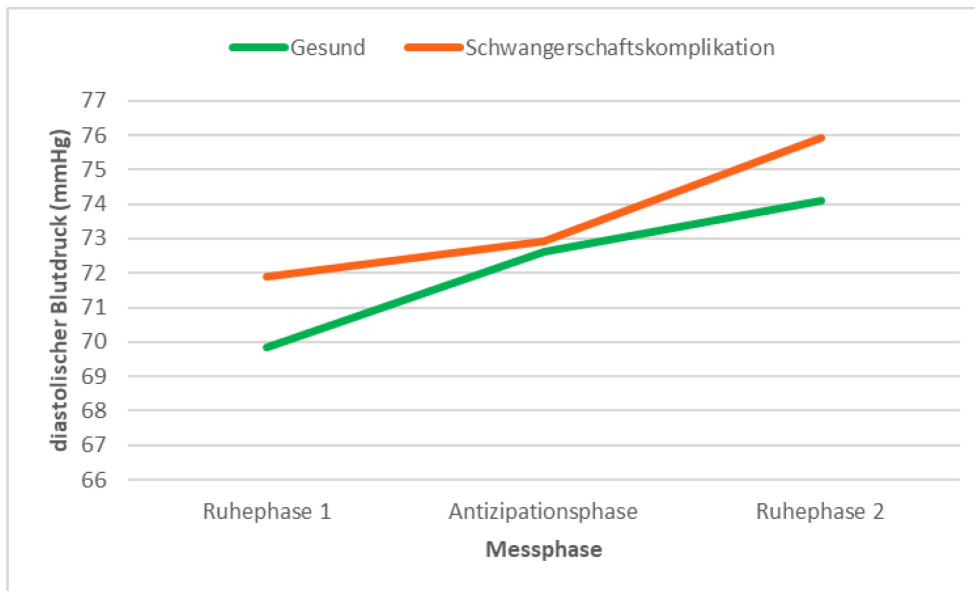


Abbildung 8: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

Die Gruppe Schwangerschaftskomplikation hat zwar einen sichtlich höheren diastolischen Blutdruck in der Ruhephase, allerdings ist die Reaktion des Systems auf den gesetzten

Stressreiz viel schwächer ausgeprägt als bei der Gruppe mit den gesunden Frauen, sodass in der Antizipationsphase beide Gruppen in etwa dasselbe Niveau erreichen.

Erneut ist die Einwirkung der Messphase auf den diastolischen Blutdruck signifikant, $F(1, 76) = 23.55, p < .001$, diesmal ist allerdings auch der p-Wert für die Interaktion zwischen Messphase und Gruppenzugehörigkeit unter dem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ mit $F(1, 76) = 4.98, p = .029$.

Bei der Betrachtung der Veränderung von Ruhephase 1 zu Ruhephase 2 zeigt sich ein konträres Bild. Bei beiden Gruppen steigen die Werte so wie bei den bisherigen Beobachtungen nach der Antizipationsphase weiter an. Im Vergleich zu Ruhephase 1 ist die Änderung der Werte in der zweiten Ruhephase erneut statistisch signifikant, $F(1, 76) = 68.49, p < .001$. Allerdings fällt diesmal der Blutdruckanstieg nach der Antizipationsphase bei der Gruppe der Frauen mit einer Schwangerschaftskomplikation deutlicher aus als bei der Gruppe der Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft. Somit gerät die Beeinflussung des diastolischen Blutdrucks durch die Wechselwirkung von Messkondition und Gruppenzugehörigkeit wieder in den insignifikanten Bereich, $F(1, 76) = 0.05, p = .828$, und der anfänglich beobachtete Unterschied zwischen den diastolischen Blutdruckwerten der beiden Gruppen ist wieder hergestellt.

3.2.1.3 Herzfrequenzvariabilität

Für die Herzfrequenzvariabilität wurden zwei Variablen zur Untersuchung herangezogen, die SDNN-Werte und die RMSSD-Werte. Wie in Tabelle 11 aufgeführt und in Abbildung 9 sowie Abbildung 10 aufgezeichnet, verhalten sich die Standardabweichungen der durchschnittlichen NN-Intervalle in den einzelnen Messphasen bei beiden Probandinnengruppen nahezu identisch. Von Ruhephase 1 zur Antizipationsphase steigen die SDNN-Werte im Wesentlichen deckungsgleich an, um dann in der zweiten Ruhephase wieder abzufallen. Die Quadratwurzeln der durchschnittlichen quadrierten Differenzen zwischen zwei benachbarten NN-Intervallen sinken bei beiden Gruppen von Ruhephase 1 über die Antizipationsphase bis zur Ruhephase 2 fast gleichlaufend ab.

Tabelle 11: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der SDNN-Werte und der RMSSD-Werte in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

	GE (n=30)		SK (n=48)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
SDNNR1 (ms)	46.96	12.71	46.54	18.22
SDNNA (ms)	54.26	17.28	54.30	17.36
SDNNR2 (ms)	49.11	14.07	46.54	19.10
RMSSDR1 (ms)	37.17	15.63	39.10	21.61
RMSSDA (ms)	35.99	13.90	37.49	16.06
RMSSDR2 (ms)	31.90	12.06	33.10	18.11

GE=Gruppe Gesund, SK=Gruppe Schwangerschaftskomplikation, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, SDNNR1= Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle in Ruhephase 1, SDNNA=Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle in der Antizipationsphase, SDNNR2=Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle in Ruhephase 2, RMSSDR1=Quadratwurzel der durchschnittlichen quadrierten Differenzen zwischen zwei benachbarten NN-Intervallen in Ruhephase 1, RMSSDA=Quadratwurzel der durchschnittlichen quadrierten Differenzen zwischen zwei benachbarten NN-Intervallen in der Antizipationsphase, RMSSDR2=Quadratwurzel der durchschnittlichen quadrierten Differenzen zwischen zwei benachbarten NN-Intervallen in Ruhephase 2

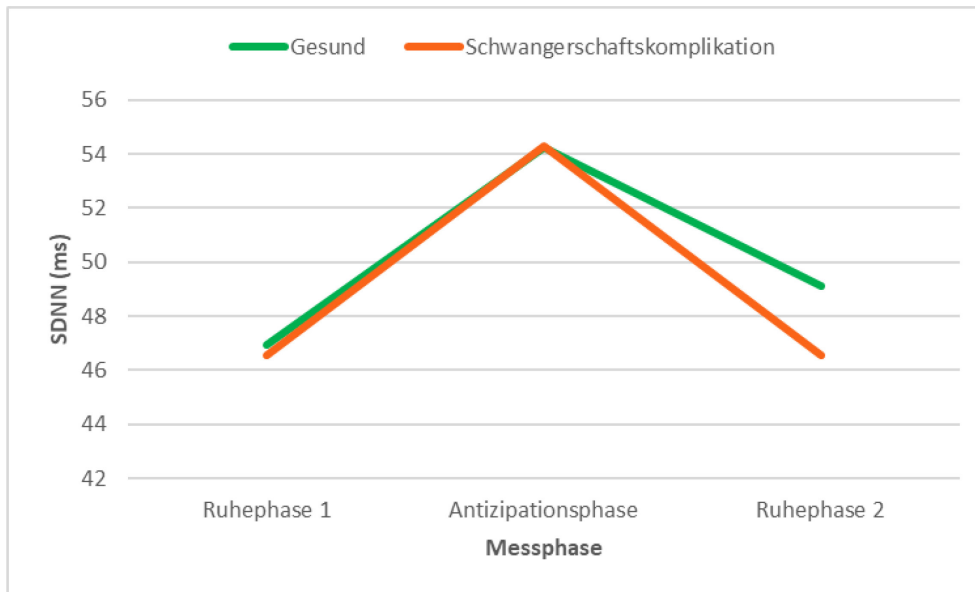


Abbildung 9: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der SDNN-Daten in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

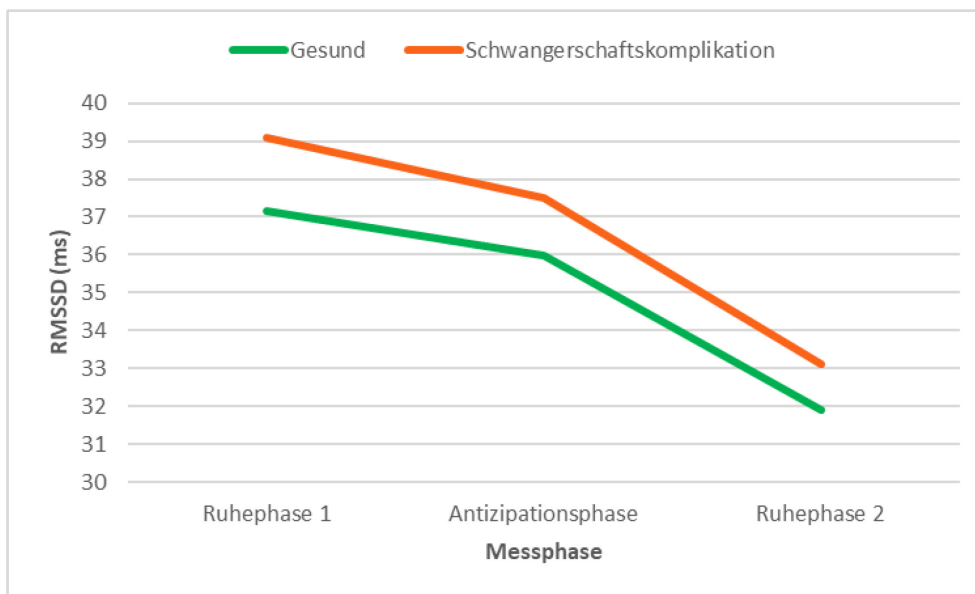


Abbildung 10: Verlauf der arithmetischen Mittelwerte der RMSSD-Daten in Ruhephase 1, Antizipationsphase und Ruhephase 2 im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

Für die SDNN-Daten ergab die Analyse nur für den Einfluss der Messphase beim Vergleich der Werte zwischen Ruhe 1 und Antizipation eine statistische Signifikanz, $F(1, 76) = 34.03, p < .001$. Für die RMSSD-Daten war die Auswirkung der Messphase auf die Veränderung der Werte zwischen Ruhe 1 und Ruhe 2 signifikant, $F(1, 76) = 40.76, p < .001$. Die Interaktion zwischen Gruppe und Messphase war in allen Fällen nicht signifikant; sowohl bei den SDNN-Messwerten beim Vergleich von Ruhephase 1 mit der Antizipationsphase, $F(1, 76) = 0.03, p = .859$, und bei der Gegenüberstellung von

Ruhe 1 mit Ruhe 2, $F(1, 76) = 0.61, p = .437$, als auch bei den RMSSD-Messwerten beim Vergleich von Ruhe 1 mit der Antizipationsphase, $F(1, 76) = 0.05, p = .819$ und beim Vergleich von Ruhe 1 mit Ruhe 2, $F(1, 76) = 0.17, p = .680$. Genauso verhielt es sich mit der Beeinflussung der übrigen Daten alleinig durch die Messbedingung: Nicht nur der Einfluss auf die Veränderung der SDNN-Werte zwischen Ruhe 1 und Ruhe 2 blieb statistisch unbedeutend, $F(1, 76) = 0.61, p = .436$, sondern ebenfalls, wenn auch nur knapp, der Einfluss auf die Veränderungen der RMSSD-Werte zwischen Ruhephase 1 und Antizipationsphase, $F(1, 76) = 2.22, p = .140$.

3.3 Verhalten der kardiovaskulären Parameter während des CVLT

Um die Sofortreaktion auf die Stresssituation zu beurteilen, wurde die Veränderung der kardiovaskulären Parameter während des 30-sekündigen Countdowns nach dem erstmaligen Hören der CVLT-Wortliste und in den ersten 30 Sekunden während der anschließenden ersten Wiedergabe der gemerkten Wörter mittels einfaktorieller Varianzanalyse untersucht. Die unabhängige Variable stellte die Gruppenzugehörigkeit dar und die abhängige Variable war die Veränderung der kardiovaskulären Parameter im genannten Zeitraum.

3.3.1 Gesund vs. Schwangerschaftskomplikation

3.3.1.1 Herzfrequenz

In Tabelle 12 und Abbildung 11 sind die arithmetischen Mittelwerte der Herzfrequenzveränderungen während der zwei analysierten Phasen des CVLT für die Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation gegenübergestellt.

Tabelle 12: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenzänderungen während des CVLT bei den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

	GE (n=30)		SK (n=48)	
	M	SD	M	SD
dHrC (Schläge/Minute)	16.79	11.56	11.07	11.42
dHrS (Schläge/Minute)	14.28	11.31	8.34	9.04

GE=Gruppe Gesund, SK=Gruppe Schwangerschaftskomplikation, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, dHrC=Herzfrequenzänderung während des ersten 30-sekündigen Countdowns, dHrS=Herzfrequenzänderung während der ersten 30 Sekunden des erstmaligen Wiederholens der Wörter

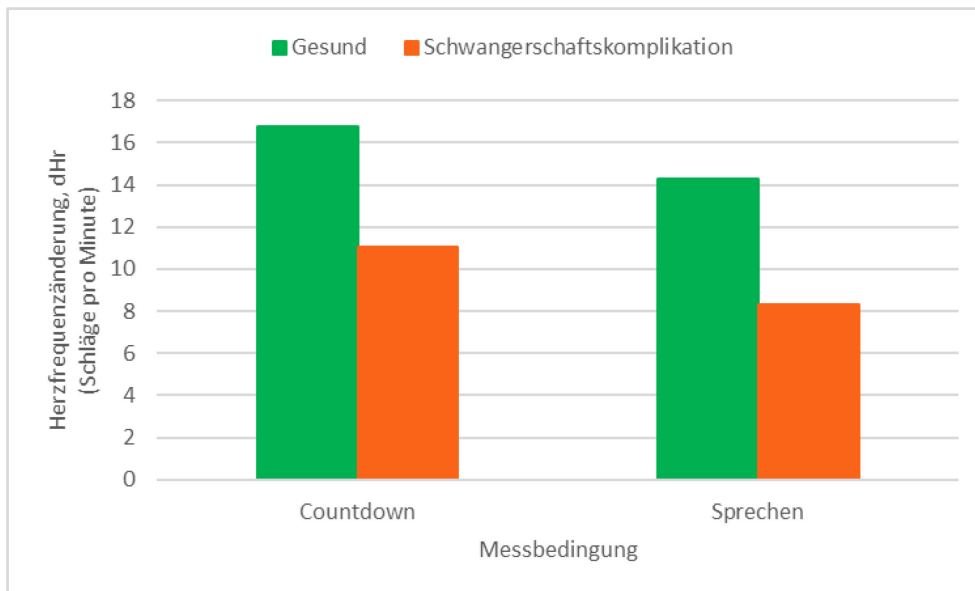


Abbildung 11: Arithmetische Mittel der Änderungen der Herzfrequenz während des CVLT im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

Es ist eindeutig ersichtlich, dass die Gruppe der Frauen mit vorangegangener Schwangerschaftskomplikation eine eingeschränkte Reaktion der Herzfrequenz auf die Messbedingungen zeigt. Die durchgeführte Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen sowohl für den Anstieg der Herzfrequenz während des Countdowns, $F(1, 76) = 4.59, p = .035$, als auch für den Anstieg während des Sprechens, $F(1, 76) = 6.55, p = .013$.

Die Durchführung einer Kovarianzanalyse (ANCOVA), um die Effekte der Störfaktoren subjektiv empfundene Beanspruchung und subjektiv empfundene Belastung zu beurteilen,

ergab keine bedeutende Beeinflussung des Ergebnisses. Bei der Beachtung der empfundenen Belastung blieb der Unterschied in der Herzfrequenzänderung während des Countdowns genauso signifikant, $F(1, 75) = 4.32, p = .041$, wie auch während des Sprechens, $F(1, 75) = 6.20, p = .015$. Noch minimaler war der Effekt bei der Berücksichtigung der empfundenen Beanspruchung, sowohl beim Countdown, $F(1, 75) = 4.57, p = .036$, als auch beim Sprechen, $F(1, 75) = 6.53, p = .013$.

Um auszuschließen, dass die Angaben der Probandinnen zu der Beanspruchung, der Belastung und dem subjektiv empfundenen Schwierigkeitsgrad nicht der tatsächlichen Wahrheit entsprachen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Schätzung der Korrelationen zwischen den einzelnen Angaben der Probandinnen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson ergab eine positive Korrelation zwischen jeder der drei Variablen. Vor allem der Zusammenhang zwischen empfundenem Schwierigkeitsgrad und empfundener Beanspruchung war besonders stark ausgeprägt, $r(76) = .483, p < .001$, aber auch die Korrelationen zwischen Schwierigkeitsgrad und subjektiver Belastung, $r(76) = .458, p < .001$, und subjektiver Beanspruchung und subjektiver Belastung, $r(76) = .466, p < .001$, fielen ähnlich stark aus.

Der Anstieg der Herzfrequenz beim Countdown stand weder mit der empfundenen Belastung, $r(76) = .091, p = .430$, noch mit dem empfundenen Schwierigkeitsgrad, $r(76) = .012, p = .918$, noch mit der empfundenen Beanspruchung, $r(76) = .021, p = .856$, in Zusammenhang. Dasselbe galt für die Korrelation zwischen dem Anstieg der Herzfrequenz beim Sprechen und der subjektiven Belastung, $r(76) = .096, p = .403$, sowie für den Anstieg beim Sprechen und dem empfundenen Schwierigkeitsgrad, $r(76) = .07, p = .543$, und auch für die Korrelation zwischen dem Anstieg beim Sprechen und der subjektiven Beanspruchung, $r(76) = .03, p = .797$. Damit wurde die Aussage der ANCOVA unterstrichen, dass diese Variablen keine Störfaktoren bei der Beurteilung der Stressreaktion darstellten.

Der Anstieg der Herzfrequenz beim Countdown hingegen korrelierte stark mit einem weiteren Anstieg der Herzfrequenz beim Sprechen, $r(76) = .892, p < .001$.

3.3.1.2 Blutdruck

Bei der Betrachtung der Blutdruckwerte (Tabelle 13) war zwar ein ähnliches Verhalten zu beobachten, nämlich ein erhöhter Anstieg der Werte bei den Probandinnen mit einer vorangegangenen Schwangerschaftskomplikation, allerdings waren sowohl die

Unterschiede des systolischen Blutdrucks während des Countdowns, $F(1, 76) = 1.29, p = .259$, als auch während des Sprechens, $F(1, 76) = 0.98, p = .326$, wie auch die Unterschiede in der Diastole während des Countdowns, $F(1, 76) = 1.30, p = .258$, und während des Sprechens, $F(1, 76) = 0.96, p = .329$, statistisch nicht signifikant.

Tabelle 13: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Änderungen des systolischen Blutdrucks und des diastolischen Blutdrucks während des CVLT bei den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

	GE (n=30)		SK (n=48)	
	M	SD	M	SD
dSbpC (mmHg)	11.31	8.98	9.01	8.50
dSbpS (mmHg)	11.32	9.30	9.13	9.64
dDbpC (mmHg)	7.69	6.79	6.20	4.72
dDbpS (mmHg)	7.16	6.96	5.65	6.42

GE=Gruppe Gesund, SK=Gruppe Schwangerschaftskomplikation, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, dSbpC=Änderung des systolischen Blutdrucks während des ersten 30-sekündigen Countdowns, dSbpS=Änderung des systolischen Blutdrucks während der ersten 30 Sekunden des erstmaligen Wiederholens der Wörter, dDbpC=Änderung des diastolischen Blutdrucks während des ersten 30-sekündigen Countdowns, dDbpS=Änderung des diastolischen Blutdrucks während der ersten 30 Sekunden des erstmaligen Wiederholens der Wörter

So wie bei der Herzfrequenz konnte auch beim Blutdruck keine Korrelation zwischen der Stresswahrnehmung während des CVLT und dem Anstieg der Werte beobachtet werden. Es bestand jedoch eine starke Korrelation zwischen der Herzratenänderung beim Countdown und den Veränderungen des systolischen Blutdrucks beim Sprechen, $r(76) = .245, p = .031$. Die Korrelation zwischen der Herzratenänderung beim Countdown und den systolischen Blutdruckänderungen zur selben Zeit beim Countdown, $r(76) = -.06, p = .602$, war hingegen wesentlich schwächer ausgeprägt. Dasselbe galt auch für die diastolischen Blutdruckänderungen, wenngleich auf einem nicht signifikanten Niveau: $r(76) = .18, p = .116$ beim Sprechen und $r(76) = -.044, p = .705$ beim Countdown. Ein höherer Herzfrequenzanstieg beim Sprechen hingegen bedeutete sowohl einen höheren

systolischen, $r(76) = .293, p = .009$, als auch diastolischen, $r(76) = .323, p = .004$, Blutdruckanstieg in derselben Messphase.

3.3.2 Gesund vs. PE vs. GDM

3.3.2.1 Herzfrequenz

Beim Aufteilen der Gruppe der Frauen mit Schwangerschaftskomplikation in ihre Untergruppen Präeklampsie und Gestationsdiabetes zeigte sich, dass sich die zwei Untergruppen in der Herzfrequenzreaktion auf einen Stressor ähnlich verhielten (Tabelle 14 und Abbildung 12).

Tabelle 14: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenzänderungen während der Antizipationsphase und des CVLT bei den Gruppen Gesund, Präeklampsie und Gestationsdiabetes

	GE (n=30)		PE (n=24)		GDM (n=24)	
	M	SD	M	SD	M	SD
dHrA	1.36	2.38	2.52	2.81	1.05	2.88
dHrC (Schläge/ Minute)	16.79	11.56	10.99	10.41	11.15	12.58
dHrS (Schläge/ Minute)	14.28	11.31	7.89	8.04	8.80	10.10

GE=Gruppe Gesund, PE=Gruppe Präeklampsie, GDM=Gruppe Gestationsdiabetes, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, dHrA=Herzfrequenzänderung in der Antizipationsphase (gemittelt über Sequenzen mit einer Dauer von 30 Sekunden), dHrC=Herzfrequenzänderung während des ersten 30-sekündigen Countdowns, dHrS=Herzfrequenzänderung während der ersten 30 Sekunden des erstmaligen Wiederholens der Wörter

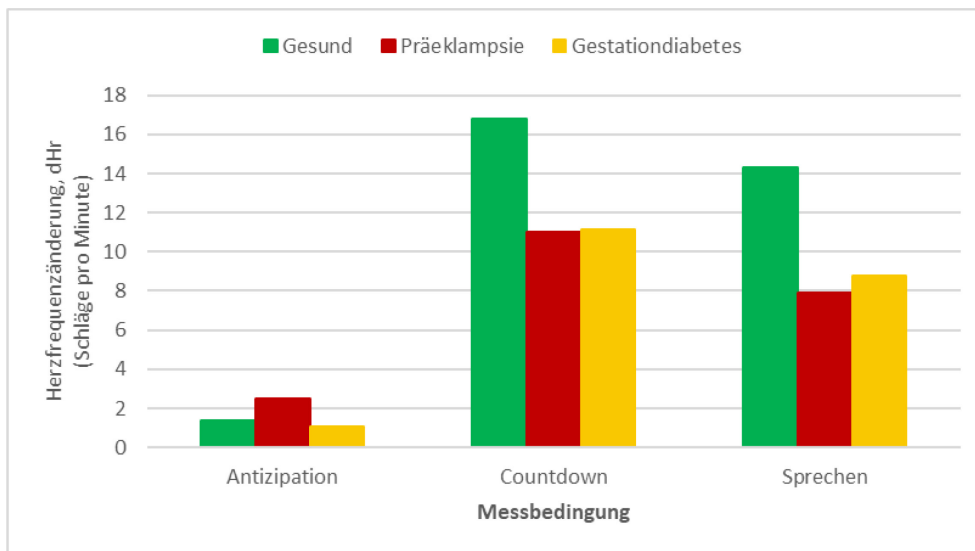


Abbildung 12: Arithmetische Mittel der Änderungen der Herzfrequenz während der Antizipationsphase und des CVLT im Vergleich zwischen den Gruppen Gesund, Präeklampsie und Gestationsdiabetes

Die Grafik zeigt, dass zwar nach Ankündigung der kommenden Stresssituation die Herzfrequenz bei allen untersuchten Gruppen steigt, die Reaktion in der eigentlichen Stresssituation aber wesentlich höher ausgeprägt ist. Der Anstieg in der Antizipationsphase wurde errechnet, indem die durchschnittlichen Veränderungen in 30-Sekunden-Sequenzen gemittelt wurden. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ war nur der Gruppenunterschied beim Sprechen signifikant, $F(2, 75) = 3.28, p = .043$, die Unterschiede in der Antizipationsphase, $F(2, 75) = 2.04, p = .137$, und während des Countdowns, $F(2, 75) = 2.27, p = .111$, waren allerdings nur knapp über diesem Signifikanzniveau. Ein Tukey-HSD Post-hoc-Test für die Herzfrequenzänderung während des Sprechens ergab, dass der größte Unterschied zwischen der Gruppe Gesund und Präeklampsie bestand ($p = .058$), gefolgt vom Unterschied zwischen der Gruppe Gesund und Gestationsdiabetes ($p = .12$).

Zwischen dem Verhalten der Herzfrequenz in der Antizipationsphase und dem späteren Verhalten während des CVLT-Countdowns, konnte eine signifikant positive Korrelation, $r(76) = .321, p = .004$, beobachtet werden. Das gleiche galt für die Korrelation zwischen der Herzfrequenz in der Antizipationsphase und während der ersten Wiedergabe der Wortliste, $r(76) = .248, p = .028$.

In der Gesamtbetrachtung stellte dadurch der Anstieg der Herzfrequenz in der Antizipationsphase einen Prädiktor für die spätere Reaktion dar, vor allem beim Countdown, aber auch bei der ersten Wiedergabe des CVLT.

3.3.3 Gesund vs. PE vs. GDM vs. GDM_BMI_h vs. GDM_BMI_n

3.3.3.1 Herzfrequenz

Bei der Aufschlüsselung der Daten nach den einzelnen Gruppen und genauerer Betrachtung dieser Korrelation zwischen Herzfrequenzänderung in der Antizipationsphase und dem Herzfrequenzverhalten während des CVLT zeigt sich jedoch, dass dieser Effekt hauptsächlich der Gruppe der Schwangerschaftskomplikationen zuzurechnen war: $r(46) = .458, p = .001$ beim Countdown; $r(46) = .35, p = .015$ bei der Wiedergabe. Die Gruppe der Gesunden dagegen wies die vorhin beschriebene Korrelation in deutlich geringerem Maß auf: $r(28) = .146, p = .44$ beim Countdown; $r(28) = .19, p = .315$ beim Sprechen. Eine weitere Unterteilung der Gruppen ergab, dass innerhalb der Gruppe der Frauen mit einer Schwangerschaftskomplikation die Gruppe Präeklampsie die stärkste diesbezügliche Korrelation aufwies, $r(22) = .637, p = .001$ beim Countdown und $r(22) = .416, p = .043$ beim Sprechen, gefolgt von der Gruppe Gestationsdiabetes mit niedrigem BMI, $r(7) = .442, p = .233$ beim Countdown und $r(7) = .239, p = .536$ beim Sprechen. Bei den Frauen, die einen Gestationsdiabetes hatten und zusätzlich einen BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen war die Korrelation sogar negativ: $r(13) = -.343, p = .211$ beim Countdown; $r(13) = -.059, p = .836$ beim Sprechen. Das heißt ein stärkerer Anstieg der Herzfrequenz in der Antizipationsphase korrelierte mit einem schwächeren Anstieg in der eigentlichen Stresssituation 3 Minuten später. Allerdings war die kardiale Reaktivität bei dieser Gruppe in der Antizipationsphase sehr schwach ausgeprägt, dementsprechend vorsichtig ist dieses Ergebnis zu interpretieren.

Die Messdaten zu den Herzfrequenzänderungen in der Antizipationsphase, während des Countdowns und während der ersten eigenen Wiedergabe der Wortliste sind in Tabelle 15 aufgeführt und in Abbildung 13 grafisch dargestellt. Bei dieser Betrachtung der Messwerte war zu allen Messbedingungen der Unterschied zwischen den Gruppen und Subgruppen statistisch signifikant: $F(3, 74) = 3.13, p = .031$ in der Antizipationsphase; $F(3, 74) = 3.43, p = .021$ während des Countdowns; $F(3, 74) = 4.92, p = .004$ während des Sprechens.

Tabelle 15: Arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Herzfrequenzänderungen während der Antizipationsphase und des CVLT bei den Gruppen GE, PE, GDM_BMI_h und GDM_BMI_n

	GE (n=30)		PE (n=24)		GDM_BMI_h (n=15)		GDM_BMI_n (n=9)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
dHrA	1.36	2.38	2.52	2.81	0.12	2.03	2.60	3.50
dHrC (Schläge/ Minute)	16.79	11.56	10.99	10.41	6.99	7.30	18.08	16.60
dHrS (Schläge/ Minute)	14.28	11.31	7.89	8.04	4.60	5.00	15.79	12.71

GE=Gruppe Gesund, PE=Gruppe Präeklampsie, GDM_BMI_h=Gruppe Gestationsdiabetes mit hohem Body-Mass-Index, GDM_BMI_n=Gruppe Gestationsdiabetes mit niedrigem Body-Mass-Index, M=arithmetischer Mittelwert, SD=Standardabweichung, dHrA= Herzfrequenzänderung in der Antizipationsphase (gemittelt über Sequenzen mit einer Dauer von 30 Sekunden), dHrC=Herzfrequenzänderung während des ersten 30-sekündigen Countdowns, dHrS=Herzfrequenzänderung während der ersten 30 Sekunden des erstmaligen Wiederholens der Wörter

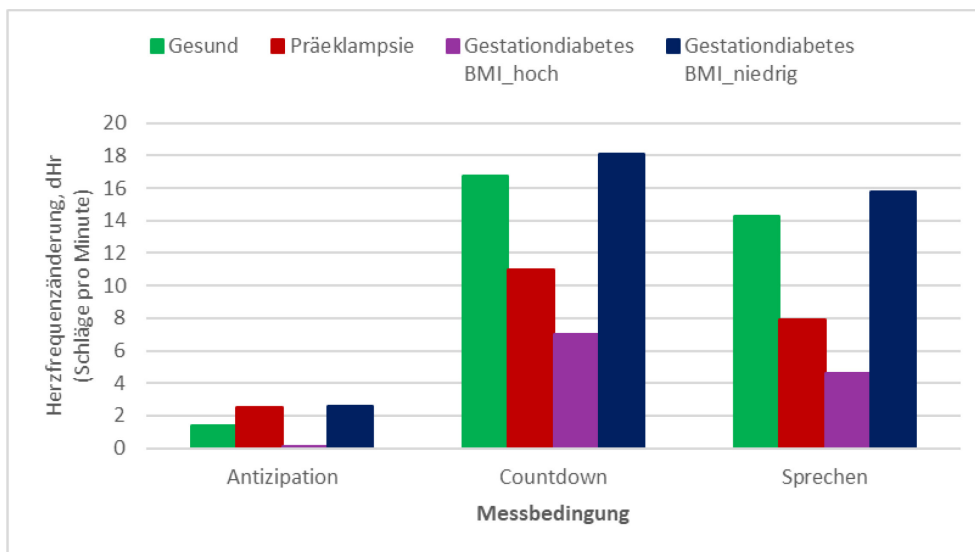


Abbildung 13: Arithmetische Mittel der Änderungen der Herzfrequenz während der Antizipationsphase und des CVLT im Vergleich zwischen den Gruppen GE, PE, GDM_BMI_h und GDM_BMI_n

3.4 Ergebnis MPT und CVLT

Zur Auswertung der MPT-Ergebnisse bzw. CVLT-Ergebnisse wurde ebenfalls eine einfaktorielles ANOVA durchgeführt. Die unabhängige Variable stellte dabei die Gruppenzugehörigkeit dar.

Beim Ergebnis des MPT konnte weder für die Symbol-redundancy, $F(2, 75) = 1.67, p = .196$, noch für die Context-redundancy, $F(2, 75) = 1.24, p = .294$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Gesund, Präeklampsie und Gestationsdiabetes beobachtet werden.

Die Gruppenunterschiede im Ergebnis des CVLT waren ebenfalls nicht signifikant, $F(2, 75) = 0.60, p = .551$. Es wurde allerdings nur eine rudimentäre Analyse durchgeführt, bei der die Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter nach dem erstmaligen Hören verglichen wurde. Trotzdem wird dadurch der Umstand unterstrichen, dass im Bemühen der Probandinnen, die gestellten Aufgaben zu erfüllen, keine gruppenspezifischen Unterschiede vorhanden waren.

4 Diskussion

Die kardiovaskulären Parameter der ersten Ruhemessungen zeigen, dass kein Unterschied in der Ausgangslage zwischen den Probandinnengruppen bestand. Folglich sind alle Veränderungen auf den gesetzten Stressreiz zurückführbar. Der Blutdruck ist zwar bei der Gruppe Schwangerschaftskomplikation systolisch wie diastolisch höher, aber der Unterschied bleibt nicht signifikant. Dasselbe gilt für die möglichen Störfaktoren Alter und Depression. Somit ist für unsere Stichprobe ausgeschlossen, dass sich die Depression, wie in der Literatur beschrieben (122,123), störend auf die Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit der Probandinnen ausgewirkt hat. Eine Beeinflussung der kardiovaskulären Reaktivität, die bei depressiven Patienten und Patientinnen beobachtet wurde, ist ebenfalls unwahrscheinlich (96). Der Unterschied beim BMI zwischen den gesunden Probandinnen und den Probandinnen mit einer Schwangerschaftskomplikation war nicht überraschend, da ein hoher BMI für beide Krankheitsbilder, sowohl Präeklampsie als auch Gestationsdiabetes, einen Risikofaktor darstellt (49,124).

4.1 Fragestellung 1: kardiovaskuläre Reaktionsdynamik im Verlauf der Messung bei den Gruppen Gesund und Schwangerschaftskomplikation

Wie in der Literatur beschrieben (125) erfolgt eine Reaktion des Herz-Kreislauf-Systems bereits nach der Ankündigung einer zeitnah zu erwartenden Stresssituation. Nach dem Setzen des Stressreizes durch die Ankündigung des CVLT stiegen alle kardiovaskulären Parameter bei beiden betrachteten Gruppen an. Dieser, über beide Gruppen gesehen signifikante Anstieg in der Antizipationsphase ist ein Indiz für eine adäquat getriggerte Stressreaktion und hinweisend darauf, dass der Messaufbau für den Zweck der Studie angemessen war.

Bei der Betrachtung der einzelnen Parameter fällt auf, dass sich beide Gruppen in fast allen Belangen ähnlich verhalten und abgesehen von der Veränderung des diastolischen Blutdrucks von Ruhephase 1 zur Antizipationsphase kein statistisch signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auftritt. Trotzdem ist im Detail ein unterschiedlicher Verlauf der Kurven erkennbar. Während bei der Gruppe der gesunden Probandinnen bei allen 3 Werten – Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck – ein nahezu durchgehend gleichmäßiger Anstieg gemessen wurde, stieg die Herzfrequenz bei der Gruppe der Frauen

mit einer Schwangerschaftskomplikation in der Antizipationsphase überproportional an, um dann in der zweiten Ruhephase im Vergleich zu den Gesunden abzuflachen, sodass in der zweiten Ruhephasen wieder annähernd der gleiche Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand wie in Ruhephase 1. Beim diastolischen Blutdruck war der Verlauf genau umgekehrt: zuerst ein flacher Anstieg in der Antizipationsphase, der sogar statistisch signifikant unterschiedlich zur gesunden Gruppe war, dann aber ein steilerer Anstieg in der zweiten Ruhephase, der dazu führte, dass wieder dieselbe Differenz der Mittelwerte zwischen den zwei Gruppen erreicht wurde. Eine mögliche Interpretation dieses Verhaltens wäre eine trägere Reaktion des Gefäßsystems bei Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen, die anfangs eine primär kardiale Stressreaktion über die Herzfrequenz nötig macht. Gregg et al. (125) beschreiben, dass die antizipatorische Reaktion auf eine Stresssituation hauptsächlich vaskulär bedingt ist. Daher wären in Anbetracht der Pathophysiologie der beiden Erkrankungen die vorliegenden Messwerte mit beginnenden mikrovaskulären Störungen erklärbar. Allerdings ist angesichts der Tatsache, dass der systolische Blutdruck kein entsprechendes Verhalten gezeigt hat und der Anstieg der Pulsamplitude relativ gering ist, die Interpretation mit Vorsicht zu behandeln und bedarf weitergehender Untersuchungen.

Darüber hinaus entsprach das Verhalten der kardiovaskulären Parameter den Beobachtungen von Lackner et al. und Schmid-Zalaudek et al. (13,14), die in ihren Studien im gleichen Setting die Daten von Nulliparen, Frauen ohne Schwangerschaftskomplikationen und Frauen nach Präeklampsie untersuchten. Somit entsprach das Ergebnis der Hypothese, dass durch die Einbeziehung von Probandinnen nach einem Gestationsdiabetes in die Gruppe der Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen keine Änderung in der kardiovaskulären Reaktionsdynamik entsteht. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich Frauen nach einem Gestationsdiabetes genauso verhalten wie Frauen nach einer Präeklampsie und dementsprechend sich das kardiovaskuläre Risikoprofil der beiden Krankheitsgruppen ähnelt. Es konnte allerdings auch bestätigt werden, dass gesunde Probandinnen 16 Wochen nach einer Schwangerschaft keine unmittelbare Erholung nach einem Stressreiz zeigen, so wie das bei Frauen ohne vorangegangene Schwangerschaft der Fall ist (13,14). Eine Erklärung könnte sein, dass Frauen im Postpartum noch erhöhte Stresslevel aufweisen und deshalb eine zusätzliche Addition durch den CVLT zu einer verlängerten Stressreaktion führt. Die Daten zur Herzfrequenzvariabilität unterstreichen diese These. Der sympathische Einfluss im Sinne einer physiologischen Stressreaktion steigt bei beiden Gruppen in der Antizipationsphase und sinkt wieder in der zweiten Ruhephase. Dies ist sichtbar am Anstieg

der SDNN-Werte mit einer gleichzeitigen Verringerung der RMSSD-Werte in der Antizipationsphase und der Rückkehr der SDNN-Werte zum Ausgangsniveau bei einem weiteren Abfall der RMSSD-Werte in der zweiten Ruhephase. Dieser RMSSD-Abfall von der Antizipationsphase zur Ruhephase 2 bedeutet eine fehlende Rückkehr der Vagotonus-Dominanz in der zweiten Ruhephase – ein Zeichen für noch nicht vollständige bzw. zu langsame Erholung. Es bedarf weiterer Untersuchungen dieses Phänomens, vor allem zur Klärung der Frage, wann bzw. ob sich die Stressreaktion der gesunden Probandinnen wieder an das der vormals nicht schwangeren Frauen angleicht. Dies ist auch von Interesse, um das kardiovaskuläre Verhalten der Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen richtig einordnen zu können.

4.2 Fragestellung 2: kardiovaskuläre Reaktionsdynamik als Reaktion auf die Stresssituation

4.2.1 Gesund vs. Schwangerschaftskomplikation

Dass das Kreislaufsystem der Frauen unabhängig davon reagierte, wie sehr sie sich beim CVLT anstrengen mussten, unterstreicht, dass das Messdesign gut für die Beurteilung der Stressreaktion geeignet ist. Die Aufgabe stellte ungeachtet der subjektiven Stressempfindung einen adäquaten Stressreiz dar. Außerdem zeigt die positive Korrelation der Herzfrequenzerhöhung beim Countdown mit der Herzfrequenzerhöhung beim Sprechen, dass eine vergleichsweise schwache initiale Stressreaktion im zeitlichen Verlauf nicht stärker wird und umgekehrt, dass Frauen, die beim Einsetzen des Stresses ausgeprägt reagieren, auch bei der Fortdauer des Reizes eine stärkere Reaktion aufweisen. Somit liefert die Reaktivität der Herzfrequenz in der Anfangsphase der Stresssituation einen zuverlässigen Wert zu deren Beurteilung.

Wie erwartet hatte die Gruppe der Frauen mit einer vorangegangenen Schwangerschaftskomplikation in der akuten Stresssituation eine deutlich verminderte kardiovaskuläre Reaktivität im Vergleich zur gesunden Gruppe. Dieser Unterschied war zwar in allen Parametern messbar, allerdings war nur die verminderte Herzfrequenzerhöhung statistisch signifikant. Das könnte mit der im vorigen Kapitel getätigten Annahme zusammenhängen, dass die Reaktion des Blutdrucks träger ist als die der Herzfrequenz. Dass die Korrelation zwischen der Herzfrequenzänderung während des Countdowns und der Blutdruckveränderung während des Sprechens stärker war als die

Korrelation zwischen der Herzfrequenzänderung während des Countdowns und der Blutdruckveränderung ebenfalls während des Countdowns, wäre ein Indiz für diese Vermutung.

4.2.2 Gesund vs. PE vs. GDM und BMI als Einflussfaktor

Die Hypothese, dass sich die Gestationsdiabetespatientinnen ähnlich verhalten wie die Präeklampsiepatientinnen konnte bestätigt werden. Bei genauerer Betrachtung war allerdings ein deutlicher Unterschied zwischen den 2 Gestationsdiabetesuntergruppen feststellbar. Bei der Aufteilung in die Probandinnen mit hohem BMI und jene mit niedrigem BMI zeigte sich, dass sich die Gestationsdiabetespatientinnen mit hohem BMI größtenteils wie die Präeklampsiepatientinnen verhielten, hingegen die Gestationsdiabetespatientinnen mit niedrigem BMI in der kardiovaskulären Reaktivität mehr den gesunden Probandinnen ähnelten. Die niedrigste kardiovaskuläre Reaktivität hatten in allen betrachteten Situationen die übergewichtigen Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes. Die höchste Reaktivität zeigten hingegen die Gestationsdiabetespatientinnen mit niedrigem BMI. Zwar ist ein dermaßen gegenteiliges Verhalten der zwei Gestationsdiabetesuntergruppen überraschend, die Funde entsprechen jedoch durchaus der Literatur (96), die einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index und einer verminderten kardiovaskulären Reaktivität sieht. In Anbetracht dessen könnte spekuliert werden, ob die gesunden Probandinnen, wenn ihr BMI dem der Gestationsdiabetespatientinnen mit niedrigem BMI angepasst worden wäre, ebenfalls eine höhere Reaktivität gezeigt hätten. Trotzdem lässt sich der Trend erkennen, dass die gesunden Probandinnen eher schwächer in der Antizipationsphase, dafür aber stärker während des CVLT auf die Stresssituation reagiert haben. Kombiniert mit der Theorie, dass sowohl eine zu niedrige als auch zu hohe Reaktivität Zeichen einer suboptimalen Reaktion sind (95–97), wäre der Schluss möglich, dass Präeklampsiepatientinnen dadurch, dass sie gewissermaßen zur falschen Zeit zuerst überschießend und dann vermindert reagieren, ein beeinträchtigtes sympatho-vagales Gleichgewicht aufweisen, was langfristig auf ein höheres kardiovaskuläres Risiko hindeuten würde (91,92). Dieselbe Schlussfolgerung wäre ebenfalls auf die Gestationsdiabetespatientinnen übertragbar: Die Untergruppe mit niedrigem BMI zeigte zwar während des CVLT keine Verminderung der Herzfrequenzreaktion, reagierte aber ebenfalls ausgeprägter in der Antizipationsphase. Die in der Antizipationsphase kaum vorhandene und während des CVLT stark eingeschränkte Reaktivität bei den

übergewichtigen Gestationsdiabetespatientinnen würde auf die stärkste Beeinträchtigung dieser Gruppe hinweisen.

Wie schon erwähnt entspricht diese Assoziation zwischen gedämpfter kardialer Stressreaktion und einem erhöhten BMI den neueren Erkenntnissen in der Literatur, die in einer verminderten kardiovaskulären Reaktivität sogar einen Prädiktor für die spätere Entwicklung eines Übergewichts sieht (97,98). Trotzdem bedarf diese Beobachtung weitergehender Untersuchungen, da sie einerseits dem bisherigen Wissensstand, wonach nur eine gesteigerte kardiovaskuläre Stressantwort als schädlich anzusehen ist, widerspricht und andererseits, weil die Mechanismen hinter diesem Phänomen bis jetzt nur unzureichend verstanden werden. Dass eine gesteigerte Stressantwort zu Anpassungen und Schäden am kardiovaskulären System führen kann und dadurch die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigt wird, ist nachvollziehbar. Die komplexen Vorgänge hinter einer verminderten kardiovaskulären Reaktivität sind hingegen erst seit kurzem in den Fokus der Wissenschaft gerückt (95–98). Unsere Beobachtungen würden die Theorie unterstützen, dass diese verminderte Reaktivität als Ausdruck einer gestörten sympatho-vagalen Balance aufgrund einer zugrundeliegenden Fettstoffwechselstörung gesehen werden kann, mit einem erhöhten basalen Sympathikotonus, dafür aber mit einer unzureichenden Antwort auf Stimuli selbst (97,98). Trotzdem stellt sich die Frage, inwiefern dieser Zusammenhang zwischen verminderter kardiovaskulärer Reaktivität und Übergewicht Auswirkungen auf das allgemeine Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat. Die angenommenen Vorgänge könnten nicht nur über den Umweg einer Fettleibigkeit, sondern auch unabhängig davon einen negativen Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit haben, zumal auch eine mögliche Assoziation zwischen gesteigerter (basaler) Sympathikusaktivität und erhöhten Entzündungswerten, die sich negativ auf das kardiovaskuläre System auswirken können, besteht (92).

Dass bei den Präeklampsiepatientinnen ebenfalls eine eingeschränkte kardiovaskuläre Reaktivität beobachtet wurde, wirft eine weitere damit verbundene Frage auf, nämlich welche anderen Pathomechanismen diese sympatho-vagale Balance noch beeinflussen können. Die Gruppe der Präeklampsiepatientinnen hatte zwar auch einen höheren BMI, allerdings war dieser deutlich näher zu dem der gesunden Gruppe als zu dem der übergewichtigen Gestationsdiabetesgruppe. Trotzdem zeigten sie in der Stresssituation eine kardiovaskuläre Reaktion, die eher der der übergewichtigen Gestationsdiabetesgruppe ähnelte. Genauso ähnelte das Verhalten der Gestationsdiabetesgruppe mit niedrigem Body-Mass-Index dem der gesunden Gruppe. Wenn man allerdings bedenkt, dass bezüglich des BMI die Gruppen

Präeklampsie, Gesund und Gestationsdiabetes mit niedrigem BMI jeweils fast gleich weit auseinander lagen, die Präeklampsiegruppe im Verhältnis zu den gesunden Probandinnen allerdings eine deutlich eingeschränkere Reaktionsdynamik zeigte als die gesunden Probandinnen im Vergleich zur normalgewichtigen Gestationsdiabetesgruppe, dann stellt sich die Frage, warum die Gestationsdiabetesgruppe mit niedrigem BMI nicht eine deutlich besser kardiovaskuläre Reaktionsdynamik aufwies. Diese Überlegungen würden die Vermutung nahelegen, dass noch weitere Mechanismen unabhängig vom Body-Mass-Index einen Einfluss auf das autonome Nervensystem haben und die von Dipla et al. (75) beobachteten Hinweise auf eine BMI-unabhängige Erhöhung des basalen Sympathikotonus, als Ausdruck eines sympatho-vagalen Ungleichgewichts, bei Gestationsdiabetespatientinnen bestätigen. Es kommen einige mögliche Mechanismen in Frage und reichen von den vielen subklinischen Veränderungen, wie Neigung zu verstärkten Immunreaktionen, Störungen des Fettstoffwechsels und einer beginnenden Atherosklerose bis hin zu oxidativem Stress gepaart mit beeinträchtigter Endothelfunktion und anderen mikrovaskulären Veränderungen, die bei Frauen nach einem Gestationsdiabetes unabhängig von ihrem BMI beobachtet wurden (72–75). Die Wechselwirkungen zwischen diesen pathophysiologischen Vorgängen und dem autonomen Nervensystem bedarf weitergehender Untersuchungen, genauso wie die Frage welche Rolle das autonome Nervensystem allgemein bei der Entstehung von Schäden am Herzkreislaufsystem spielt. Ein eventueller Teufelskreis aus mikrovaskulären Schäden und anderen Vorgängen, die zu einer beeinträchtigten sympatho-vagalen Balance führen, was wiederum in einer weiteren Schädigung des kardiovaskulären Systems resultiert, könnte so frühzeitig unterbrochen werden.

Schlussendlich ist eine weitere mögliche Erklärung für die überschießende Reaktion in der Antizipationsphase bei den Gestationsdiabetespatientinnen und den Präeklampsiepatientinnen eine bestehende vaskulären Beeinträchtigung, da wie schon erwähnt die antizipatorische Reaktion auf einen Stressreiz primär vaskulär bedingt ist (125). Eine Beeinträchtigung der vaskulären Funktionen würde somit eine kompensatorische kardiale Reaktion nötig machen. Allerdings stellt sich die Frage, warum Gestationsdiabetespatientinnen mit hohem BMI in der Antizipation gar nicht entsprechend reagieren. Weiters muss bei der Interpretation unserer Daten beachtet werden, dass die Unterschiede in der Antizipationsphase, obwohl signifikant, in absoluten Zahlen nur minimal vorhanden waren. Zusätzlich ist die geringe Zahl der Probandinnen nach Aufteilung in die einzelnen Subgruppen eine weitere Limitation der Diplomarbeit.

Zusammengefasst zeigten sowohl gesunde Frauen als auch Frauen nach einer Schwangerschaftskomplikation 16 Wochen nach der betreffenden Schwangerschaft Zeichen einer verzögerten Erholung nach einem Stressreiz. Weiters wurde bei den Frauen nach einer Schwangerschaftskomplikation eine trägere antizipatorische Reaktion des diastolischen Blutdrucks beobachtet, hinweisend auf potenzielle mikrovaskuläre Beeinträchtigungen, passend zu den vermuteten Pathomechanismen der Erkrankungen.

Bei der kardiovaskulären Reaktion in einer Stresssituation konnte beobachtet werden, dass Gestationsdiabetespatientinnen mit niedrigem BMI im Verhalten eher den gesunden Probandinnen ähnelten und Gestationsdiabetespatientinnen mit hohem BMI eine sogar noch ungünstigere Reaktion als die Präeklampsiepatientinnen zeigten. Das könnte auf ein mit erhöhtem Body-Mass-Index vergesellschaftetes sympatho-vagales Ungleichgewicht hindeuten. Allerdings können nicht alle Aspekte der beobachteten kardiovaskulären Reaktionsdynamik mit dem BMI erklärt werden und lassen die Vermutung zu, dass auch BMI-unabhängige Faktoren eine Rolle in der Entstehung dieser Beeinträchtigung der sympatho-vagalen Balance spielen. Das würde die Theorie unterstreichen, dass Gestationsdiabetes als Zeichen einer schon beginnenden Schädigung des Herzkreislaufsystems gesehen werden kann, die durch den „Stresstest“ Schwangerschaft symptomatisch wird. Somit zeigt diese Diplomarbeit, dass ein Fokus auf Gestationsdiabetespatientinnen als kardiovaskulär gefährdete Patientinnengruppe gerechtfertigt ist, insbesondere auf jene mit hohem BMI, aber auch auf die Frauen mit einem niedrigen Body-Mass-Index.

5 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge [Internet]. 2. Aufl. AWMF online; 2018 [cited 2018 Nov 10]. 93 p. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-008.html>
2. IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe - Qualitätsindikatoren. Berlin; 2018.
3. Robert Koch Institut. adiMon-Themenblatt: Schwangerschaft [Internet]. Berlin; 2018 Feb [cited 2018 Sep 4]. Available from: www.rki.de/adimon
4. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007–2010. Vol. 11, Preventing Chronic Disease. 2014.
5. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med* [Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 14];29(7):844–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.2011.03541.x>
6. Nilsson C, Andersson C, Ursing D, Strevens H, Landin-Olsson M. Outcomes of women with gestational diabetes mellitus in Sweden. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 26];193:132–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211515002584>
7. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 21];356. Available from: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j1>
8. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 26];181(6–7):371–6. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/181/6-7/371>
9. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The Prevalence of the Metabolic Syndrome in a Danish Population of Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus Is Three-Fold Higher than in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2018 Oct

- 26];90(7):4004–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1713>
10. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Young Women Following Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Aug [cited 2018 Aug 20];31(8):1668–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2494649/>
 11. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*. 2013 Aug;99(15):1118–21.
 12. Statistik Austria. *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2016*. Wien; 2018.
 13. Lackner HK, Moertl MG, Schmid-Zalaudek K, Lucovnik M, Weiss EM, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. History of Preeclampsia Adds to the Deleterious Effect of Chronic Stress on the Cardiac Ability to Flexibly Adapt to Challenge. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 25];9(1237). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.01237>
 14. Schmid-Zalaudek K, Kolovetsiou-Kreiner V, Pfnieß I, Rokov M, Mörtl M, Papousek I, et al. Kardiovaskuläre Reaktionsdynamik nach komplikationsfreien Schwangerschaften versus Schwangerschaften mit assoziierten Komplikationen (Präeklampsie). *Z Geburtshilfe Neonatol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Apr 3];221(S 01):E1–113. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1607816>
 15. Silverthorn DU. Stoffwechsel und Energiehaushalt. In: Silverthorn DU, editor. *Physiologie*. 4. Aufl. München: Pearson Studium; 2009. p. 1024–67.
 16. Deutzmann R. Hormonelle Regulation. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie* [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 398–411. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1502150#/ebook_1502150_SL62152830 BT - Duale Reihe Physiologie
 17. Kirsch J, Schmitz F, Schulte E. Verdauungssystem. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie* [Internet]. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 751–3. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1942805#/ebook_1942805_SL76598672 BT - Duale Reihe Anatomie
 18. Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Frercks HJ. Stoffwechsel. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Aufl. München: Elsevier

- GmbH; 2018. p. 733–69.
19. Keller JM, Krohmer JS. Insulin Transfer in the Isolated Human Placenta. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1968 [cited 2018 Oct 9];32(1):70–80. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/1968/07000/Insulin_Transfer_in_the_Isolated_Human_Placenta.13.aspx
 20. Challier JC, Hauguel S, Desmaizieres V. Effect of Insulin on Glucose Uptake and Metabolism in the Human Placenta. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1986 May 1 [cited 2018 Oct 9];62(5):803–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-62-5-803>
 21. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental Passage of Insulin in Pregnant Women with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Aug 2 [cited 2018 Oct 9];323(5):309–15. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199008023230505>
 22. Kalhan SC, Schwartz R, Adam PAJ. Placental Barrier to Human Insulin-I125 in Insulin-Dependent Diabetic Mothers. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1975 Jan 1 [cited 2018 Oct 10];40(1):139–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-40-1-139>
 23. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of Insulin Lispro Across the Human Placenta. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 [cited 2018 Oct 10];26(5):1390–4. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/5/1390>
 24. Reinauer H, Scherbaum WA. Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2009 [cited 2018 Sep 6];106(17):A-805-A-806. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=64316>
 25. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* [Internet]. 2001 [cited 2018 Sep 6];44(2):129–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s001250051591>
 26. Silverthorn DU. Das Blut. In: Silverthorn DU, editor. *Physiologie*. 4. Aufl. München: Pearson Studium; 2009. p. 722.
 27. Roden M. Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Supplement 2):37–40.
 28. WHO. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy [Internet]. Geneva; 2013 [cited 2018 Oct 22]. Report No.: WHO/NMH/MND/13.2. Available from:

- http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?sequence=1
29. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 1];33(3):676–82. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/3/676>
 30. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Mar;12:23.
 31. Gallwitz B, Schleicher E. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Blum HE, Müller-Wieland D, editors. *Klinische Pathophysiologie*. 10. Auflag. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 143–76.
 32. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, Lechleitner M, et al. Gestationsdiabetes (GDM). *WienKlinWochenschr*. 2016;128(Supplement 2):103–12.
 33. Hutter S, Steldinger R, Beham A. Risikoschwangerschaft und Krankheitsbilder in der Schwangerschaft. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 510–48.
 34. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 24];39(1):75–81. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/39/1/75>
 35. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, et al. The Impact of Risk Factors and More Stringent Diagnostic Criteria of Gestational Diabetes on Outcomes in Central European Women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Jul 1];93(5):1689–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2301>
 36. Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P, Shepherd E. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 28];(8). Available from:

- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007222.pub4>
37. Kaufmann RC, Schleyhahn FT, Huffman DG, Amankwah KS. Gestational diabetes diagnostic criteria: Long-term maternal follow-up. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 [cited 2018 Oct 26];172(2, Part 1):621–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002937895905820>
 38. HAPO Study cooperative research group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.
 39. Pu J, Zhao B, Wang EJ, Nimbale V, Osmundson S, Kunz L, et al. Racial/Ethnic Differences in Gestational Diabetes Prevalence and Contribution of Common Risk Factors. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 26];29(5):436–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ppe.12209>
 40. Fadl HE, Östlund IKM, Magnuson AFK, Hanson USB. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 26];27(4):436–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.2010.02978.x>
 41. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence - effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 3];213(3):310–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937815002069>
 42. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2018 Jun 30];264(1):E60–7. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.1.E60>
 43. Ryan EA, O’Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin Action During Pregnancy: Studies with the Euglycemic Clamp Technique. *Diabetes* [Internet]. 1985 Apr 1 [cited 2018 Oct 24];34(4):380–9. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/34/4/380.abstract>
 44. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology* [Internet]. 1992 Mar 1 [cited 2018 Oct 24];130(3):1459–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.130.3.1537300>
 45. Weinhaus AJ, Stout LE, Bhagroo N V, Brelje TC, Sorenson RL. Regulation of

- glucokinase in pancreatic islets by prolactin: a mechanism for increasing glucose-stimulated insulin secretion during pregnancy. *J Endocrinol* [Internet]. 2007 [cited 2018 Oct 24];193(3):367–81. Available from:
<https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/193/3/1930367.xml>
46. Kühl C. Insulin Secretion and Insulin Resistance in Pregnancy and GDM: Implications for Diagnosis and Management. *Diabetes* [Internet]. 1991 Dec 1 [cited 2018 Oct 25];40(Supplement 2):18 LP – 24. Available from:
http://diabetes.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_2/18.abstract
 47. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhäusl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, et al. Pronounced Insulin Resistance and Inadequate β -cell Secretion Characterize Lean Gestational Diabetes During and After Pregnancy. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2018 Oct 24];20(11):1717 LP – 1723. Available from:
<http://care.diabetesjournals.org/content/20/11/1717.abstract>
 48. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2008 [cited 2018 Jul 1];10(2):194–203. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x>
 49. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. Vol. 91, *American Journal of Public Health*. 2001. p. 436–40.
 50. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 13]; Available from:
<http://care.diabetesjournals.org/content/early/2012/02/20/dc11-1790>
 51. Van Assche FA, Spitz B, Hanssens M, Van Geet C, Arnout J, Vermeylen J. Increased thromboxane formation in diabetic pregnancy as a possible contributor to preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2018 Nov 4];168(1):84–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(12\)90890-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(12)90890-X)
 52. van Assche FA, Spitz B. Beziehung zwischen Präeklampsie und Diabetes in der Schwangerschaft. *Gynakologe* [Internet]. 1998 [cited 2018 Nov 4];31(2):162–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/PL00003108>
 53. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*

- [Internet]. 2005 [cited 2018 Sep 13];352(24):2477–86. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>
54. Boriboonhirunsarn D, Waiyanikorn R. Emergency cesarean section rate between women with gestational diabetes and normal pregnant women. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 13];55(1):64–7. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591500296X>
 55. Zygmunt M. Sexualhormone - Plazenta. In: Blum HE, Müller-Wieland D, editors. *Klinische Pathophysiologie*. 10. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 476–97.
 56. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of Human Fetoplacental Vasculogenesis and Angiogenesis. III. Changes in Complicated Pregnancies. *Placenta* [Internet]. 2004 [cited 2018 Sep 13];25(2):127–39. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400403002819>
 57. Babawale MO, Lovat S, Mayhew TM, Lammiman MJ, James DK, Leach L. Effects of gestational diabetes on junctional adhesion molecules in human term placental vasculature. *Diabetologia* [Internet]. 2000 [cited 2018 Aug 13];43(9):1185–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s001250051511>
 58. Jirkovská M, Kubínová L, Janáček J, Moravcová M, Krejčí V, Karen P. Topological Properties and Spatial Organization of Villous Capillaries in Normal and Diabetic Placentas. *J Vasc Res* [Internet]. 2002 [cited 2018 Nov 14];39(3):268–78. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000063692>
 59. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, Oh W, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* [Internet]. 1981 [cited 2018 Jun 17];67(3):637–42. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI110078>
 60. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2018 Nov 23];86(2):568–73. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.2.7137>
 61. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2018 Nov 21];373(9677):1773–9. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609607315>
 62. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus

- after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* [Internet]. 2008 Jul 29 [cited 2018 May 31];179(3):229–34. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18663202>
63. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 3];39(4):254–8. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000515000373>
 64. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation*. 2009 Oct;120(16):1640–5.
 65. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin Resistance Syndrome in Women with Prior History of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Jan [cited 2018 Oct 28];87(7):3227–35. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.7.8684>
 66. Bo S, Monge L, Macchetta C, Menato G, Pinach S, Uberti B, et al. Prior gestational hyperglycemia: A long-term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Oct 20];27(7):629–35. Available from:
<https://doi.org/10.1007/BF03347494>
 67. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 26];93(4):1248–54. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028208046463>
 68. Ko GTC, Chan JCN, Tsang LWW, Li C-Y, Cockram CS. Glucose Intolerance and Other Cardiovascular Risk Factors in Chinese Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1999 [cited 2018 Jun 14];39(4):478–83. Available from:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1479-828X.1999.tb03138.x>
 69. Buchanan TA. Pancreatic B-Cell Defects in Gestational Diabetes: Implications for the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2018 Jan 1];86(3):989–93. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.3.7339>
 70. Saleh J. Glycated hemoglobin and its spinoffs: Cardiovascular disease markers or

- risk factors? *World J Cardiol* [Internet]. 2015/08/26. 2015 Aug 26 [cited 2018 Nov 30];7(8):449–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26322184>
71. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Jul 1];51(4):527. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0918-3>
 72. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S246-50.
 73. Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, Bagis T, Demircan S, Simsek E, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Jun 16];27(2):177–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.2687>
 74. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical Inflammation and Vascular Dysfunction in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2018 Jul 6];90(7):3983–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2494>
 75. Dipla K, Triantafyllou A, Grigoriadou I, Kintiraki E, Triantafyllou GA, Poullos P, et al. Impairments in microvascular function and skeletal muscle oxygenation in women with gestational diabetes mellitus: links to cardiovascular disease risk factors. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Jun 21];60(1):192–201. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4129-7>
 76. Er F, Ukena C. Herz und Koronarkreislauf. In: Hubert EB, Müller-Wieland D, editors. *Klinische Pathophysiologie*. 10. Aufl. Stuttgart: Georh Thieme Verlag KG; 2018. p. 689–738.
 77. Marx N, Altiok E, Brandenburg V, Stierle U, Schwabe K, Giannitsis E, et al. Herz. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 25–181.
 78. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2004 [cited 2018 Nov 1];134:514–22. Available from: <https://smw.ch/resource/jf/journal/file/view/article/smw/en/smw.2004.10321/smw.2004.10321.pdf>
 79. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability - standards of

- measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* [Internet]. 1996 Mar [cited 2018 Sep 15];17(3):354–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737210>
80. Maack C, Böhm M. Blutdruck. In: Hubert EB, Müller-Wieland D, editors. *Klinische Pathophysiologie*. 10. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 740–59.
 81. Hach-Wunderle V. Gefäße. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Aufl. München: Elsevier; 2018. p. 183–246.
 82. Silverthorn DU. Blutfluss und Kontrolle des Blutdrucks. In: Silverthorn DU, editor. *Physiologie*. 4. Aufl. München: Pearson Studium; 2009. p. 708–57.
 83. Behrends J. Vegetatives Nervensystem. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie* [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 559–80. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1502150#/ebook_1502150_Titelei BT - Duale Reihe Physiologie
 84. Billman GE. Heart rate variability - A historical perspective. *Front Physiol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 16];2(Article 86). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2011.00086/full>
 85. Bedford DE. The ancient art of feeling the pulse. *Br Heart J*. 1951 Oct;13(4):423–37.
 86. Buchheit M. Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? *Front Physiol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 20];5(Article 73). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2014.00073>
 87. Hon E, Lee S. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obs Gynec*. 1965;87:814–26.
 88. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* [Internet]. 1978 [cited 2018 Oct 18];2(2):52—53. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/713911>
 89. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 1987 [cited 2018 Oct 18];59(4):256–62. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002914987907958>
 90. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 20];141(2):122–31. Available from:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527309014879>
91. Lovallo WR. Do low levels of stress reactivity signal poor states of health? *Biol Psychol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 20];86(2):121–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051110000116>
 92. Papaioannou V, Pneumatikos I, Maglaveras N. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations. *Front Physiol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 20];4(Article 174). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2013.00174>
 93. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Apr 3 [cited 2018 Oct 24];336(14):973–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361401>
 94. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* [Internet]. 2002 [cited 2018 Dec 1];52(1):1–23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399901003026>
 95. Ginty AT, Williams SE, Jones A, Roseboom TJ, Phillips AC, Painter RC, et al. Diminished heart rate reactivity to acute psychological stress is associated with enhanced carotid intima-media thickness through adverse health behaviors. *Psychophysiology* [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 1];53(6):769–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/psyp.12640>
 96. Phillips AC, Ginty AT, Hughes BM. The other side of the coin: Blunted cardiovascular and cortisol reactivity are associated with negative health outcomes. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Dec 1];90(1):1–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876013000342>
 97. Phillips AC. Blunted as well as exaggerated cardiovascular reactivity to stress is associated with negative health outcomes. *Jpn Psychol Res* [Internet]. 2011 [cited 2018 Dec 1];53(2):177–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-5884.2011.00464.x>
 98. Carroll D, Phillips AC, Der G. Body Mass Index, Abdominal Adiposity, Obesity, and Cardiovascular Reactions to Psychological Stress in a Large Community Sample. *Psychosom Med* [Internet]. 2008 [cited 2019 Apr 1];70(6). Available from: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2008/07000/Body_Mass_Index,_Abdominal_Adiposity,_Obesity,_and.5.aspx

99. Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Hirata M, Ogihara T, et al. Is Pulse Pressure a Predictor of New-Onset Diabetes in High-Risk Hypertensive Patients? *Diabetes Care* [Internet]. 2010 [cited 2018 Dec 1];33(5):1122–7. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/5/1122>
100. Wendland EDR, Duncan BB, Belizán JM, Vigo A, Schmidt MI. Gestational Diabetes and Pre-Eclampsia: Common Antecedents? *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2018 Nov 13];52(6):975–84. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n6/08.pdf>
101. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, Hoeft B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia – Similar risk factor profiles? *Early Hum Dev* [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 14];88(3):179–84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378211002635>
102. Kim C, McEwen LN, Piette JD, Goewey J, Ferrara A, Walker EA. Risk Perception for Diabetes among Women with Histories of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 [cited 2018 Nov 19]; Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2007/06/15/dc07-0618>
103. Mehta PK, Minissian M, Bairey Merz CN. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular risk factor management. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 30];39(4):268–75. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000515000403>
104. Roberts JM, Druzin M, August PA, Gaiser RR, Bakris G, Granger JP, et al. Hypertension in pregnancy [Internet]. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013 [cited 2018 Sep 3]. 89 p. Available from: <https://www.acog.org/~media/Task Force and Work Group Reports/public/HypertensioninPregnancy.pdf>
105. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2018 Jun 20];34(Supplement 1):S11 LP-S61. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_1/S11.abstract
106. CNSystems Medizintechnik GmbH. Website CNSystems, Produktbeschreibungen und Informationen zu den Geräten und Messmethoden [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.cnsystems.com/innovation/cnap-technology/cnap-blood-pressure/101/631>
107. CNSystems Medizintechnik GmbH. Website CNSystems, Produktbeschreibungen

- und Informationen zu den Geräten und Messmethoden [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.cnsystems.com/vascular-unloading-technique>
108. CNSystems Medizintechnik GmbH. Website CNSystems, Produktbeschreibungen und Informationen zu den Geräten und Messmethoden [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.cnsystems.com/component/flexicontent/101/635?Itemid=800>
 109. Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grüllenberger R, Innerhofer J, et al. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med.* 2006;36(11):1185–203.
 110. CNSystems Medizintechnik GmbH. Website CNSystems, Produktbeschreibungen und Informationen zu den Geräten und Messmethoden [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.cnsystems.com/innovation/icg-for-co>
 111. Grissmer S. Blutkreislauf. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie* [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 119–69. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1502150#/ebook_1502150_SL62152830 BT - Duale Reihe Physiologie
 112. CNSystems Medizinische GmbH. Website CNSystems, Produktbeschreibungen und Informationen zu den Geräten und Messmethoden [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.cnsystems.com/innovation/clinical-relevance/clinical-information>
 113. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test: Adult version. Manual. Psychological Corporation. San Antonio; 1987.
 114. Delis D. C, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test – second edition. Adult version. Manual. Psychological Corporation. San Antonio; 2000.
 115. Mittenecker E. Die Analyse “zufälliger” Reaktionsfolgen. *Z Exp Angew Psychol.* 1958;5:45–60.
 116. Schulter G, Mittenecker E, Papousek I. A computer program for testing and analyzing random generation behavior in normal and clinical samples: The Mittenecker Pointing Test. *Behav Res Methods* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jun 4];42(1):333–41. Available from: <http://download.springer.com/static/pdf/190/art:10.3758/BRM.42.1.333.pdf?originU>

- rl=<http://link.springer.com/article/10.3758/BRM.42.1.333&token2=exp=1434099295%7B~%7Dac1=/static/pdf/190/art%3A10.3758%2FBRM.42.1.333.pdf?origi>
117. Hogrefe Austria GmbH. Hogrefe Website - allgemeine Depressionsskala [Internet]. [cited 2018 Nov 21]. Available from: <https://www.hogrefe.at/shop/allgemeine-depressionsskala.html>
 118. Müller SV. Störungen der Exekutivfunktionen - wenn die Handlungsplanung zum Problem wird [Internet]. Idstein: Schulz-Kirchner Verlag; 2009 [cited 2018 Jun 8]. 10–11 p. Available from: http://schulz-kirchner.de/filesep/mueller_Exekutivfunktionen_Leseprobe.pdf
 119. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cogn Psychol* [Internet]. 2000 [cited 2018 Jun 8];41(1):49–100. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001002859990734X>
 120. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Soz Praventivmed*. 1999;44:55–64.
 121. WHO Regional Office for Europe. Body mass index - BMI [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 3]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
 122. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Dec 3];626(1):83–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299909009091>
 123. Williams RA, Hagerty BM, Cimprich B, Therrien B, Bay E, Oe H. Changes in directed attention and short-term memory in depression. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2000 [cited 2018 Jun 10];34(3):227–38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395600000121>
 124. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 3];29(22):3670–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2016.1140738>
 125. Gregg ME, James JE, Matyas TA, Thorsteinsson EB. Hemodynamic profile of stress-induced anticipation and recovery. *Int J Psychophysiol* [Internet].

1999;34(2):147–62. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876099000744>

Anhang

Anhang 1: CVLT Beispielblatt

S1

CVLT (California verbal learning task)

Probandinncode:

Datum:

	Liste A	DG 1	DG 2	DG 3	DG 4	DG 5	Liste B	WG B	VFW I.	VFW II.
1	Gurke						Soft			
2	Toaster						Grill			
3	Schal						Bohrer			
4	Kabeljau						Heilbutt			
5	Dosenöffner						Schüssel			
6	Lachs						Tee			
7	Krawatte						Scholle			
8	Porree						Feile			
9	Makrele						Thunfisch			
10	Quirl						Reibe			
11	Zwiebeln						Spaten			
12	Bluse						Kakao			
13	Rotbarsch						Bratpfanne			
14	Sieb						Axt			
15	Kohlrabi						Dorsch			
16	Socken						Malzbier			
17										
18										
19										
	Richtige									
	Wiederholungen									
	Intrusionen									