

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkt: Diabetologie, Endokrinologie und
Nephrologie)

**Zusammenhang von Gestationsdiabetes,
Insulinsensitivität und Depressivität auf Basis des
PHQ-D in der Tübinger PREG Kohorte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Breuer, Muriel Maria

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Preißl

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Junne

Tag der Disputation: 10.02.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Gestationsdiabetes mellitus	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Pathophysiologie	2
1.1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	3
1.1.4 Diagnostik und Screening	3
1.1.5 Intervention und Therapie	6
1.1.6 Folgen für die Mutter	9
1.1.7 Folgen für das Kind	10
1.2 Peripartale Depressionen und Gestationsdiabetes	11
1.3 Peripartale Depression	12
1.3.1 Definition	12
1.3.2 Pathogenese	13
1.3.3 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	13
1.3.4 Diagnostik und Screening	14
1.3.5 Intervention und Therapie	17
1.3.6 Folgen für die Mutter	20
1.3.7 Folgen für das Kind	20
1.4 Zielsetzung	21
2 Material und Methoden	23
2.1 Studienprofil	23
2.1.1 Ort und Zeitraum der Erhebung	23
2.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien	23
2.2 Messungen	24
2.2.1 Physiologische Parameter	24
2.2.2 Psychische Parameter	27
2.3 Statische Auswertung	30
3 Ergebnisse	32
3.1 Probandinnenkollektiv	32
3.2 Beschreibung der Parameter	38
3.2.1 Psychische Parameter	38
3.2.2 Physiologische Parameter	40
3.3 Auswertung nach GDM-Diagnose	45
3.3.1 Auswertung der psychischen Parameter nach GDM Diagnose	45
3.3.2 Auswertung der Physiologischen Parameter	49
3.4 Korrelation der physiologischen Parameter mit der Depressivität	59
3.4.1 Zusammenhang von Plasmaglukose und Depressivität	59
3.4.2 Korrelation der Insulinsensitivität	61

4 Diskussion	63
4.1 Diskussion der Methoden	64
4.2 Diskussion der Ergebnisse	68
5 Zusammenfassung	85
6 Literaturverzeichnis	87
7 Erklärung zum Eigenanteil	98
8 Danksagung	99

Abbildungsverzeichnis

Diagnostischer Algorithmus einer Depression nach ICD-10-Kriterien aus der Leitlinie „Unipolare Depression“ [83] Abb. 1	16
BMI vor der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Abb. 2	36
BMI-Kategorien vor der Schwangerschaft der Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft, Abb. 3.....	36
Korrelation PHQ-9-Score und PHQ-15-Score zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 4	38
Korrelation ISI-MATS und NEFA-ISI zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abbildung 5.....	41
NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 6 .	42
NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum, Abb. 7	42
Korrelation AUC-Glukose und Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 8	43
Anteil der Probandinnen innerhalb und außerhalb der Empfehlungen für die wöchentliche Gewichtszunahme im 2./3. Trimester, Abb. 9	45
PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 10	47
NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Abb. 11	53
NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Abb. 12.....	54
NEFA-Insulinsensitivität nach GDM-Unterkategorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 13	57
Korrelation des BMI vor der Schwangerschaft und des PHQ-9 zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abbildung 14.....	60
Korrelation NEFA-ISI & PHQ-9 zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 15.....	62

Tabellenverzeichnis

Diagnostische Grenzwerte der IAPDSG für einen Gestationsdiabetes mellitus, in Deutschland gültig seit 2012 [20], Tab. 1	4
Diagnostische Grenzwerte der IADPSG für einen vorbestehenden Diabetes mellitus, [1] Tab. 2	5
Therapeutische Zielwerte der DDG [1], Tab. 3.....	6
Empfohlene mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft [45], Tab. 4.....	7
Blutentnahme im Rahmen des oGTT, Tab. 5.....	25
Kategoriale Auswertung des PHQ-9 und PHQ-12, Tab. 6.....	29
Beispielitem des Somatisierungsmoduls (PHQ-15), Tab. 7.....	29
Beispielitem des Depressivitätsmoduls (PHQ-9), Tab. 8	30
Messzeitpunkt bei Studieneinstieg, Tab. 9	32
Familien- und Ausbildungsstand der Probandinnen der Messzeitpunkte in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum, Tab. 10.....	34
Maternales Alter und Gestationsalter zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 11	35
BMI vor und BMI in der Schwangerschaft, Tab. 12.....	35
Maternales Alter und BMI zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum, Tab. 13...	37
Korrelation PHQ-Subskalen zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 14	39
Korrelation Psychosoziale Funktionsfähigkeit und PHQ-Subskalen, Tab. 15...	39
Empfohlene mütterliche Gewichtszunahme der Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft im 2./3. Trimester, Tab. 16	44
Ausprägung der Depressivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 17	46
PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Tab. 18	47
Ausprägung der Depressivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum, Tab. 19	48
PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Tab.20	49

Plasmaglukosewerte im oGTT zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Tab. 21	50
Plasmaglukosewerte im oGTT zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Tab. 22	51
Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Tab. 23.....	52
Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Tab. 24	54
GDM-Unterkategorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 25 ..	55
NEFA-Insulinsensitivität nach GDM-Unterkategorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 26	56
Signifikanz der Unterschiede der NEFA-Insulinsensitivität nach GDM-Unterkategorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft. Tab. 27	57
Empfohlene Gewichtszunahme im 2./3. Trimester NGT vs. GDM, Tab. 28	58
Anteil der Probandinnen innerhalb/außerhalb der Empfehlung für die mütterliche Gewichtszunahme im 2./3. Trimester NGT vs. GDM, Tab. 29	59
Übersicht der Studiencharakteristika der diskutierten Studien im Zusammenhang mit Depressionen in der Schwangerschaft, Tab. 30.....	70

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
APA	American Psychiatric Association
AU	Abdominalumfang
AUC-Glukose	Area-Under-the-Curve-Glukose
BDI	Beck Depression Scale
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DM	Diabetes mellitus
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
GCT	Glucose Challenge Test
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
Glc	Glucose
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance
IAPDSG Groups	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
IHG	Isolierte Hyperglykämie
Ins	Insulin
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LGA	Large for Gestational Age
Matsuda-ISI	Matsuda-Insulinsensitivitätsindex
Mdn	Median
MW	Mittelwert
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young

NEFA	nicht veresterte freie Fettsäuren
NEFA-ISI	NEFA-Insulinsensitivitätsindex
NGT	Normale Glukosetoleranz
OADs	Orale Antidiabetika
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PHQ	Patient Health Questionnaire
pp	postpartum
SSRIs	Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SSW	Schwangerschaftswoche
TZA	Trizyklische Antidepressiva

1 Einleitung

1.1 Gestationsdiabetes mellitus

1.1.1 Definition

Diabetes mellitus ist der Überbegriff für eine Gruppe metabolischer Erkrankungen. Dabei liegt eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels vor und es kommt zur Hyperglykämie. Diabetes mellitus kann wie folgt klassifiziert werden:

- Diabetes mellitus Typ 1
- Diabetes mellitus Typ 2
- Weitere spezifische Diabetestypen (Typ 3)
- Gestationsdiabetes (Typ 4)

1.1.1.1 Gestationsdiabetes mellitus

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als eine in der Schwangerschaft erstmals aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Es ist zu unterscheiden zwischen einem bisher unerkannten vorbestehenden Diabetes und GDM (ICD-10: O24.4G); die Abgrenzung erfolgt anhand der Blutzuckerwerte im oralen Glukosetoleranztest [1].

1.1.1.2 Andere Diabetesformen

Bei Diabetes mellitus Typ 1 kommt es zu einer autoimmun bedingten progredienten Zerstörung der pankreatischen Beta-Zellen. Die Folge ist eine unzureichende Insulinproduktion durch die Beta-Zellen, welche zu einem absoluten Insulinmangel führt [2].

Dem Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine chronische Insulinresistenz zugrunde. Ursächliche Faktoren sind hierbei vor allem eine genetische Prädisposition sowie Adipositas. Diese Insulinresistenz führt zu einem relativen Insulinmangel, welchen der Körper durch eine gesteigerte Insulinsekretion zu kompensieren versucht. Langfristig kann es durch die über Jahre gesteigerte Insulinproduktion zum Funktionsverlust der Beta-Zellen und damit auch zu einem absoluten Insulinverlust kommen [3].

Der Diabetes mellitus Typ 3 bezeichnet eine Gruppe verschiedener seltener Formen des Diabetes mellitus, beispielsweise aufgrund von genetischen Defekten [3].

1.1.2 Pathophysiologie

Unter dem Einfluss von Hormonen wie Östrogen, Progesteron, Prolaktin, dem plazentären Wachstumshormon (hGH-V) und humanem Plazentalaktogen (hPL) kommt es im Verlauf der Schwangerschaft physiologisch zu einer zunehmenden Insulinresistenz [4]. Eine Veränderung der Sekretion von Adipokinen, Leptinen und Zytokinen spielt bei der Entwicklung der herabgesetzten Insulinsensitivität ebenfalls eine Rolle [5, 6]. Bei gesunden Frauen kommt es durch eine Steigerung der Insulinsekretion zur Kompensation der reduzierten Insulinsensitivität [7].

Bei GDM kann der relative Insulinmangel nicht mehr ausreichend kompensiert werden und es kommt zur Hyperglykämie [8]. Ursächliche Faktoren sind eine β -Zelldysfunktion aufgrund einer oft schon vor der Schwangerschaft herabgesetzten Insulinsensitivität. Die genauen Pathomechanismen hierfür sind nicht vollständig verstanden [9]. Als Gründe für die β -Zelldysfunktion vermutet man u.a. eine dauerhaft erhöhte Insulinsekretion aufgrund eines chronischen Energieüberschusses, zum Beispiel durch eine hochkalorische Ernährung und Bewegungsmangel [10, 11]. Bei einer Minderheit ist die β -Zelldysfunktion autoimmunologisch oder durch genetische Formen wie z.B. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) oder Mitochondrialen Diabetes bedingt [9].

Bei der Entstehung der Insulinresistenz spielen vor allem Änderungen in der Signalkaskade des Insulinrezeptors eine Rolle. Bei GDM wird eine verminderte Tyrosinphosphorylierung und eine erhöhte Serinphosphorylierung am Insulinrezeptor beobachtet. Diese führt zu einer abgeschwächten Signaltransduktion am Insulinrezeptor [12]. Bei GDM ist die insulinabhängige Aufnahme von Glukose in die Zelle reduziert [13].

Ergebnis der Insulinresistenz und der β -Zelldysfunktion ist ein relativer Insulinmangel. Als Folge kommt es zur reduzierten insulinabhängigen Glukoseaufnahme und zur Hyperglykämie. Obwohl die Plazenta auch einen

Insulinrezeptor vorweist, ist hier die Glukoseaufnahme insulinunabhängig und geschieht über den GLUT1 Transporter [14, 15]. Bei einer Hyperglykämie kommt es somit zu einem vermehrten Glukosetransport zum Fötus. Dies trägt wiederum zum vermehrten fötalen Wachstum bei [7].

1.1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Prävalenz von Gestationsdiabetes variiert sehr stark abhängig vom Screeningverfahren, den diagnostischen Kriterien und Grenzwerten sowie der untersuchten Bevölkerungsgruppe [16-18]. In Europa wird die Prävalenz auf 12.6%, weltweit auf ca. 15% geschätzt [19]. In Deutschland wurde 2012 das Blutzucker-Screening in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen [20]. Eine Studie über die Jahre 2014/2015 ergab für Deutschland eine Prävalenz von 13.2%. Außerdem wurde beobachtet, dass die Prävalenz mit steigendem maternalen Alter von 8% auf 26% (45 Jahre) anstieg [21]. Weltweit zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz von Gestationsdiabetes [22-24].

Ein Grund für den Prävalenzanstieg ist die Einführung neuer diagnostischer Grenzwerte und eine höhere Screeningrate [25-27]. Ein weiterer Grund ist eine Zunahme der Frauen, die von den Risikofaktoren des Gestationsdiabetes betroffen sind.

Dabei handelt es sich vor allem um Diabetes in der Familie [28, 29], der ethnischen Herkunft [19, 30] und ein steigendes mütterliches Alter [31]. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft. Mit steigendem BMI kommt es zu einer stetigen Zunahme der GDM-Prävalenz [32]. GDM in der Vorgeschichte stellt ein 16-fach erhöhtes Risiko für einen erneuten GDM dar [31].

1.1.4 Diagnostik und Screening

Die Diagnose erfolgt im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT). Dafür wird morgens nüchtern eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Direkt im Anschluss trinkt die Probandin eine standardisierte 75g-Glukoselösung. Nach 1h und nach 2h wird erneut eine venöse Plasma-Glukosemessung durchgeführt.

Die 2008 veröffentlichte HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) Studie war wegweisend für die Empfehlungen für diagnostische Grenzwerte der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IAPDSG) [33]. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob mütterliche Hyperglykämie in der Schwangerschaft, welche nicht so ausgeprägt ist wie bei Diabetes Mellitus, mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt einhergeht. Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie mit ca. 25000 Probandinnen. Dabei wurde bei den schwangeren Frauen jeweils zwischen der 24.-30. Schwangerschaftswoche ein oGTT durchgeführt. Nur bei einem Nüchternblutzuckerwert > 5.8 mmol/l bzw. einem 2h-Blutuckerwert > 11.1 mmol/l wurden die Ergebnisse entblindet. Die primären Endpunkte waren ein erhöhtes Geburtsgewicht > 90. Perzentile, die Rate an Kaiserschnitten, neonatale Hypoglykämie und ein Serum-C-Peptidwert im Nabelschnurblut über der 90. Perzentile. Sekundäre Endpunkte waren Schulterdystokie, Geburtsverletzung, Hyperbilirubinämie, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung des Neugeborenen sowie Präeklampsie. Die Analyse von Daten der nach Entblindung der Daten übriggebliebenen 23316 Probandinnen, zeigte einen linearen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hyperglykämie und den primären Endpunkten [34].

Für jeden Messzeitpunkt im oGTT wurden durch die IAPDSG Grenzwerte definiert. Ein GDM liegt vor, wenn einer der Werte erreicht oder überschritten ist [20], siehe Tabelle 1.

Diagnostische Grenzwerte der IAPDSG für einen Gestationsdiabetes mellitus, in Deutschland gültig seit 2012 [20], Tab. 1

Nüchtern-Plasmaglukose	≥ 92 mg/dl (5.1mmol/l)
Plasmaglukose nach 1h	≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l)
Plasmaglukose nach 2h	≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/l)

In Abgrenzung dazu liegen die diagnostischen Grenzwerte für einen vorbestehenden Diabetes mellitus höher [1], siehe Tabelle 2.

Diagnostische Grenzwerte der IADPSG für einen vorbestehenden Diabetes mellitus, [1] Tab. 2

Nüchtern- Plasmaglukose	≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)	zusätzlich Zweitmessung am Folgetag als Bestätigung bzw. HbA1c ≥ 6.5%
Plasmaglukose nach 2h	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)	zusätzlich Zweitmessung am Folgetag als Bestätigung bzw. HbA1c ≥ 6.5%

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt ein zweistufiges Screening aller schwangeren Frauen. Seit März 2012 ist das Screening auf GDM in die Mutterschafts-Richtlinien aufgenommen worden [1, 20].

Hierfür soll in der 24+0 und 27+6 Schwangerschaftswoche (SSW) zuerst ein 50g-Glukose-Suchtest (Glucose Challenge Test, GCT) durchgeführt werden. Ein Blutglukosewert ≥ 135 mg/dl gilt als positives Screeningergebnis. Bei positivem Screening soll zur Bestätigung zwischen der 24+0 und 27+6 SSW ein 75g-oGTT durchgeführt werden. Hierfür gelten die Grenzwerte der IADPSG (siehe Tabelle 1).

Ein negatives GCT-Ergebnis schließt wegen unsicherer Validität keinen GDM aus. Zusätzlich sollte dann laut Empfehlungen der DDG die Nüchternglukose bestimmt werden. Außerdem sollte bei klinischen Anzeichen für ein GDM, z.B. bei übermäßigen kindlichem Wachstums, trotz eines unauffälligen GCT-Ergebnisses ein 75-g-oGTT durchgeführt werden, da dieser als diagnostischer Goldstandard zur Überprüfung auf GDM gilt [1, 35].

1.1.5 Intervention und Therapie

1.1.5.1 Warum überhaupt therapieren?

Schon milde Formen von GDM können ungünstige Folgen für die Mutter und das Kind haben [36]. Dabei hat sich gezeigt, dass durch eine adäquate Therapie des GDM das Risiko von negativen Folgen des GDM für die Mutter und das Kind stark reduziert werden können [37, 38]. In einer Studie der ACHOIS Trial Group aus 2005 war die Inzidenz schwerer perinataler Komplikationen (Tod, Schulterdystokie, Frakturen, Nervenpareesen) in der Interventionsgruppe signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe (1% vs. 4%) [39].

1.1.5.2 Zielwerte

Der in der bereits beschriebenen HAPO-Studie beobachtete kontinuierliche Zusammenhang zwischen mütterlicher Hyperglykämie und negativen Folgen des GDM erschwert die Bestimmung klarer Grenzwerte, mit deren Überschreitung das Risiko für diese Folgen relevant wird [34]. Diese Tatsache, sowie die unterschiedliche Durchführung von Blutglukosemessungen, führen zu einer Uneinigkeit bezüglich therapeutischer Zielwerte [40]. Die deutschen Leitlinien orientieren sich an zwei randomisierten Therapiestudien durch Crowther et al. [39] und Landon et al. [38].

Therapeutische Zielwerte der DDG [1], Tab. 3

Nüchtern/präprandial	65-95 mg/dl	3.6-5.3 mmol/l
1h postprandial	≤ 140 mg/dl	≤ 7.8 mmol/l
2h postprandial	≤ 120 mg/dl	≤ 6.7 mmol/l

1.1.5.3 Ablauf der Therapie

Bei der Therapie des GDM handelt es sich um ein Zweistufen-Modell. Der erste Schritt ist in der Regel die Lifestyleintervention. Sollte diese für das adäquate Management nicht ausreichen, wird eine pharmakologische Therapie mit Insulin

begonnen. Die Insulintherapie kann in Fällen besonders hoher Blutglukosewerte (nüchtern ≥ 110 mg/dl, 6.1mmol/l) direkt eingeleitet werden [1].

Zur Lebensstilintervention gehört die Steigerung der körperlichen Aktivität der schwangeren Frauen und die medizinische Ernährungstherapie. Eine erhöhte körperliche Aktivität im Rahmen aeroben Ausdauertrainings oder leichten Krafttrainings verbessern die Glukosetoleranz durch eine verbesserte Insulinsensitivität und eine erhöhte Glukoseaufnahme in die Muskulatur [9, 41, 42]. Empfohlen wird eine regelmäßige moderate körperliche Aktivität (3x/Woche über 30 Minuten) sowie leichtes Krafttraining mit einem Theraband [1].

Die Medizinische Ernährungstherapie orientiert sich an Daten des Institute of Medicine [1]. Dabei spielt vor allem die Art und der Anteil der Kohlenhydrate an der Ernährung eine Rolle [43]. Ziel ist die Einhaltung der Zielwerte bei Vermeidung von mütterlichen Ketosen und Hypoglykämien. Dabei wird außerdem auf ein normales fetales Wachstum und die Einhaltung der empfohlenen mütterlichen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft geachtet [44, 45]. Die empfohlene Gewichtszunahme der schwangeren Frau ist abhängig vom präkonzeptionellen Body-Mass-Index, siehe Tabelle 4.

Empfohlene mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft [45], Tab. 4

Präkonzeptioneller BMI (kg/ m²)	Gewichtszunahme in SS	Gewichtszunahme/ Woche im 2./3. Trimester
< 18.5	12.5-18 kg	0.44-0.58 kg
18.5-24.9	11.5-16 kg	0.35-0.50 kg
25–29.9	7-11 kg	0.23-0.33 kg
≥ 30	5-9 kg	0.17-0.27 kg

Bei 20-30% der schwangeren Frauen mit GDM ist das Management allein durch eine Lebensstilintervention nicht ausreichend und die Zielwerte können nicht eingehalten werden. Dies ist der Fall, wenn mehr als 50% der Blutzuckerwerte in

einer Woche über dem Zielwert liegen. In diesem Fall wird die Einleitung der medikamentösen Therapie indiziert. Die Entscheidung der Therapieintensivierung sollte innerhalb der ersten zwei Wochen nach Ausschöpfung der Maßnahmen der Lebensstilintervention getroffen werden [1]. Zusätzlich wird sonografisch das fetale Wachstum kontrolliert.

Sinn der sonografischen Messung ist die Vermeidung von Unter- und Übertherapie der schwangeren Frauen [46]. Wichtigster Parameter ist hierbei der fetale Abdominalumfang (AU) im 3. Trimenon. Dieser gilt als prädiktiver Wert für Hyperinsulinismus [47] und Makrosomie bei Geburt [48]. Eine Metaanalyse vier randomisierter Studien von 2007 ergab, dass durch diese modifizierte Strategie im Vergleich zur einzig an der Hyperglykämie orientierten Strategie eine Reduktion der LGA-Rate (16.7% vs. 8.1%) erreicht werden konnte [49]. Diese Daten wurden durch Balsells et al. [50] bestätigt, dafür wurde eine erhöhte Rate an schwangeren Frauen beobachtet, die mit Insulin therapiert wurden.

Mittel der 1. Wahl bei der medikamentösen Therapie des GDM ist Insulin [1]. In der Regel wird die Insulintherapie im Sinne einer Intensified Conventional Therapy (ICT) durchgeführt. Ein Verzögerungsinsulin wird als Basistherapie verwendet und zu den Mahlzeiten wird blutzuckerabhängig ein kurzwirksames Insulin dazu gespritzt. Hierzu können auch Insulinanaloga verwendet werden.

Es gibt verschiedene Metaanalysen zur Verwendung von oralen Antidiabetika (OADs) wie Metformin oder Glibenclamid bei GDM im Vergleich zu Insulin. Sowohl Metformin als auch Glibenclamid sind klinisch effektive Alternativen zu Insulin [51, 52]. Es konnten keine vermehrten perinatalen Komplikationen bei Metformin gegenüber Insulin beobachtet werden [53]. In Deutschland ist die Anwendung von OADs zur Therapie des GDM zum heutigen Zeitpunkt nicht zugelassen. Lediglich Metformin kann bei hohem Insulinbedarf im Rahmen eines Off-Label-Use ergänzend hinzugezogen werden [1].

1.1.6 Folgen für die Mutter

GDM kann kurzfristig und langfristig eine Reihe ungünstiger Folgen mit sich bringen. Frauen mit GDM haben im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie und Präeklampsie [34, 54, 55].

Mütter mit GDM haben außerdem ein erhöhtes Risiko für Geburtsverletzungen und postpartale Blutungen [55].

Langfristig liegt die Wahrscheinlichkeit einen GDM in einer weiteren Schwangerschaft zu entwickeln zwischen 35-50% [1]. Bei Frauen asiatischer oder lateinamerikanischer Herkunft liegt die Wahrscheinlichkeit, in einer weiteren Schwangerschaft erneut einen GDM zu entwickeln bei 50-84% [56-58]. Das Risiko, erneut einen GDM zu entwickeln, ist vor allem erhöht bei einem mütterlichen BMI > 30 kg/m², einer GDM-Diagnose vor der 24. SSW, einer erhöhten Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sowie mit steigender Anzahl an Schwangerschaften [58-60].

Ein GDM in der Schwangerschaft geht mit einem 7-10fach erhöhten Risiko einher, später einen Diabetes mellitus (DM) zu entwickeln [1]. Aufgrund des erhöhten mütterlichen Risikos für die Entwicklung eines Diabetes von einer Wahrscheinlichkeit von 50-75% nach 15-25 Jahren empfiehlt die American Diabetes Association (ADA) ein konsequentes Follow-Up im Sinne einer regelmäßigen Diabetesdiagnostik [44]. Die genauen Angaben bezüglich der Inzidenz von Diabetes bei Frauen mit vorhergehendem GDM variieren stark in Abhängigkeit von Nachbeobachtungszeitraum und Studienkohorte. Eine Metaanalyse aus 2010 beschrieb ein starkes Ansteigen der kumulativen Inzidenz der Entwicklung eines DM vor allem in den ersten fünf Jahren nach der Schwangerschaft [57].

Die DDG weist in ihren aktuellen Leitlinien darauf hin, dass Frauen mit GDM im Vergleich zu Frauen mit gesunder Glukosetoleranz ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil zeigen. Bei der erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse spielt vor allem die Entwicklung eines späteren Diabetes eine Rolle

[1]. Shah et. al. verzeichneten über einen Follow-Up-Zeitraum von 11.5 Jahren eine Entwicklung von Diabetes bei 27% der Probandinnen mit GDM und 3.2% ohne GDM [61]. Bei Frauen mit einer positiven Familienanamnese für Typ-2-DM und einem GDM in der Vorgeschichte, gab es eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen im jungen Alter im Vergleich zu Frauen mit einer negativen Anamnese für GDM (15.5% vs. 12.4%) [62]. Daher wird durch die DDG empfohlen, bei Frauen mit GDM frühzeitig Maßnahmen zur Prävention und Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren einzuleiten [1].

Zudem ist die Diagnose des GDM für viele betroffene Frauen eine psychische Belastung [63], siehe Abschnitt 1.2.

1.1.7 Folgen für das Kind

Im Rahmen des GDM kommt es zur mütterlichen Hyperglykämie. Folglich gelangt mehr Glukose über die Plazenta zum Fötus. Es kommt zu einer fetalen Hyperinsulinämie. Diese hat wiederum multiple Auswirkungen auf den Fötus, die als „diabetische Fetopathie“ zusammengefasst werden können und bei GDM vermehrt auftreten. Das Ausmaß der Fetopathie korreliert hierbei mit dem Ausmaß der Hyperglykämie der Mutter [23, 34]. Dazu gehören unter anderem eine fetale Makrosomie, reduzierte Surfactantbildung und eine Polyglobulie [23, 64, 65].

Bei der Makrosomie (Geburtsgewicht >4000g) handelt es sich um eine der häufigsten fetalen Komplikationen [66]. Schon eine abnormale Glukosetoleranz ist im Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project mit einer erhöhten Inzidenz von Makrosomie, Kaiserschnitten und Präeklampsie assoziiert [36]. Die HAPO Study beschrieb 2008 einen stetigen Zusammenhang zwischen steigender mütterlicher Hyperglykämie und einem Geburtsgewicht über der 90.Perzentile mit einer Odds Ratio (OR) 1,38 (95% CI, 1.32 – 1.44). Die Odds Ratio (OR) für ein C-Peptid im Serum über der 90.Perzentile lag bei 1.55 (95% CI, 1.47-1.64), d.h. mit steigender mütterlicher Hyperglykämie wurde ein Anstieg des C-Peptids, im Serum verzeichnet, was auf eine erhöhte Insulinausschüttung

hindeutet [34]. Außerdem wurde bei GDM eine erhöhte Rate an Kaiserschnitte beobachtet [34].

Eine erhöhte Rate an Geburtskomplikationen wie Schulterdystokie und Plexuspareesen wurde ebenfalls in vielen Studien beschrieben und resultieren oft aus Makrosomie [67, 68].

Bei Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes zeigt sich eine geringfügig erhöhte Fehlbildungsrate, wobei dies vor allem Mütter mit schweren Hyperglykämien betrifft, die nicht ausreichend therapiert wurden [69, 70].

Neugeborene von Müttern mit GDM haben ein erhöhtes Risiko für neonatale Hypoglykämien [23]. Diese können sich durch Symptome wie Zitterigkeit und Tachypnoe bis hin zu Krampfanfällen mit bleibenden neurologischen Schäden äußern [71]. Das Risiko ist vor allem dann erhöht, wenn die Mutter während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt wurde, im Gegensatz zu einer rein diätetischen Einstellung [72].

Zum Zusammenhang zwischen GDM und späterem kindlichen Übergewicht ist die Studienlage allgemein inkonsistent [73-75]. Wichtige unabhängige Risikofaktoren für kindliches Übergewicht sind das Geburtsgewicht und der elterliche BMI [76, 77]. Perinatale Intervention mit Stoffwechseleinstellung und eine Reduktion von LGA und neonatalen Hypoglykämien zeigten keinen Einfluss auf kindliches Übergewicht und die kindliche Glukosetoleranz zwischen 5-10 Jahren [78]

1.2 Peripartale Depressionen und Gestationsdiabetes

Bei GDM handelt es sich um eine der häufigsten Komplikationen in der Schwangerschaft mit z.T. schwerwiegenden Folgen für Mutter und Kind, wie bereits oben ausgeführt [1]. Zu dem metabolischen Stress, dem der Körper der schwangeren Frau durch die diabetische Stoffwechsellage ausgesetzt ist, stellt die Diagnose des GDM in der vulnerablen Zeit der Schwangerschaft für viele betroffene Frauen eine psychische Belastung dar [63]. Zu der genannten psychischen Belastung durch die Diagnose des GDM und deren Konsequenzen,

wie regelmäßige Arztbesuche und Blutzuckerkontrollen, einer Lebensstilumstellung oder womöglich sogar einer Insulintherapie, kommen in vielen Fällen somatische Beschwerden wie Müdigkeit, Übelkeit oder Schmerzen hinzu. Die Frauen können somit unter physischem und psychischem Stress stehen. Diese Faktoren können wie im Folgenden genauer ausgeführt zur Entstehung einer Depression in der Schwangerschaft und auch postpartum beitragen.

Die Studienlage zum Gestationsdiabetes als möglicher Risikofaktor für peripartale Depressionen ist nicht eindeutig. Die Studien unterscheiden sich im Studientyp, in den Kriterien für Gestationsdiabetes und der Erfassung bzw. Diagnose der Depression. Es gibt eine beschränkte Anzahl von Studien zum Zusammenhang von Depressionen in der Schwangerschaft und GDM und weitaus mehr Studien zum Zusammenhang von postpartalen Depressionen und GDM. Zwei Metaanalysen beobachteten bei Frauen mit GDM ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Depressionen in der Schwangerschaft gegenüber Frauen mit einer normalen Glukosetoleranz [79, 80]. Es gibt weitaus mehr Daten zum Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und postpartalen Depressionen. In zwei Metaanalysen aus 2019 kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Frauen mit GDM ein höheres Risiko haben, an einer postpartalen Depression zu erkranken [81, 82]. In der aktuellen Version der S3-Leitlinie der DDG wird ein Screening nach postpartalen Depressionen in Form des EPDS-Fragebogens bei Frauen mit Gestationsdiabetes empfohlen. Dieses soll zusammen mit dem oGTT 6-12 Wochen nach Geburt vollzogen werden und Frauen mit einem EDPS-Score >10 sollen genauer im Hinblick auf Depressionen untersucht werden [1].

1.3 Peripartale Depression

1.3.1 Definition

In ICD-10 wird die peripartale Depression nicht als Unterkategorie der Major Depression aufgeführt. Es gibt eine separate Kodierung für „Psychische Störungen im Wochenbett, anderenorts nicht klassifiziert“ (ICD-10 F53.-) [83]. Die antepartale Depression wird codiert unter F32.- bzw. F33.- [84]. Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) wird die

Depression mit peripartalem Beginn als spezielle Unterkategorie der Major Depression genannt. Diese ist definiert als eine Depression, die in der Schwangerschaft beginnt bzw. eine postpartale Depression, die innerhalb von vier Wochen nach Entbindung auftritt [85]. In Studien wird oft von einem längeren Intervall von bis zu zwölf Monaten postpartum ausgegangen [86]. Sie sind jeweils zu unterscheiden vom „post partum baby blues“ und den „post-partum-Psychosen“ [84].

1.3.2 Pathogenese

Die Pathogenese der peripartalen Depression ist zum heutigen Zeitpunkt weitgehend unbekannt. Sie ist Mittelpunkt vieler aktueller Studien. Man vermutet, dass neben genetischen und epigenetischen Faktoren die hormonelle Umstellung in der Schwangerschaft sowie nach der Geburt und verschiedene soziale Einflussfaktoren zur Entstehung der peripartalen Depression beitragen [87, 88].

1.3.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Depressionen zählen zu einer der häufigsten Komplikationen im Verlauf einer Schwangerschaft und postpartum [89]. In einer Metaanalyse aus 2005 lag die Prävalenz peripartaler Depressionen während der Schwangerschaft bis ein Jahr postpartum bei ca. 6.5-12.9% [90]. Generell zeigt sich in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen eine höhere Prävalenz von Depressionen in der Schwangerschaft und postpartum als in Ländern mit hohem Einkommen [91]. Eine deutsche Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2012 berichtet von einer Prävalenz depressiver Symptomatik bei 18.4% aller schwangeren Frauen und 19.2% aller jungen Mütter in den ersten drei Monaten postpartum. Die Prävalenz einer Major Depression liegt bei 12.7% antepartum und bei 7.1% postpartum [92].

Die Risikofaktoren für Depressionen in der Schwangerschaft und einer postpartalen Depression überschneiden sich zu großen Anteilen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören eine depressive Vorerkrankung, das Vorliegen anderer psychischer Komorbiditäten v.a. Angststörungen, belastende

Lebensereignisse, fehlende soziale Unterstützung und eine schlechte Beziehung zum Partner [93-95]. Zudem beschreiben Reck et al. [96] einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines „postpartum baby blues“ und einer postpartalen Depression.

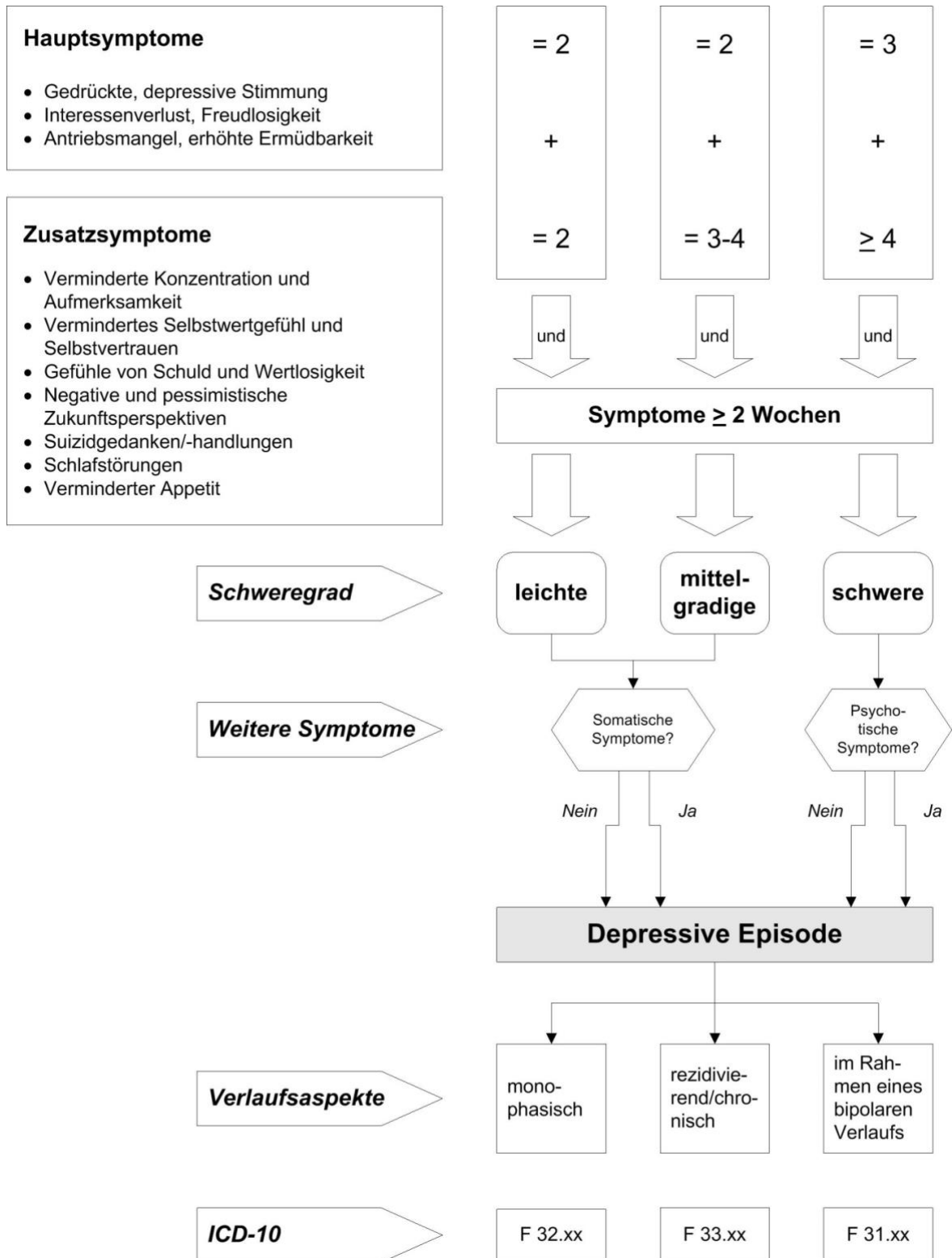
1.3.4 Diagnostik und Screening

In Deutschland gibt es zum heutigen Zeitpunkt kein gesetzlich vorgeschriebenes universelles Screening für eine Depression in der Schwangerschaft und postpartum. In den USA und Australien wird ein universelles Screening mithilfe der Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) durchgeführt. Diese ist speziell für schwangere Frauen entwickelt und sowohl für Depressionen in der Schwangerschaft als auch für die postpartum Depression validiert worden [97, 98]. Die britischen NICE-Leitlinien empfehlen zwei Screening Fragen, welche auch in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen werden [99]:

1. „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“
2. „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Bei einer positiven Antwort auf eine oder beide Fragen sollte dann weiter evaluiert werden, ob eine Depression vorliegt, indem die Diagnosekriterien für die Depression erfragt werden [100]. Zu dem Zweck kann einer der beiden gängigen Screening-Fragebögen, der EPDS oder der Patient-Health-Questionnaire 9 (PHQ-9) verwendet werden [101]. Der PHQ-9 wurde in einer Studie von Spitzer et.al. [102] an einer Gruppe 3000 gynäkologischer und geburtshilflicher Patientinnen validiert. Die Diagnosekriterien unterscheiden sich zwischen DSM-5 und ICD-10 [83, 103]. Die Diagnose einer Depression in der Schwangerschaft bzw. einer Postpartum Depression wird gemäß den diagnostischen Kriterien gestellt und ist von dem kurzzeitigen „Baby Blues“ sowie der deutlich selteneren Postpartum Psychose abzugrenzen. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Depression ist außerdem der Ausschluss von Differentialdiagnosen, z.B. andere psychiatrische Erkrankungen mit depressiver

Symptomatik, organische depressive Störungen oder eine Trauerreaktion notwendig [104]. Zusätzlich ist es wichtig, den Schweregrad der Depression sowie den psychozialen Funktionsstatus zu evaluieren, da diese Faktoren entscheidend für die Art der Intervention sein können [105]. Abbildung 1 zeigt die diagnostischen Kriterien und den diagnostischen Algorithmus zur Ermittlung einer depressiven Episode und ihres Schweregrads nach ICD-10.



Diagnostischer Algorithmus einer Depression nach ICD-10-Kriterien aus der Leitlinie „Unipolare Depression“ [83] Abb. 1

1.3.5 Intervention und Therapie

Sowohl bei Depressionen in der Schwangerschaft als auch bei postpartalen Depressionen gibt es prinzipiell die Möglichkeit der psychosozialen Intervention, psychotherapeutischer Verfahren und pharmakologischer Therapien. Die Entscheidung für die Art der Intervention orientiert sich dabei an den individuellen Faktoren der Patientin, beispielsweise der Schwere der Depression, bereits vorangegangene Therapie oder aktuelle Medikation und Wunsch der Patientin [84].

1.3.5.1 Psychosoziale Intervention und Psychotherapie

Die NICE-Leitlinien & die Leitlinien der American Psychiatric Association (APA) empfehlen bei peripartalen Depressionen sowohl die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) als auch die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) [100, 104]. Bei der IPT geht es vor allem um die Bewältigung von Problemen v.a. im Kontext interpersoneller Beziehungen. Sie beinhaltet eine Analyse der bestehenden Beziehungen, möglicher Probleme, die Erarbeitung individueller Bewältigungsstrategien, die Vorbereitung auf den zukünftigen Alltag und Strategien zum frühzeitigen Erkennen von Problemsituationen [84]. Die KVT setzt bei destruktiven Verhaltens- und Denkmustern an, mit dem Ziel, dem Erkrankten Möglichkeiten zur individuellen Lösung von Problemen und Hilfe bei der Stressbewältigung zu vermitteln [84].

Es gibt kaum Studien zur Wirksamkeit psychosozialer bzw. psychotherapeutischer Interventionen bei Depressionen in der Schwangerschaft. Ein Cochrane Review aus 2007 [106] kommt zu dem Schluss, dass psychosoziale und psychologische Interventionen eine adäquate Therapie für die Postpartum Depression (PPD) sind und berichtet über eine Studie welche die interpersonelle Psychotherapie (IPT) mit einer didaktischen Elternschulung als Kontrolle verglich: Dabei wurde durch die IPT eine höhere Genesungsrate und eine signifikant größere Verbesserung der depressiven Symptome gegenüber der Verbesserung durch die Elternschulung erreicht [106, 107].

Ein Cochrane Review aus 2013 zeigte v.a. bei Frauen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer postpartalen Depression eine signifikante Reduktion des Risikos, an einer PPD zu erkranken, wenn diese eine Intervention erfahren hatten. Diese Intervention beinhaltete intensive Betreuung durch medizinisches Fachpersonal im häuslichen Setting, telefon-basierte supportive Maßnahmen und Interpersonelle Therapie [108]. Eine Metaanalyse aus 2012 zeigte außerdem einen positiven Effekt von Psychotherapie (KVT und IPT) bei Depressionen in der Schwangerschaft auf das Risiko, eine postpartale Depression zu entwickeln [109].

Psychosoziale und psychologische Intervention zur Therapie postpartaler Depressionen zeigten eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik im ersten Jahr postpartum im Vergleich zur Standardversorgung. Bei der Intervention handelte es sich um IPT, KVT, Einbindung des sozialen Umfelds, unterstützende Maßnahmen und Psychoedukation. Die größte Effektstärke wurde für die IPT beobachtet [106].

1.3.5.2 Pharmakologische Therapie

Alle Antidepressiva-Klassen können im Schwangerschaftsverlauf und bei der Geburt zu Komplikationen führen, v.a. wenn der Fötus bis zur Geburt der Wirkung der Pharmaka exponiert war. Daher empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) in den aktuellen Leitlinien in diesem Fall die Geburt in einer Klinik mit Neonatologie [84]. Generell gilt, dass die Erstgabe von Antidepressiva in der Peripartalzeit einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden sollte. Wenn eine pharmakologische Therapie notwendig ist, sollte zu Beginn eine geringe Dosierung gewählt werden und möglichst eine Monotherapie durchgeführt werden [84].

Aus ethischen Gründen gibt es keine randomisierten Kontrollstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Psychopharmaka in der Peripartalzeit. Die meisten vorhandenen Daten aus Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien und Schwangerschaftsregistern gibt es zu Selektiven-Serotonine-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) und Trizyklischen Antidepressiva (TZA). Im Verlauf der

Schwangerschaft ist das Risiko für die Teratogenität eines Wirkstoffes im ersten Trimester durch die hier ablaufende Organogenese am höchsten. Einige Daten zeigen ein geringfügig erhöhtes Risiko kongenitaler Fehlbildungen v.a. des Herzens unter SSRI- bzw. TZA-Therapie in der Schwangerschaft [100]. Unter Lithiumtherapie gab es ebenfalls ein geringfügig erhöhtes Risiko kongenitaler Fehlbildungen [100]. Über alle Antidepressiva-Klassen hinweg wurde ein geringfügig erhöhtes Risiko von Fehlgeburten, Frühgeburten und dem Auftreten des postnatalen Adaptationssyndroms des Neugeborenen beobachtet [100, 110, 111]. Nach Empfehlungen der S3-Leitlinie der DGPPN sollte in der Schwangerschaft vorwiegend SSRI (wenn möglich Sertralin oder Citalopram) verwendet werden, wobei zu einer sonografischen Kontrolle des Fötus in der 20.SSW geraten wird [84, 111]. Die Neueinstellung einer Therapie mit Lithium sollte aufgrund des teratogenen Potentials möglichst vermieden werden und bei Fortsetzung einer schon bestehenden Lithiumtherapie wird zu regelmäßigen Spiegelkontrollen geraten [84, 100]. SSRIs und das TZA Nortryptilin waren in verschiedenen Studien nur in geringem Ausmaß bzw. gar nicht in der Muttermilch oder im kindlichen Blut nachweisbar. Lithium war zu bis zu 100% des maternalen Plasmaspiegels in der Muttermilch nachweisbar [111, 112]. SSRIs und TZAs können bei der Therapie mittelschwerer bis schwerer postpartaler Depressionen nach erfolgter Nutzen-Risikoabwägung für Mutter und Kind angewendet werden [84].

Die DGPPN rät außerdem davon ab, Antidepressiva in der Schwangerschaft abrupt abzusetzen [84]. In einer Studie von Cohen et al. [113] zeigten 68% der Frauen, die die Einnahme eines Antidepressivums während der Schwangerschaft pausierten Symptome eines Rückfalls. Im Vergleich dazu zeigten nur 26% der Frauen, die die Antidepressivatherapie fortsetzten Symptome eines Rückfalls. Eine Metaanalyse aus 2012 kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass die Risiken einer unzureichend therapierten Depression die Risiken der Einnahme von SSRI in der Schwangerschaft überwiegen. Es wird empfohlen, die Frauen genau über beide Risiken aufzuklären. Frauen, die vor

der Schwangerschaft die Einnahme von SSRI zur Kontrolle einer Depressionen benötigten, sollen diese in der Schwangerschaft fortsetzen [114].

1.3.6 Folgen für die Mutter

Schwangere Frauen, die an Depressionen leiden, zeigen eine geringere Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft und zeigen öfter ein ungesundes Verhalten wie beispielsweise Substanzmissbrauch in der Schwangerschaft. Außerdem ist das Risiko einer unzureichenden maternalen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, u.a. aufgrund des reduzierten Appetits erhöht [105, 115]. Eine seltene, aber schwerwiegende Folge peripartaler Depressionen sind mütterliche Suizide bzw. Infantizide [116]. Depressivität in der Schwangerschaft gilt als Risikofaktor für die Entwicklung postpartaler Depressionen [117]. Eine Studie von Posmontier [118] zeigte, dass Frauen mit postpartaler Depression in ihrer alltäglichen Funktionalität im Haushalt sowie in persönlicher und sozialer Hinsicht eingeschränkt waren.

1.3.7 Folgen für das Kind

Eine Depression in der Schwangerschaft geht mit einem erhöhtem Frühgeburtlichkeitsrisiko einher und v.a. bei Frauen aus Ländern mit geringem Einkommen ist das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht und intrauterine Wachstumsverzögerung erhöht [119].

Bei Müttern mit postpartaler Depression und ihren Kindern wurde vermehrt eine gestörte Entwicklung der Mutter-Kind-Beziehung in den ersten sechs Lebensmonaten beobachtet. Diese äußerte sich in Form von verminderter verbaler und visueller Kommunikation, Still- und Schlafproblemen und einer verminderten Affektregulation der Kinder. Kleinkinder zeigten außerdem vermehrt Probleme im Sozialverhalten und der emotionalen Regulation [120]. Auch die kognitive Entwicklung in Form von Lernfähigkeit, Erreichen der Meilensteine der kindlichen Entwicklung und Sprachentwicklung war in einer Studie bei Kindern von Müttern mit postpartalen Depressionen verzögert, v.a. wenn die postpartale Depression andauerte [121]. Bei Müttern mit postpartaler

Depression und ihren Kindern zeigte sich langfristig ein unsicher-gebundener Bindungsstil sowie eine teilweise bis in die Pubertät andauernde Beeinträchtigung der emotionalen, kognitiven und sozialen Fähigkeiten [122].

1.4 Zielsetzung

Sowohl Gestationsdiabetes als auch peripartale Depressionen gehören zu den häufigsten Komplikationen einer Schwangerschaft und postpartum mit zum Teil schwerwiegenden Folgen für Mutter und Kind [1, 84]. Gestationsdiabetes kann nicht nur physisch, sondern auch psychisch belastend sein, was wiederum potentiell zur Entstehung einer Depression in der Schwangerschaft und auch postpartum beitragen kann. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und Depressivität in der Schwangerschaft sowie ein Jahr postpartum anhand einer Analyse der Daten von Frauen mit normaler Glukosetoleranz und von Frauen, die in der aktuellen oder einer vorangegangenen Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes hatten, zu untersuchen.

Da Gestationsdiabetes mit reduzierter Insulinsensitivität zusammenhängt, wurde darüber hinaus der Zusammenhang zwischen einer reduzierten Insulinsensitivität und Depressivität evaluiert.

Es gibt bereits Hinweise darauf, dass eine nur leicht eingeschränkte Glukosetoleranz zu negativen Konsequenzen für Mutter und Kind führen kann [34, 123], daher war eine weitere Frage, ob sich eine leichte Veränderung der Glukosetoleranz schon auf die Stimmung der schwangeren Frauen auswirkt.

Langfristig soll diese Studie dazu beitragen, die Risiken, die ein Gestationsdiabetes mit sich bringen kann besser einzuschätzen und die Prävention, Früherkennung und adäquate Therapie ungünstiger Folgen für Mutter und Kind zu ermöglichen.

Zusammengefasst waren die Studienziele, jeweils in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum:

- die Erfassung der Prävalenz depressiver Symptomatik bei Frauen mit normaler Glukosetoleranz vs. Frauen mit Gestationsdiabetes
- die Beschreibung des Zusammenhangs von Plasmaglukose und Depressivität
- die Beschreibung des Zusammenhangs von Insulinsensitivität und Depressivität

Folgende Hypothesen wurden getestet:

- Probandinnen mit Gestationsdiabetes zeigen in der Schwangerschaft im Vergleich zu Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz höhere Werte im Depressionsmodul des PHQ.
- Probandinnen mit Gestationsdiabetes zeigen auch ein Jahr postpartum höhere Werte im Depressionsmodul des PHQ
- Die Blutzuckerwerte im oGTT korrelieren mit der Ausprägung der Depressivität im PHQ. Mit steigenden Blutzuckerwerten steigen die Werte im Depressionsmodul des PHQ.
- Die Insulinsensitivität korreliert in der Schwangerschaft mit der Ausprägung der Depressivität im PHQ. Mit sinkender Insulinsensitivität steigen die Werte im Depressionsmodul des PHQ.

2 Material und Methoden

2.1 Studienprofil

Die Daten dieser Dissertation beziehen sich auf die Studie zu Schwangerschaftsdiabetes (PREG), geleitet durch Prof. med. Andreas Fritsche (Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen am Institut des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen). Es handelt sich um eine prospektive Follow-Up-Studie mit der Fragestellung, ob eine Insulinsekretionsstörung bei Frauen mit und nach GDM ein Risikofaktor für das Auftreten eines Typ-2-DM darstellt. Es liegt ein Ethikvotum der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen vor mit dem Aktenzeichen 218/2012BO2.

2.1.1 Ort und Zeitraum der Erhebung

Die Datenerhebung im Rahmen der Studie erfolgte seit Mai 2012 und ist bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit andauernd. Beteiligte Studienorte der PREG-Studie sind die Medizinische Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen und die Universitätsfrauenklinik Tübingen, die Medizinische Klinik III der Universitätsklinik der TU Dresden, die Klinik für Diabetologie an der Medizinischen Klinik der LMU München, die Abteilung Innere Medizin I der Universitätsklinik Heidelberg und das IFB Adipositas Erkrankungen des Universitätsklinikum Leipzig. In der PREG-Studie findet eine Basisuntersuchung (PREG 0) in der Schwangerschaft statt. Es gibt Nachuntersuchungen 1 (PREG 1), 2 (PREG 2), 5 (PREG 3) und 10 (PREG 4) Jahre postpartum (pp).

Im Rahmen dieser Dissertation wurden ausschließlich Daten aus dem Zeitraum Mai 2012 bis einschließlich Dezember 2018 des Studienstandortes Tübingen ausgewertet.

2.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die PREG Studie ist generell die Einwilligungsfähigkeit und eine unterschriebene Einverständniserklärung. Kriterium für den Einschluss zur Visite 0 (PREG 0 Basisuntersuchung) sind

Frauen in der 24.-31.+6. SSW. Für den Einschluss zur Visite 1-4 (PREG 1-4) dient ein in der Schwangerschaft durchgeführter und dokumentierter oGTT.

Für die Auswertung im Rahmen dieser Dissertation wurden nur Probandinnen eingeschlossen, die im Rahmen der Visite 0 bzw. Visite 1 einen PHQ-Fragebogen ausgefüllt haben.

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre
- Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- GFR < 60 ml/min/1.73m²
- CRP > 1mg/dl
- Transaminasenerhöhung um das 2-fache der oberen Norm
- Kardiale Vorerkrankungen
- Gewichtsabnahme von > 10% innerhalb der vergangenen 6 Monate
- Psychische Störungen
- Blutzuckererhöhende oder -senkende medikamentöse Therapie, wie z.B. Steroide, Antidiabetika, Insulin.
- Bestehende Schwangerschaft und stillende Mütter (nur bei PREG1 - PREG 4)

2.2 Messungen

2.2.1 Physiologische Parameter

2.2.1.1 Gestationsdiabetes Diagnostik

Im Rahmen der PREG Studie wird bei der Basisuntersuchung PREG 0 im Zeitraum zwischen der 24.-31. + 6 SSW ein oGTT [124] durchgeführt.

Der Test wird morgens um 8:00 bei der nüchternen Probandin durchgeführt: Es wird ein venöser Zugang (Abocath 20G) in eine Vene des Ellenbogens gelegt. Im Anschluss erfolgt basale Blutentnahme. Dann trinkt die Probandin 75g

Glukoselösung (hier oGTT Roche Accu Check Dextro) und die weitere Blutentnahme erfolgt wie in Tabelle 5 beschrieben.

Blutentnahme im Rahmen des oGTT, Tab. 5

Messzeitpunkt	basale Blutentnahme	nach 30 min	nach 60 min	nach 90 min	nach 120 min	insgesamt
PREG 0	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml	40 ml
PREG 1-4	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml	100 ml

Aus den Proben werden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen Glukose, Insulin, Proinsulin, C-Peptid und Metabolite des Fettsäure-, Tryptophan-, Gallensäure- und Lysophosphatidylcholinstoffwechsels bestimmt. Es gelten Grenzwerte der DDG, siehe Tabelle 1.

Bei Probandinnen, die keine PREG 0 Untersuchung hatten wird die Diagnose Gestationsdiabetes falls zutreffend aus dem Mutterpass der Probandin übernommen oder anamnestisch erfragt. In diesem Fall wurde ein oGTT im Rahmen des Screenings auf Gestationsdiabetes bei der Vorsorge durch den/die zuständigen Gynäkologen/-in ebenfalls zwischen der 24.-31. + 6 SSW durchgeführt.

Als Maß für den Gesamtanstieg der Plasmaglukose im Verlauf des oGTTs wurden die Area-Under-the-Curve-Glukose-Werte durch folgende Formel berechnet:

$$\text{AUC-Glukose} = \frac{\frac{BZ_0 + BZ_{30} + BZ_{60} + BZ_{90} + \frac{BZ_{120}}{2}}{2}}{2}$$

2.2.1.2 Insulinsensitivität

Für die Messung der Insulinsensitivität wurde sowohl der Matsuda-Insulinsensitivitätsindex (Matsuda-ISI) als auch der NEFA-

Insulinsensitivitätsindex (NEFA-ISI) errechnet. Die jeweiligen Parameter für die Berechnung wurden im Rahmen des oben beschriebenen oGTTs gemessen. Als Parameter zur Berechnung des Matsuda-ISI werden Plasmaglukose und Plasma-Insulin gemessen.

Formel zur Berechnung [125]:

$$ISI_{Matsuda} = \frac{10000}{\sqrt{Glc_0 * Ins_0 * (Glc_0 + Glc_{30} + Glc_{60} + Glc_{90} + Glc_{120}) / 5 * ((Ins_0 + Ins_{30} + Ins_{60} + Ins_{90} + Ins_{120}) / 5)}}$$

Glukose (Glc) in mmol/l und Insulin (Ins) in μ mol/l

Der NEFA-ISI wurde von Wagner et al. [126] speziell für schwangere Frauen entwickelt. Für die Berechnung des NEFA-ISI werden Plasma-Insulin und nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA) gemessen. Zusätzlich wird der aktuelle BMI der Mutter in der Berechnung berücksichtigt.

Formel zur Berechnung [126]:

$$NEFA - ISI_{0,60,120} = 60 \times e^{3.853 - 0.9 \times \ln BMI} - 0.205 \times \ln Insulin_0 - 0.128 \times \ln Insulin_{60} - 0.256 \times \ln Insulin_{120} - 0.138 \times NEFA_{120}$$

Insulin in μ mol/l, NEFA in μ mol/l, BMI in kg/m^2

2.2.1.3 Relative Gewichtszunahme der Mutter

Die relative Gewichtszunahme der Mutter wurde wie in Mat Husin et. al. [125] basierend auf Empfehlungen des Institute of Medicine berechnet [45].

Für das erste Trimester wurde von der empfohlenen Gewichtszunahme von 1.25kg ausgegangen. Die Gewichtszunahme der Mutter bis zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft wurde jeweils mit folgender Formel berechnet:

Mütterliche Gewichtszunahme bis zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft

$$= \frac{\text{Gewicht}_{\text{während SS}}(\text{kg}) - \text{Gewicht}_{\text{vor SS}}(\text{kg}) - 1.25 \text{ kg}}{\text{Gestationsalter (Wochen)} - 12 \text{ Wochen}} + \frac{1.25 \text{ kg}}{12}$$

Als Gewicht während der Schwangerschaft wurde das Gewicht zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung verwendet. Das Gewicht vor der Schwangerschaft wurde erfragt.

Um nur die wöchentliche Gewichtszunahme im 2./3. Trimester bis zum Messzeitpunkt zu errechnen, wurde der erste Teil der Formel verwendet, ohne 1.25kg/12 zu addieren.

2.2.2 Psychische Parameter

Zur Erfassung der psychosomatischen Beschwerden wurde den Probandinnen zur jeweiligen Untersuchung der PHQ-D Fragebogen ausgehändigt. Beim PHQ handelt es sich um eine Selbstevaluation durch die Probandin. Er ist eine Weiterentwicklung des Prime-MD, welcher für die Primärversorgung in den USA entwickelt wurde und sich an den diagnostischen Kriterien nach DSM-IV orientiert [101]. Für die deutsche Version wurden zur Auswertung des Fragebogens außerdem die Diagnosen nach ICD-10 ergänzt. Der PHQ wurde in mehreren Studien als diagnostisches Instrument für das Screening und die Verlaufskontrolle acht psychosomatischer Erkrankungen validiert [127-129]. Von den Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft füllten 69% der Probandinnen den Fragebogen während des oGTTs aus und 31% der Probandinnen füllten den Fragebogen nach dem oGTT zu Hause aus.

2.2.2.1 Aufbau des PHQ

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 78 Items. Hierbei werden diagnostische Kriterien zur Major Depression und anderen depressiven Störungen, Panikstörung und andere Angststörungen, Bulimia nervosa, Binge-Eating-Störung, somatoforme Störung und Alkoholabusus erfragt. Es gibt jeweils eine zwei- bis fünfstufige Antwortskala.

2.2.2.2 Diagnostische Ebenen

Der PHQ-D beruht allein auf einer Selbstevaluation durch die Probandin und reicht nicht alleine für eine Diagnostik auf Störungsebene aus. Beispielsweise müsste man zur Diagnose einer Major Depression eine organische Ursache für die Symptome, sowie eine Trauerreaktion ausschließen. Bei den Diagnosen handelt es sich somit um Diagnosen auf Syndromebene. Bei den Diagnosen Major Depression, Bulimia nervosa und der Panikstörung handelt es sich um sog. „threshold“ disorders, d.h. es werden alle diagnostischen Kriterien nach DSM-V abgefragt. Bei den anderen Diagnosen (andere depressive Störungen, andere Angststörungen, Alkoholabusus, Binge-Eating-Störung und die somatoforme Störung) handelt es sich um „subthreshold“ disorders, denn es werden nicht alle diagnostischen Kriterien abgefragt [101, 130].

2.2.2.3 Auswertung

Innerhalb des PHQ-D gibt es sowohl kategoriale als auch kontinuierliche Variablen. Es ergeben sich folgende kategorialen Variablen:

- Paniksyndrome
- Andere Angstsyndrome
- V.a. Bulimia nervosa
- V.a. „Binge-Eating“-Störung
- Alkoholkonsum überhaupt
- Alkoholsyndrom

Eine dimensionale Auswertung ist möglich beim Somatisierungsmodul („PHQ-15“ Fragen 1a-m, 2c,d), beim Depressionsmodul („PHQ-9“ Fragen 2a-i) und beim Stressmodul (Fragen 12a-j). Beim Somatisierungsmodul und beim Depressionsmodul ist sowohl eine kategoriale Auswertung (siehe Tabelle 6) als auch eine dimensionale Auswertung möglich. Die kategoriale Auswertung ergibt sich aus einem festgelegten Auswertungsalgorithmus [130].

Kategoriale Auswertung des PHQ-9 und PHQ-12, Tab. 6

Diagnosen	Ergebnis	
PHQ 9 – Major depressives Syndrom	ja	nein
PHQ 9 – Andere depressive Symptome	ja	nein
PHQ 15 – Somatoformes Syndrom	ja	nein

Die Auswertung der Subskala „Somatische Symptome“ (PHQ-15) setzt sich zusammen aus den 13 Fragen des Somatisierungsmoduls und 2 Fragen des Depressivitätsmoduls. Im Somatisierungsmodul wird dabei erfragt, wie stark sich die Probandin in den letzten 4 Wochen durch bestimmte Beschwerden beeinträchtigt gefühlt hat [130]. Ein Beispiel ist in Tabelle 7 dargestellt.

Beispielitem des Somatisierungsmoduls (PHQ-15), Tab. 7

Symptom	Antwortmöglichkeiten und Skalenwerte		
Schwindel	nicht beeinträchtigt	wenig beeinträchtigt	stark beeinträchtigt
	0	1	2

Die Auswertung der Subskala „Depressivität“ (PHQ-9) besteht aus neun Items. Dabei wird erfragt, wie stark sich die Probandin im Verlauf der letzten 2 Wochen durch verschiedene Beschwerden beeinträchtigt gefühlt hat [130]. Ein Beispiel ist in Tabelle 8 dargestellt.

Beispielitem des Depressivitätsmoduls (PHQ-9), Tab. 8

Symptom	Antwortmöglichkeiten und Skalenwerte			
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
	0	1	2	3

Aus dem PHQ-15 ergibt sich ein Skalensummenwert „somatische Symptome“ zwischen 0-30. Ein Skalensummenwert <5 entspricht einer minimalen, ein Wert zwischen 5-9 einer niedrigen, ein Wert zwischen 10-14 einer mittleren und ein Wert zwischen 15-30 einer hohen somatischen Symptomschwere [131].

Aus dem PHQ-9 ergibt sich ein Skalensummenwert „Depressivität“ zwischen 0-27. Ein Skalensummenwert <5 spricht gegen das Vorliegen einer depressiven Störung, ein Wert zwischen 5-9 einer mild ausgeprägten, zwischen 10-14 einer moderat ausgeprägten und >14 einer stark ausgeprägten Depressivität. Bei der Subskala „Stress“ ergibt sich ein Skalensummenwert zwischen 0-20.

Ergänzend wird gefragt, wie stark die im Fragebogen erwähnten Probleme die Ausübung des alltäglichen Lebens der Person erschweren. Bei dieser Frage zur psychosozialen Funktionsfähigkeit gibt es vier Antwortmöglichkeiten von 0 („überhaupt nicht erschwert“) bis 3 („sehr stark erschwert“).

2.3 Statische Auswertung

Zur Auswertung des PHQ (siehe Abschnitt 3.2.2.) wurden die Fragebögen vollständig in eine Exceltabelle mit Auswertungsalgorithmen entsprechend der Vorgaben im PHQ-Manual übertragen. Skalensummenwerte und Diagnosen wurden darüber ermittelt.

Zusätzlich wurden GDM-Diagnose, Alter, Gewicht und BMI der Probandin erhoben. Die Auswertung aller erhobenen Daten erfolgte mit SPSS Statistics Version 26.

Zur Prüfung der Normalverteilung wurde jeweils ein Shapiro-Wilk Test durchgeführt wobei bei $p > 0.05$ eine Normalverteilung angenommen wurde.

Zum Vergleich unabhängiger normalverteilter Stichproben wurde zur Prüfung der Signifikanz jeweils ein ungepaarter t-Test durchgeführt (Signifikanzlevel $p < 0.05$).

Zum Vergleich nicht normalverteilter unabhängiger Stichproben wurde zur Prüfung der Signifikanz ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Signifikanzlevel $p < 0.05$). Bei unterschiedlicher Verteilungsform (Kolmogorov-Smirnov $p < 0.05$) wurde der Mittelwert interpretiert, bei gleicher Verteilungsform der Median.

Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten wurde bei nicht-normalverteilten Stichproben mit der Spearman-Korrelation gerechnet. Bei normalverteilten Stichproben wurde mit der Pearson-Korrelation gerechnet. Zur Analyse des Einflusses von Kovariablen wurde jeweils eine Multiple lineare Regression gerechnet. Bei Gruppenunterschieden wurde zur Analyse des Einflusses von Kovariablen eine ANCOVA gerechnet.

Fehlende Werte wurden wie folgt behandelt: Wie von Kocalevent et al. [132] beschrieben, wurde bei $\leq 20\%$ fehlenden Items innerhalb eines Moduls der Wert ergänzt, indem der Durchschnitt der anderen Items innerhalb dieses Moduls ausgerechnet wurde. Bei $>20\%$ fehlender Items wurde dieses Modul des Fragebogens bei der jeweiligen Probandin aus der Auswertung genommen.

Wenn einzelne Module fehlten, wurde die Probandin nur für diese Unteranalyse ausgeschlossen, daher ergeben sich je nach Analyse unterschiedliche Anzahlen an Probandinnen.

3 Ergebnisse

3.1 Probandinnekkollektiv

Es wurden Daten von 352 Schwangerschaften gesichtet. Aufgrund von fehlender Information zum GDM-Status wurden 7 Probandinnen ausgeschlossen. Nach Ausschluss von 9 Schwangerschaften von Probandinnen, die mit mehr als einer Schwangerschaft an der PREG-Studie teilnehmen, umfasst das Probandinnenkollektiv 336 Probandinnen (siehe Tabelle 9). Die Auswertung der Fragebögen aus dem oben genannten Zeitraum beschränkt sich in dieser Dissertation auf die Messzeitpunkte in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum und somit auf 289 Probandinnen.

Messzeitpunkt bei Studieneinstieg, Tab. 9

Messzeitpunkt	Anzahl der Probandinnen
Schwangerschaft (PREG 0)	257
1 Jahr pp (PREG 1)	32
2 Jahre pp (PREG 2)	20
5 Jahre pp (PREG 3)	21
10 Jahre pp (PREG 4)	6
Gesamt	336

Bei allen Probandinnen mit Studieneinstieg in der Schwangerschaft wurde ein oGTT durchgeführt und je nach Ergebnis entweder eine normale Glukosetoleranz (NGT) oder ein GDM diagnostiziert. Keine der Probandinnen hatte einen Nüchternblutzuckerwert von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), bzw. einen Plasmaglukosewert nach 2h ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), sodass davon ausgegangen wird, dass kein manifester DM vorbestand.

Bei allen Probandinnen mit Studieneinstieg zu einem späteren Zeitpunkt wurde anamnestisch erhoben, ob ein Gestationsdiabetes bekannt ist. Insgesamt haben 195 Probandinnen eine normale Glukosetoleranz und 141 Probandinnen einen

Gestationsdiabetes. Bei Studieneinstieg beträgt das mittlere mütterliche Alter 33 Jahre und der mittlere BMI 27.8 kg/m².

Der Fokus der Analyse im Rahmen dieser Dissertation liegt auf den Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum. Insgesamt handelt es sich um 289 Probandinnen. Zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft gibt es 257 Probandinnen. Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum gibt es 96 Probandinnen, die bereits zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft eingeschlossen wurden und 32 Probandinnen, die neu eingeschlossen wurden.

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über den Familien- und Ausbildungsstand der Probandinnen.

Familien- und Ausbildungsstand der Probandinnen der Messzeitpunkte in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum, Tab. 10

		Anzahl
Familienstand	verwitwet	0
	ledig	64
	verheiratet	212
	geschieden	6
Kind Nr.	erstes Kind	148
	zweites Kind	100
	drittes Kind	29
	viertes – siebtes Kind	12
Schulausbildung	andere	12
	Hauptschule	21
	mittlere Reife	75
	Abitur	174
Berufliche Ausbildung	keine	17
	Lehre	97
	Fachhochschule	39
	Hochschule	125

Zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft (PREG 0) gibt es 257 Probandinnen. Davon haben 71.6% (n=184) eine normale Glukosetoleranz (NGT) und 28.4% (n=73) einen Gestationsdiabetes. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem mütterlichen Alter der NGT und der GDM Probandinnen, sowie zwischen dem Gestationsalter der Probandinnen der NGT und GDM Probandinnen (siehe Tabelle 11). Der Mittelwert (MW) der Zeitpunkte, zu dem die Messungen durchgeführt wurden lag bei der 27. SSW.

Maternales Alter und Gestationsalter zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 11

	NGT (n=184)					GDM (n=73)					Signifikanz
	MW.	SD	Mdn.	Min.	Max.	MW	SD	Mdn.	Min.	Max.	
Maternales Alter (Jahre)	32	5	31	19	43	33	6	34	19	44	t(255)=1.949 p=0.052
Gestationsalter (Wochen)	27	2	27	23	35	27	2	27	24	31	U=6263.5 Z=-0.852 p=0.395

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, MW.= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Mdn. = Median, Min.= Minimum, Max.= Maximum

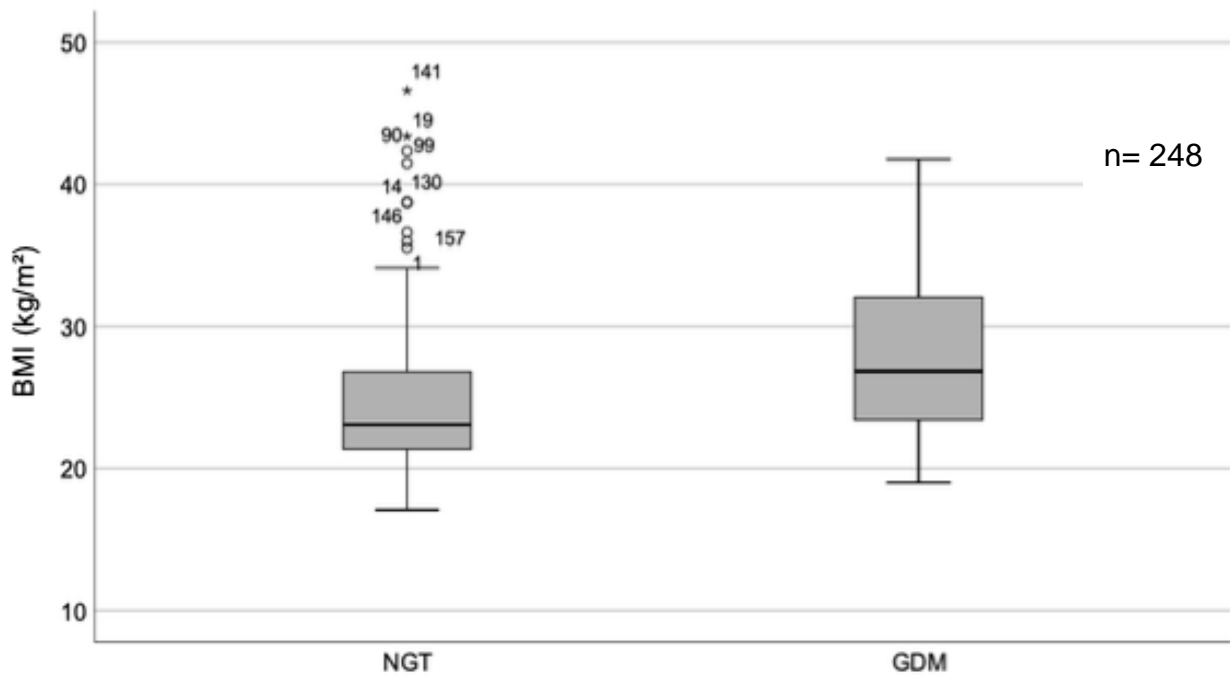
Es gab sowohl vor der Schwangerschaft, als auch in der Schwangerschaft einen signifikanten Unterschied der Mediane des BMI zwischen NGT und GDM.

Sowohl vor der Schwangerschaft als auch in der Schwangerschaft war der BMI der Probandinnen mit NGT niedriger als der BMI der Probandinnen mit GDM (siehe Tabelle 12 und Abbildung 2).

BMI vor und BMI in der Schwangerschaft, Tab. 12

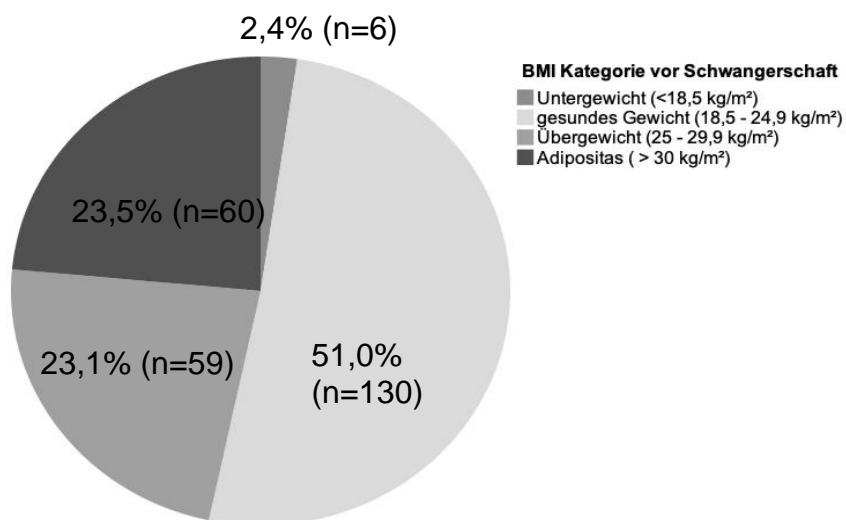
	NGT			GDM			Signifikanz	Effektstärke
	Mdn.	Min.	Max.	Mdn.	Min.	Max		
BMI vor SS (kg/m²)	23.1	17.1	46.6	28.1	19.0	41.8	U=4031.5 Z=-4.494 p<0.01	r=-0.29
BMI in SS (kg/m²)	25.9	18.5	47.0	30.7	21.6	44.5	U=4186.0 Z=-4.708 p<0.01	r=-0.29

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, Mdn.= Median



BMI vor der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Abb. 2

Abbildung 3 zeigt die Aufteilung der Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft in die BMI-Kategorie basierend auf ihrem BMI vor der Schwangerschaft.



BMI-Kategorien vor der Schwangerschaft der Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft, Abb. 3

Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum gibt es 128 Probandinnen. Davon wurden 32 Probandinnen zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen und 96 Probandinnen wurden bereits zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft eingeschlossen.

Von den 128 Probandinnen hatten 72 Probandinnen eine normale Glukosetoleranz und 56 Probandinnen einen GDM in der vorausgegangenen Schwangerschaft. Es gab einen signifikanten Unterschied beim maternalen Alter. Der BMI unterschied sich zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum ebenfalls signifikant (siehe Tabelle 13).

Maternales Alter und BMI zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum, Tab. 13

	NGT					GDM					Signifi- kanz	Effekt- stärke
	MW	SD	Mdn.	Min.	Max.	MW	SD	Mdn.	Min.	Max.		
Maternales Alter (Jahre)	32	5	32	24	45	35	5	35	20	44	U=1304.5 Z=-3.426 p=0.01	r=-0.30
BMI (kg/m ²)	22.4	4.8	22.4	17.7	39.2	25.2	5.1	25.2	18.0	40.4	U=1342.0 z=-3.237 p=0.01	r=-0.29

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, Mdn.= Median, MW.= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min.= Minimum, Max.= Maximum

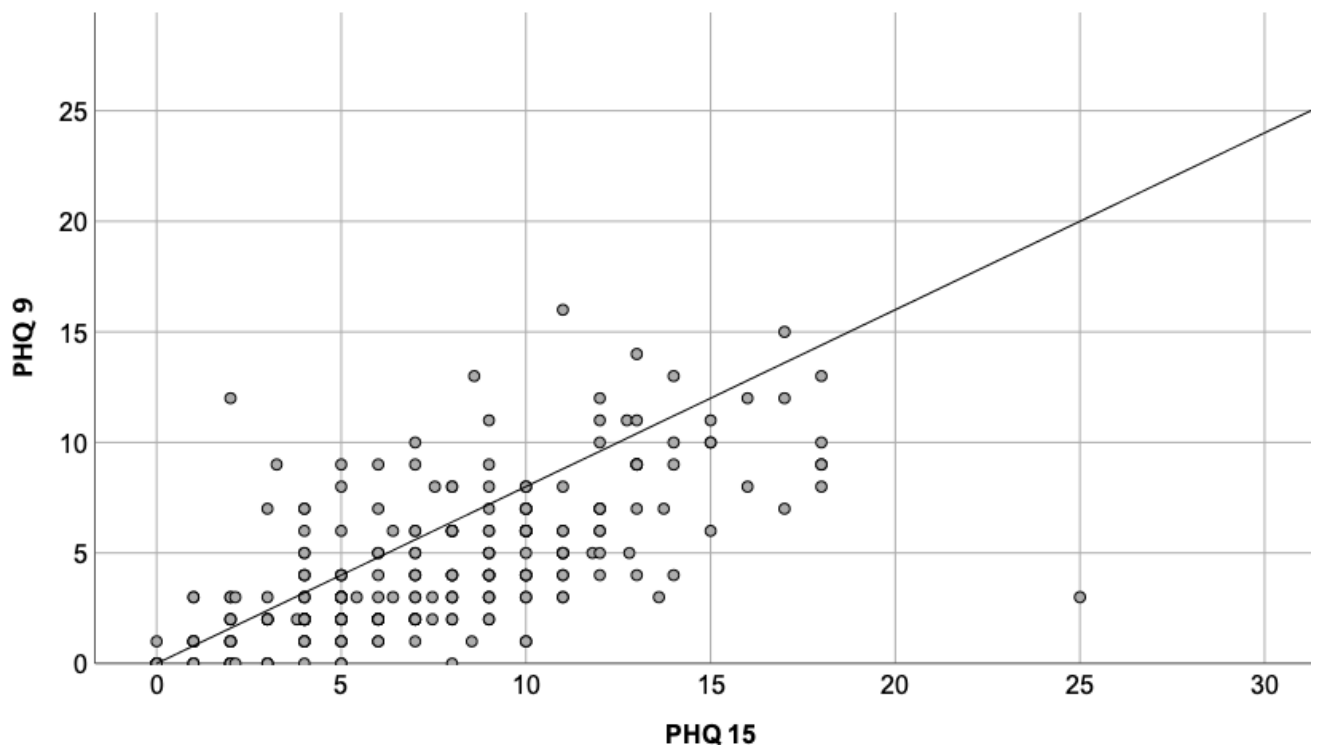
Ein Jahr postpartum liegt der Anteil der untergewichtigen Probandinnen (BMI < 18.5 kg/m²) liegt bei 4.8% (n=6), der Anteil der Probandinnen mit gesundem Gewicht (BMI 18.5-24.9 kg/m²) bei 52.4 % (n=66), der Anteil der übergewichtigen Probandinnen (BMI 25-29.9 kg/m²) bei 27.8% (n=35) und der Anteil der adipösen Probandinnen (BMI > 30 kg/m²) bei 15.1% (n=19).

3.2 Beschreibung der Parameter

Zur Untersuchung der in der Zielsetzung beschriebenen Hypothesen wurden verschiedene psychische und physiologische Parameter untersucht. Diese sollen im folgenden Abschnitt genauer beschrieben werden.

3.2.1 Psychische Parameter

Zur Analyse der psychischen Parameter wurden die Skalensummenwerte des Depressivitätsmoduls, des Somatisierungsmoduls, des Stressmoduls sowie die Antworten der Frage zur psychosozialen Funktionsfähigkeit der PHQ-Fragebögen verwendet. Die Werte der drei Subskalen des PHQ-Fragebogens, der PHQ-9 (Depressivität), der PHQ-15 (Somatisierung) und die Stressskala korrelieren allesamt stark miteinander (siehe Tabelle 14). Probandinnen, die in einer der Subskalen höhere Werte zeigten, zeigten diese auch in den anderen beiden Subskalen. Dieser Zusammenhang ist für die Depressivität (PHQ-9) und die Somatisierung (PHQ-15) in Abbildung 4 dargestellt.



Korrelation PHQ-9-Score und PHQ-15-Score zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 4

Korrelation PHQ-Subskalen zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 14

	<i>r_{sp}</i>	p	n
PHQ 9 & PHQ 15	0.700	<0.01	254
PHQ 9 & Stress	0.606	<0.01	251
PHQ 15 & Stress	0.553	<0.01	252

Die psychosoziale Funktionsfähigkeit korrelierte ebenfalls mit den Subskalen des PHQ (siehe Tabelle 15).

Je stärker die Depressivität desto stärker auch die empfundene Einschränkung der psychosozialen Funktionsfähigkeit, die erlebten körperlichen Symptome und der gefühlte Stress.

Aufgrund der starken Interkorrelation der Skalen fokussieren sich die Ergebnisse dieser Arbeit schwerpunktmäßig auf die Depressionsskala.

Korrelation Psychosoziale Funktionsfähigkeit und PHQ-Subskalen, Tab. 15

	<i>r_{sp}</i>	p	n¹
Psychosoziale Funktionsfähigkeit & PHQ 9	0.455	<0.01	222
Psychosoziale Funktionsfähigkeit & PHQ 15	0.422	<0.01	223
Psychosoziale Funktionsfähigkeit & Stress	0.412	<0.01	224

¹ Im PHQ wird die Frage zur psychosozialen Funktionsfähigkeit nur ausgefüllt, wenn zuvor bei einer der anderen Subskalen bzw. bei den Abschnitten zu Ängstlichkeit eine Einschränkung angekreuzt wurde. Somit entfallen bei der Anzahl der Probandinnen alle Probandinnen, die in keiner der Abschnitte Probleme angegeben haben.

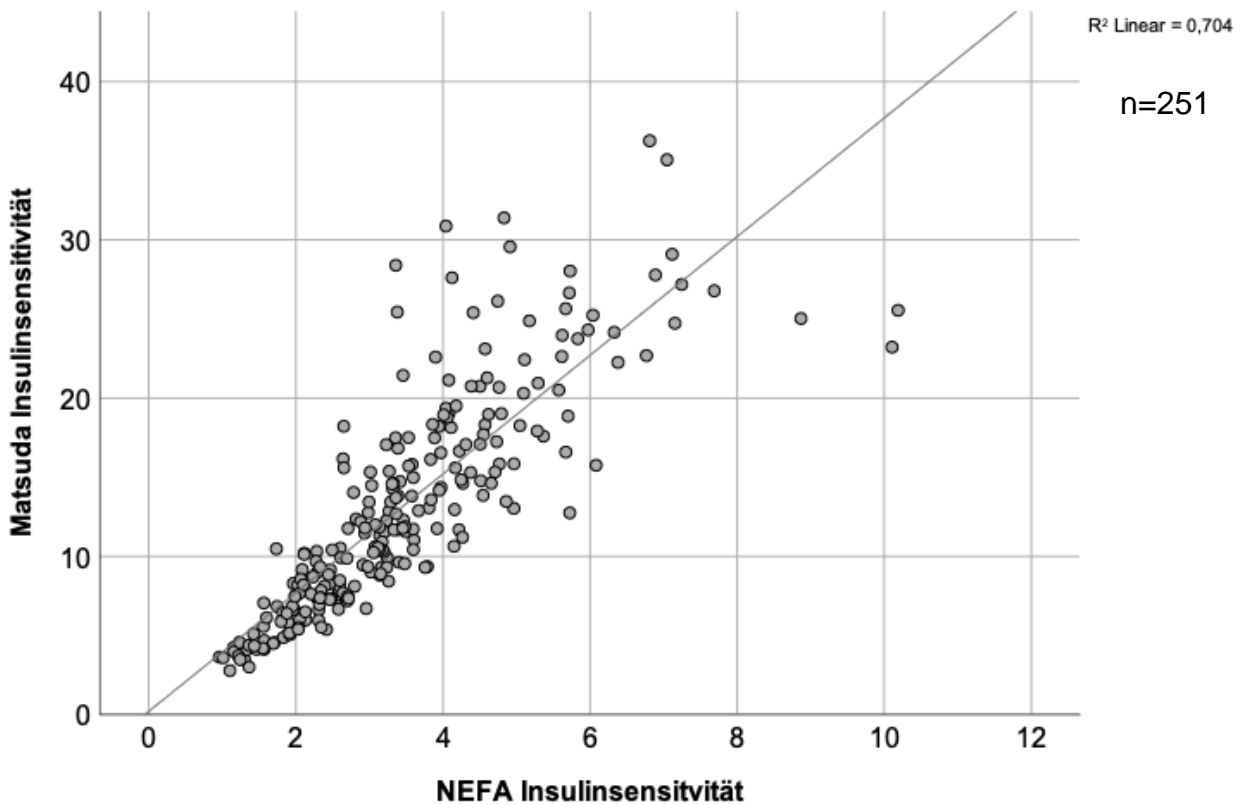
3.2.2 Physiologische Parameter

3.2.2.1 Plasmaglukose im oGTT

Aus den im Rahmen des oGTT gemessenen Glukosewerten ergibt sich die AUC-Glukose. Der Mittelwert der AUC-Glukose lag bei 14.58 mmol/l mit einer Standardabweichung von 2.73 mmol/l. Die AUC-Glukose-Werte waren normalverteilt.

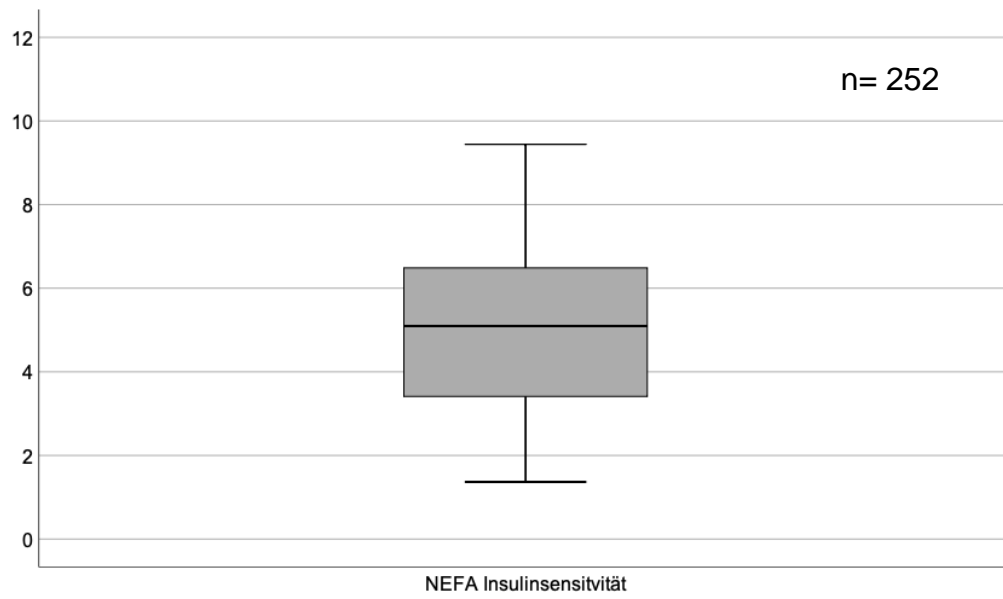
3.2.2.2 Insulinsensitivität

Als Biomarker für die Insulinsensitivität der Probandinnen wurden zu den jeweiligen Messzeitpunkten der Matsuda-ISI und der NEFA-ISI berechnet. Die Werte beider Insulinsensitivitätsindices Matsuda-ISI (ISI-MATS) und NEFA-ISI korrelierten zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft ($r_{sp}=0.904$, $p<0.01$, $n=251$) und zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum signifikant miteinander ($r_{sp}=0.873$, $p<0.01$, $n=124$) (siehe Abbildung 5). Der NEFA-ISI wurde speziell für die Anwendung in der Schwangerschaft entwickelt [126]. In dieser Dissertation wurde daher für die Insulinsensitivität der schwangeren Frauen der NEFA-ISI verwendet.

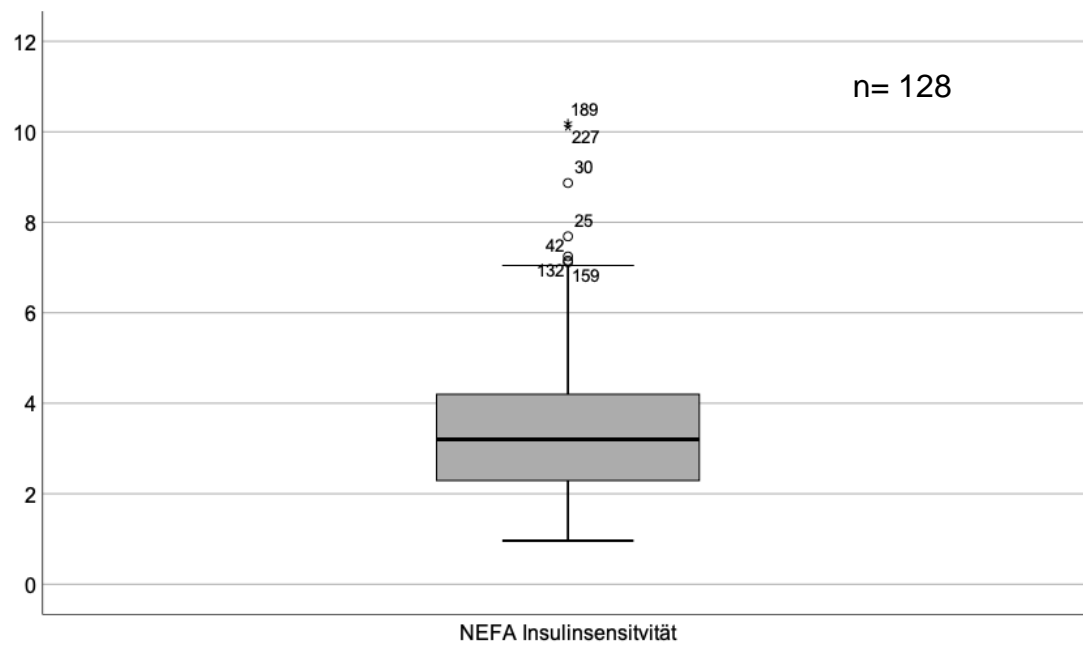


Korrelation ISI-MATS und NEFA-ISI zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abbildung 5

Für den NEFA-ISI gibt es zum heutigen Zeitpunkt keine definierten Grenzwerte für eine gesunde bzw. eine eingeschränkte oder diabetische Insulinsensitivität. Die Ausprägung der NEFA-ISI Werte zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft ist in Abbildung 6 dargestellt (Median (Mdn.) = 3.2, Minimum = 0.96, Maximum = 10.19) die Ausprägung der Werte zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum in Abbildung 7 (Mdn.=5.04, Minimum = 1.37, Maximum = 9.44).



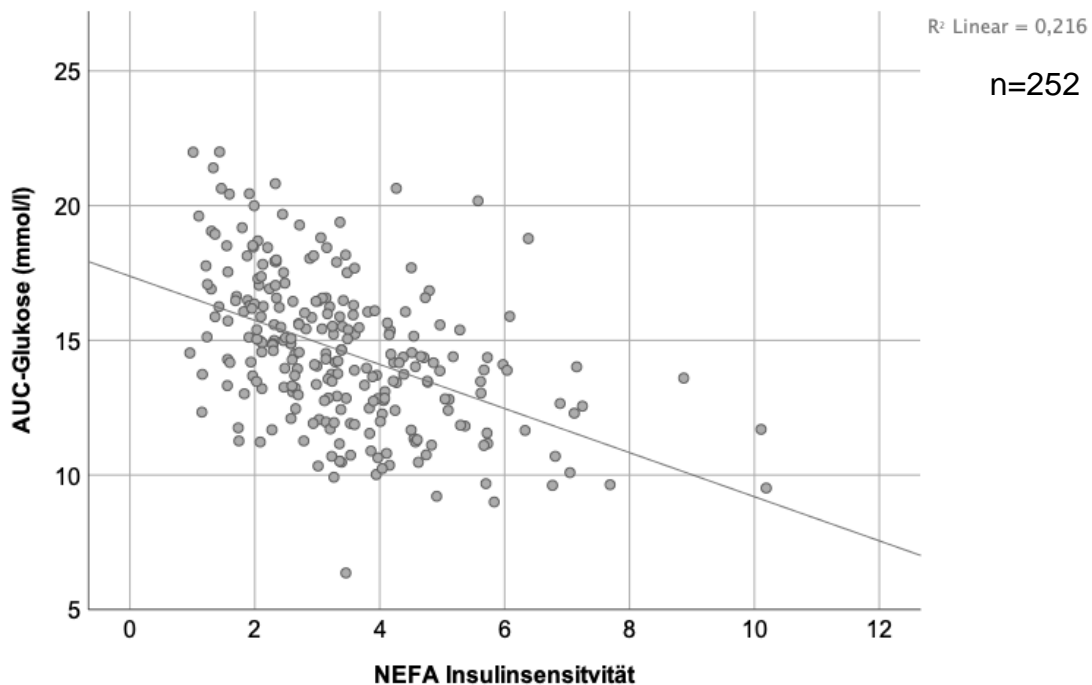
NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 6



NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum, Abb. 7

3.2.2.3 Korrelation von Insulinsensitivität und Plasmaglukose im oGTT

Die NEFA-ISI-Werte korrelierten zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft mit der AUC-Glukose signifikant ($r_{sp} = -0.489$, $p < 0.01$, $n = 252$). Probandinnen mit niedrigerer Insulinsensitivität hatten höhere Plasmaglukosewerte im oGTT (siehe Abbildung 8).



Korrelation AUC-Glukose und Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 8

3.2.2.4 Relative mütterliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

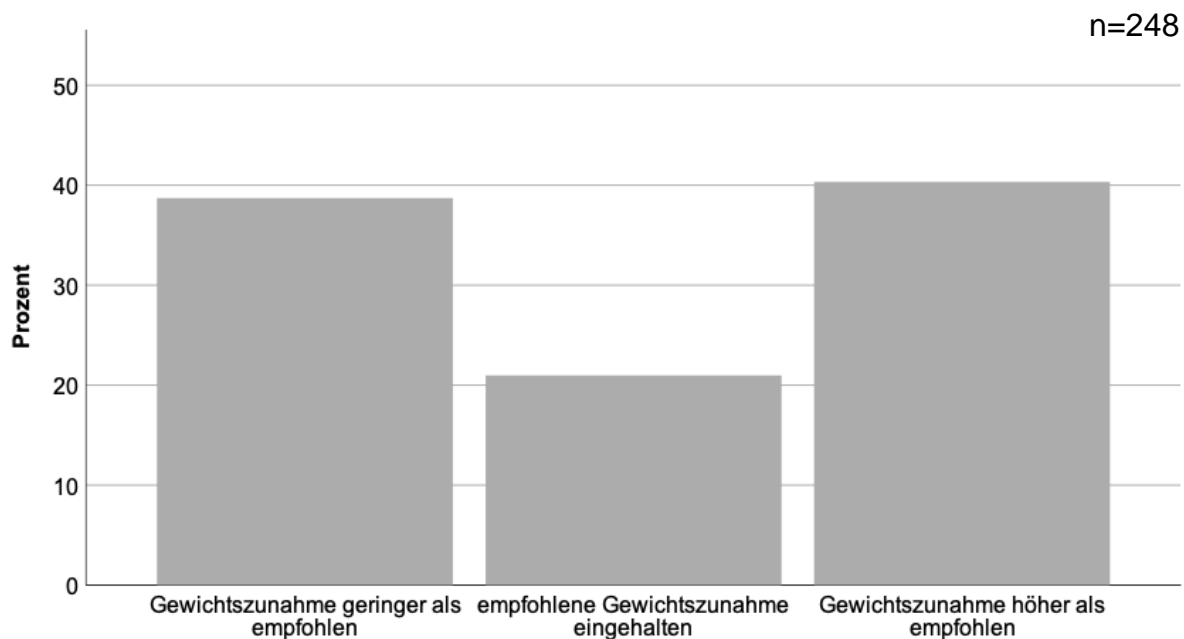
Die Gewichtszunahme pro Woche im 2./3. Trimester bis zum Zeitpunkt der Messung in der Schwangerschaft war normalverteilt. Der Mittelwert lag bei 0.38 kg/Woche mit einer Standardabweichung von 0.26 kg/Woche. Der Median der relativen Gewichtszunahme lag bei 0,38 kg/Woche im 2./3. Trimester.

Je nach BMI vor der Schwangerschaft gibt es Unterschiede in den Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (siehe Tabelle 4). Tabelle 16 zeigt die empfohlene Gewichtszunahme der Probandinnen und wie viele Probandinnen die empfohlene Gewichtszunahme erreicht haben, bzw. mehr oder weniger zugenommen haben. Die Empfehlungen und die Tabelle beziehen sich auf die Gewichtszunahme pro Woche im 2. und 3. Trimester (hier bis zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft).

Empfohlene mütterliche Gewichtszunahme der Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft im 2./3. Trimester, Tab. 16

	Empfohlene Gewichtszunahme (kg/Woche)				Gewichtszunahme/Woche im 2./3.Trimester		
	0.44- 0.58	0.35- 0.5	0.23- 0.33	0.17- 0.27	< als empfohlen	Empfehlung eingehalten	> als empfohlen
Anzahl der Proband- innen	7	131	59	51	96	52	100

Abbildung 9 zeigt, dass 38.7% aller Probandinnen zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft weniger zugenommen haben als empfohlen, 21.0 % lagen mit der Gewichtszunahme im Rahmen der Empfehlungen und 40.3% haben mehr Gewicht zugenommen als empfohlen.



Anteil der Probandinnen innerhalb und außerhalb der Empfehlungen für die wöchentliche Gewichtszunahme im 2./3. Trimester, Abb. 9

3.3 Auswertung nach GDM-Diagnose

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Parameter zwischen Probandinnen mit NGT und Probandinnen mit GDM jeweils zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft und zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum verglichen.

3.3.1 Auswertung der psychischen Parameter nach GDM Diagnose

3.3.1.1 Messzeitpunkt Schwangerschaft

Zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft gibt es 257 Probandinnen. Nach Ausschluss von Subskalen einzelner Fragebögen aufgrund von >20% fehlenden Antworten gibt es je nach Subskala eine unterschiedliche Anzahl an Probandinnen (PHQ-9 n=254, PHQ-15 n=255, Stress n=254).

Die Verteilung der Schweregrade der Depressivität als kategoriale Variable unterschied sich zwischen Probandinnen mit NGT (n=183) und Probandinnen mit GDM (n=71) nicht signifikant (siehe Tabelle 17).

Ausprägung der Depressivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 17

	keine Depressivität	leichte Depressivität	Major Depression	Signifikanz
NGT	114 (62.30%)	54 (29.50%)	15 (8.20%)	$\chi^2(3) = 1.381$ p = 0.710
GDM	41 (57.70%)	24 (33.80%)	6 (8.50%)	
gesamt	155 (61.02%)	78 (30.71%)	21 (8.27%)	

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

Die kontinuierlichen Daten zur Depressivität wurden anhand einer ANCOVA mit GDM-Diagnose (NGT vs. GDM) als Gruppenfaktor, den PHQ-9-Werten als abhängige Variable und des BMI vor der Schwangerschaft, dem maternalen Alter, der relativen Gewichtszunahme und dem Zeitpunkt des Ausfüllens des PHQ 9 (während des oGTT vs. nach dem oGTT) als Kovariaten analysiert.

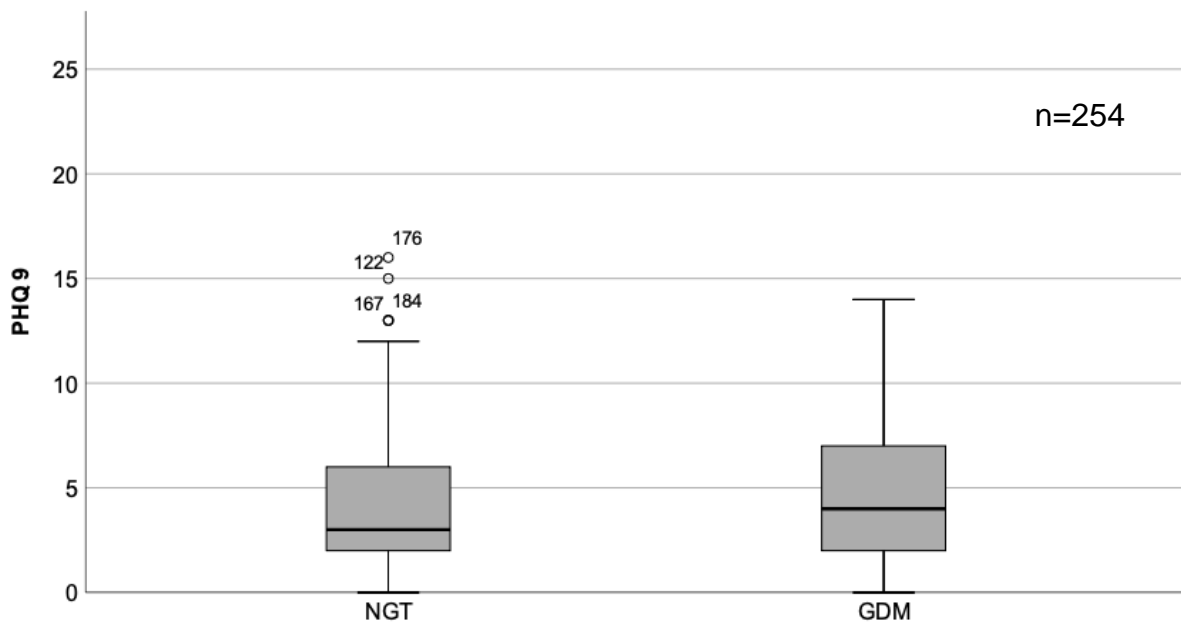
Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt von GDM-Diagnose auf Depressivität ($F(1,239)=0.587$, $p=0.444$). Die Kovariate BMI vor der Schwangerschaft zeigte einen signifikanten Effekt auf die PHQ-9 Werte der Probandinnen ($F(1,239)=5.801$, $p=0.017$). In Tabelle 18 werden jeweils die PHQ-9-Werte der Gruppen gezeigt.

Abbildung 10 zeigt die PHQ-9 Werte der Probandinnen mit NGT und der Probandinnen mit GDM.

**PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft NGT vs. GDM,
Tab. 18**

	NGT				GDM				Signifikanz
	MW	SD	Min.	Max.	MW	SD	Min.	Max.	
PHQ 9	4.2	3.3	0	16.0	4.6	3.3	0	14.0	F(1,239)=0.587 p=0.444

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, MW.= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min.= Minimum, Max.= Maximum



NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 10

3.3.1.2 Messzeitpunkt ein Jahr postpartum

Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum gibt es 128 Probandinnen. Die Verteilung der Schweregrade der Depressivität unterschied sich zwischen Probandinnen mit NGT und Probandinnen mit GDM nicht signifikant (siehe Tabelle 19).

Ausprägung der Depressivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum, Tab. 19

	keine Depressivität	leichte Depressivität	Major Depression	Signifikanz
NGT	51 (70.83%)	16 (22.22%)	5 (6.94%)	$\chi^2(3) = 1.747$ p = 0.627
GDM	36 (64.30%)	14 (25.00%)	6 (10.70%)	
gesamt	87 (67.97%)	30 (23.44%)	11 (8.59%)	

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

Die Daten zur Depressivität wurden anhand einer ANCOVA mit GDM-Diagnose (NGT vs. GDM) als Gruppenfaktor, den PHQ-9-Werten als abhängige Variable und des BMI ein Jahr postpartum und dem maternalen Alter als Kovariablen analysiert. Die Kovariable BMI zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum war nicht normalverteilt. Dennoch wurde eine ANCOVA gerechnet, da diese relativ robust gegenüber einer Verletzung der Normalverteilungsannahme ist.

Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt der GDM-Diagnose auf die Depressivität ($F(1,124)=0.367$, $p=0.546$).

In Tabelle 20 werden jeweils PHQ 9-Werte der Gruppen gezeigt.

PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Tab.20

	NGT				GDM				Signifikanz
	MW.	SD.	Min.	Max.	MW.	SD	Min.	Max.	
PHQ 9	3.6	3.2	0	14.0	4.0	3.4	0	15.0	F(1,124)=0.367 p=0.546

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, MW.= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min.= Minimum, Max.= Maximum

3.3.2 Auswertung der Physiologischen Parameter

3.3.2.1 Plasmaglukosewerte im oGTT zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft

Probandinnen mit GDM hatten gegenüber Probandinnen mit NGT signifikant höhere Plasmaglukosewerte zu allen drei Messzeitpunkten des oGTT und es ergaben sich signifikant höhere AUC-Glukose-Werte (siehe Tabelle 21). Die AUC-Glukose-Werte waren bei Probandinnen mit GDM durchschnittlich um 4.13 mmol/l höher als bei Probandinnen mit NGT (95% CI: 3.59-4.67).

**Plasmaglukosewerte im oGTT zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft
NGT vs. GDM, Tab. 21**

	NGT			GDM			Signifikanz	Effekt- stärke
	Mdn.	Min.	Max.	Mdn.	Min.	Max.		
<i>BZ</i> ₀ (mmol/l)	4.39	3.44	5.06	4.89	3.89	6.89	U=2897.0 Z=-7.115 p<0.01	r=-0.44
<i>BZ</i> ₆₀ (mmol/l)	7.89	2.94	10.72	10.56	5.89	13.17	U=1100.0 Z=10.432 p<0.01	r=-0.652
<i>BZ</i> ₁₂₀ (mmol/l)	6.11	2.67	9.67	8.28	4.67	11.72	t(253)= -11.085 p<0.01	r=-0.585 d=-1.443
AUC- Glukose (mmol/l)	13.60	6.36	18.78	17.54	11.69	22.00	t(252)= -15.02 p<0.01	r=-0.702 d=-1.97

BZ= Blutzucker, AUC-Glukose= Area-under-the-curve-Glukose, NGT= Probandinnen mit normaler Glukose-toleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, Min.= Minimum, Max.= Maximum

3.3.2.2 Plasmaglukose im oGTT zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum

Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum hatten Probandinnen mit GDM gegenüber Probandinnen mit NGT signifikant höhere Plasmaglukosewerte zu allen drei Messzeitpunkten des oGTT und es ergaben sich signifikant höhere AUC-Glukose-Werte (siehe Tabelle 22). Keine der Probandinnen überschritt die diagnostischen Grenzwerte für einen Typ-2-DM (Nüchternglukose ≥ 7.0 mmol/l bzw. 2h-Glukose im oGTT ≥ 11.1 mmol/l) [133]. Es gab 5 Probandinnen mit IFG (impaired fasting glucose, Nüchternglukose 5.6 - <7.0 mmol/l), die alle in der Schwangerschaft einen GDM hatten. Außerdem hatten 10 Probandinnen eine IGT (impaired glucose tolerance, 2h-Glukose im oGTT ≥ 7.8 - <11.1 mmol/l),

davon hatten 6 Probandinnen zuvor einen GDM und 4 Probandinnen hatten zuvor keinen GDM.

Plasmaglukosewerte im oGTT zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Tab. 22

	NGT			GDM			Signifikanz	Effektstärke
	Mdn.	Min.	Max.	Mdn.	Min.	Max.		
<i>BZ₀</i> (mmol/l)	4.89	4.11	5.67	5.09	4.22	6.11	t(126)=-3.739 p<0.05	r=-0.313 d=-0.659
<i>BZ₆₀</i> (mmol/l)	6.56	3.72	11.56	7.97	4.39	11.72	t(126)=-3.851 p<0.05	r=-0.324 d=-0.685
<i>BZ₁₂₀</i> (mmol/l)	5.42	3.89	9.72	5.97	3.83	10.61	U=1472.0 Z=-2.614 p<0.01	r=-0.23
AUC-Glukose (mmol/l)	12.65	8.26	19.03	14.11	9.81	23.21	U=1148.0 Z=-4.169 p<0.01	r=-0.37

BZ= Blutzucker, AUC-Glukose= Area-under-the-curve-Glukose, NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, Mdn. = Median, Min.= Minimum, Max.= Maximum

3.3.2.3 Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft

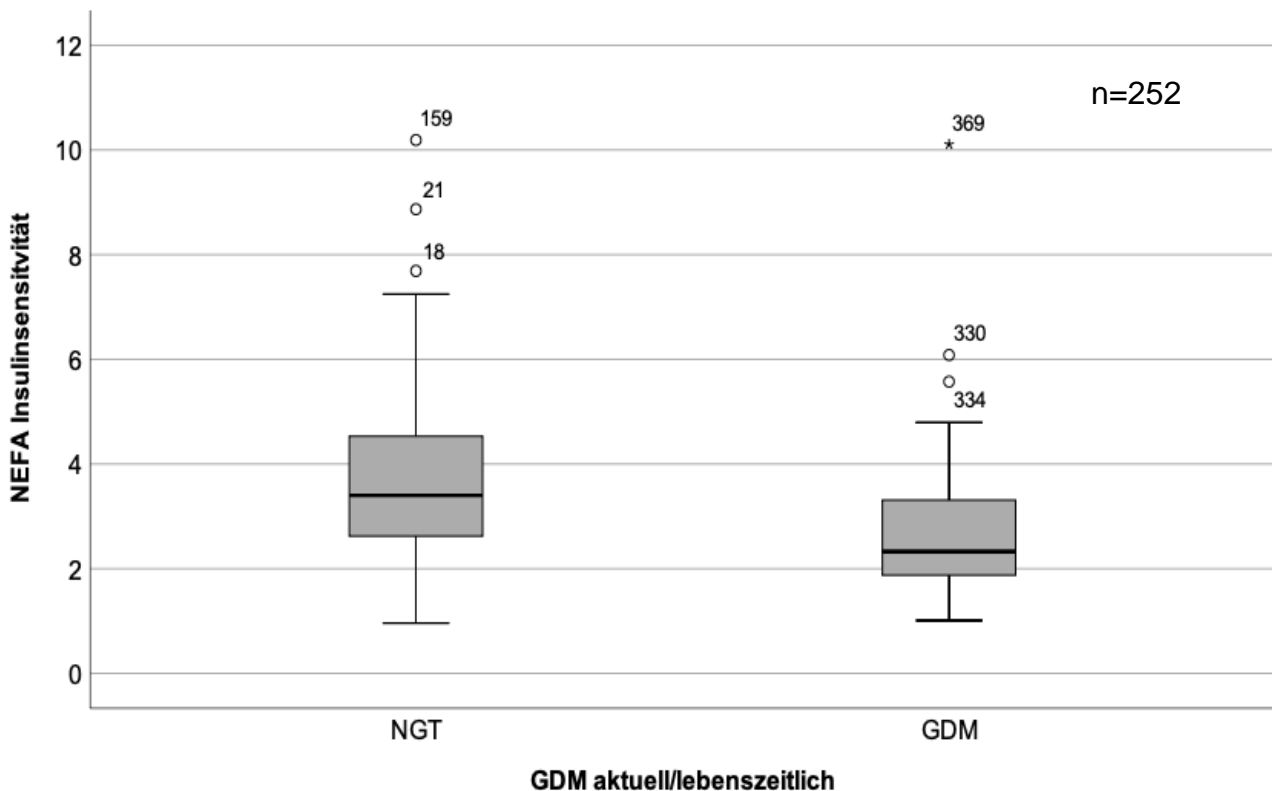
Zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft gibt es 252 Probandinnen mit NEFA-ISI-Werten. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der NEFA-Insulinsensitivität zwischen Probandinnen mit NGT (Mdn.=3.40) und Probandinnen mit GDM (Mdn.=2.33).

Die Insulinsensitivität der GDM-Gruppe war somit deutlich geringer als die Insulinsensitivität der NGT-Gruppe (siehe Tabelle 23 und Abbildung 11).

Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Tab. 23

	NGT			GDM			Signifikanz
	Mdn.	Min.	Max.	Mdn.	Min.	Max.	
NEFA Insulinsensitivität	3.40	0.96	10.19	2.33	1.01	10.11	U= 3555.0 Z=-5.675 p<0.01 r=-0.405

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, Mdn. = Median, Min. = Minimum, Max. = Maximum



NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft NGT vs. GDM, Abb. 11

3.3.2.4 Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum

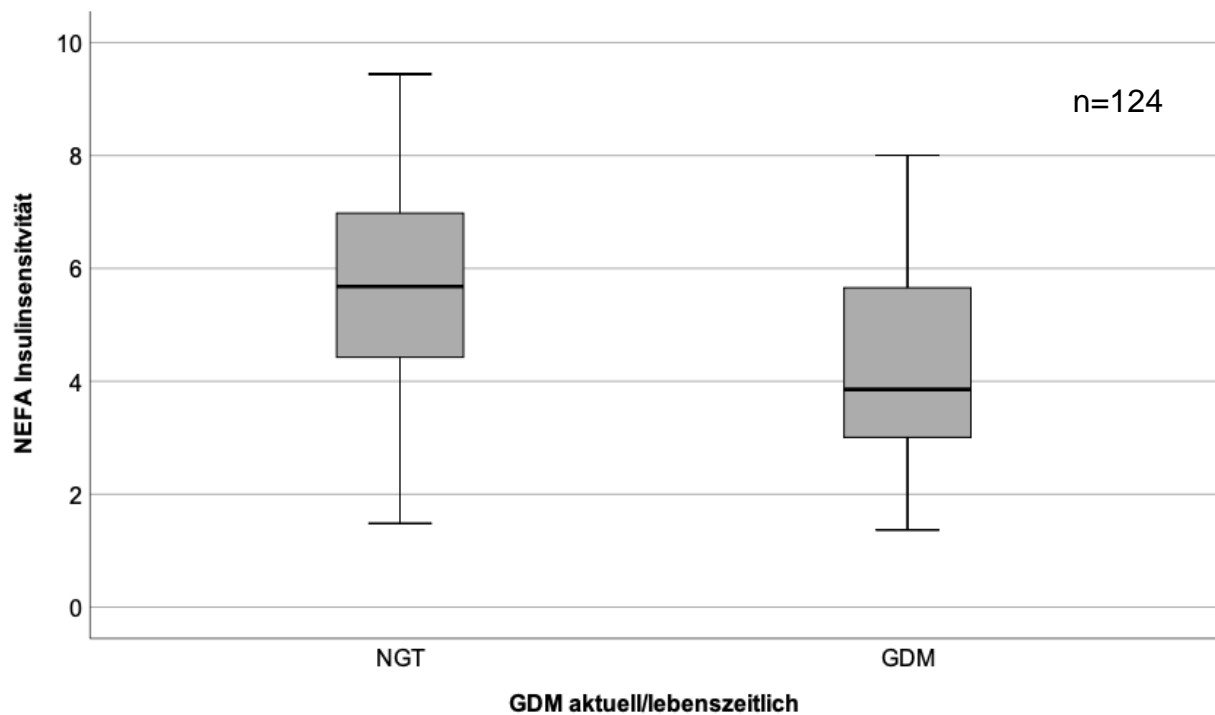
Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum gibt es 124 Probandinnen mit NEFA-ISI Werten.

Der NEFA-ISI der GDM-Gruppe war durchschnittlich um 1.34 Punkte niedriger (95% CI [0.67-2.01] ($t(122)=3.97$, $p<0.01$). Die Insulinsensitivität der Probandinnen der GDM-Gruppe war somit auch ein Jahr postpartum noch deutlich reduziert im Vergleich zu den Probandinnen der NGT-Gruppe (siehe Tabelle 24 und Abbildung 12).

Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Tab. 24

	NGT			GDM			Signifikanz
	Mdn.	Min.	Max.	Mdn.	Min.	Max.	
NEFA Insulinsensitivität	5.68	1.48	9.44	3.86	1.37	8.00	t(122)=3.97 p<0.01

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, Mdn.= Median, Min.= Minimum, Max.= Maximum



NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

NEFA-Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum NGT vs. GDM, Abb. 12

3.3.2.5 Vergleich der Insulinsensitivität nach GDM-Unterkategorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft

Die Probandinnen wurden abhängig von den Plasmaglukosewerten im oGTT in Unterkategorien aufgeteilt. Ausschlaggebend hierfür war, zu welchem Messzeitpunkt jeweils die diagnostischen Grenzwerte für GDM unterschritten wurden (siehe Tabelle 25).

GDM-Unterkategorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 25

GDM Kategorie	Anzahl der Probandinnen
normale Glukosetoleranz	184
nur BZ₀ -Wert überschritten	11
BZ₀ -Wert und zusätzliche(r) BZ-Wert überschritten	12
BZ₆₀ -Wert und/oder BZ₁₂₀ -Wert überschritten	50

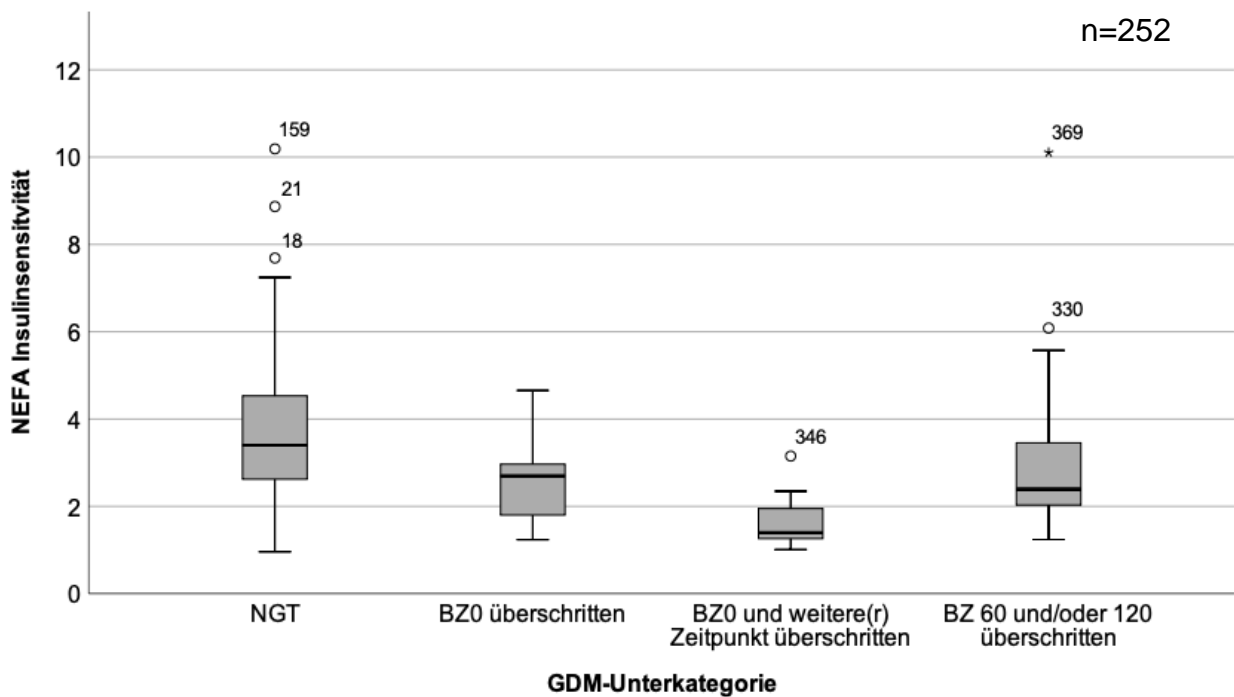
Es gab signifikante Unterschiede zwischen den Werten der NEFA-Insulinsensitivität zwischen einigen GDM-Unterkategorien (siehe Tabelle 26 und Abbildung 13). Probandinnen mit NGT hatten eine höhere Insulinsensitivität gegenüber Probandinnen mit GDM-Diagnose durch Überschreiten der diagnostischen Grenzwertes zum Messzeitpunkt 0 (BZ_0) und eines weiteren Messzeitpunkts und gegenüber Probandinnen mit GDM-Diagnose durch Überschreiten des Messzeitpunkts nach 60 Minuten (BZ_{60}) und/oder des Messzeitpunkts nach 120 Minuten (BZ_{120}). Des weiteren hatten Probandinnen mit GDM-Diagnose durch Überschreiten des Messzeitpunkts nach 60 Minuten (BZ_{60}) und/oder des Messzeitpunkts nach 120 Minuten (BZ_{120}) eine höhere Insulinsensitivität als Probandinnen mit GDM-Diagnose durch Überschreiten des diagnostischen Grenzwertes zum Messzeitpunkt 0 (BZ_0) und eines weiteren Messzeitpunkts (siehe Tabelle 26 und 27). Außerdem gab es keinen statistisch

signifikanten Unterschied der Insulinsensitivität zwischen Probandinnen mit NGT und Probandinnen mit GDM-Diagnose durch Überschreiten des Messzeitpunkts 0 (BZ₀).

NEFA-Insulinsensitivität nach GDM-Unterkategorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Tab. 26

	NGT		BZ0 überschritten		BZ0 und 1 weiterer überschritten		BZ 60 und oder 120 überschritten	
	Mdn.	SD	Mdn.	SD	Mdn.	SD	Mdn.	SD
NEFA Insulinsensitivität	3,40	1,51	2,69	1,01	1,40	0,62	2,39	1,51

BZ= Blutzucker, NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus, Mdn. = Median, SD= Standardabweichung



BZ= Blutzucker, NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

NEFA-Insulinsensitivität nach GDM-Unterkatgorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 13

Signifikanz der Unterschiede der NEFA-Insulinsensitivität nach GDM-Unterkatgorien zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft. Tab. 27

GDM-Unterkatgorie	Signifikanz
NGT & BZ ₀ + ein weiterer überschritten	p< 0.01
NGT & BZ ₆₀ /+ BZ ₁₂₀ überschritten	p<0.01
BZ ₀ + ein weiterer überschritten & BZ ₆₀ /+ BZ ₁₂₀ überschritten	p<0.017
NGT & BZ ₀ überschritten	p=0.06
BZ ₀ überschritten & BZ ₀ + ein weiterer überschritten	p=0.409
BZ ₀ überschritten & BZ ₆₀ /+ BZ ₁₂₀ überschritten	p=1.00

BZ= Blutzucker, NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz

3.3.2.6 Empfohlene mütterliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Die relative Gewichtszunahme in kg/Woche bis zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft unterschied sich nicht signifikant zwischen Probandinnen mit NGT (Mdn.= 0.38) und Probandinnen mit GDM (Mdn.= 0.37) (U=6269.50, Z=-0.130, p=0.897).

Tabelle 28 zeigt die empfohlene Gewichtszunahme der Probandinnen mit NGT und GDM.

Empfohlene Gewichtszunahme im 2./3. Trimester NGT vs. GDM, Tab. 28

		NGT	GDM
		Anzahl der Probandinnen	
Empfohlene Gewichtszunahme im 2./3. Trimester	0.44-0.58 kg/Woche	7	0
	0.35-0.5 kg/Woche	103	28
	0.23.-0.33 kg/Woche	38	21
	0.17-0.27 kg/Woche	28	23

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

Es gab zwischen den Probandinnen mit NGT und den Probandinnen mit GDM einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Einhaltung der Empfehlungen für die Gewichtszunahme im 2./3. Trimester, siehe Tabelle 29.

Anteil der Probandinnen innerhalb/außerhalb der Empfehlung für die mütterliche Gewichtszunahme im 2./3. Trimester NGT vs. GDM, Tab. 29

	Gewichtszunahme im 2./3. Trimester			Signifikanz
	< als empfohlen	Empfehlung eingehalten	> als empfohlen	
NGT (Anteil der Probandinnen in %)	39.8%	24.4%	35.8%	$\chi^2(2) = 6.728$ p = 0.035
GDM (Anteil der Probandinnen in %)	36.1%	12.5%	51.4%	

NGT= Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz, GDM= Probandinnen mit Gestationsdiabetes mellitus

3.4 Korrelation der physiologischen Parameter mit der Depressivität

Im Folgenden werden nach der vergleichenden Gegenüberstellung der Ergebnisse der Probandinnen mit NGT und der Probandinnen mit GDM jeweils der Zusammenhang der Plasmaglukosewerte und der Insulinsensitivität mit den psychischen Parametern unabhängig von der GDM-Diagnose dargestellt.

3.4.1 Zusammenhang von Plasmaglukose und Depressivität

3.4.1.1 Plasmaglukose im oGTT zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft

Zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft korrelierten die Werte der AUC-Glukose nicht signifikant mit den Werten des PHQ-9 ($r_{sp}=0.021$, $p=0.738$, $n=251$).

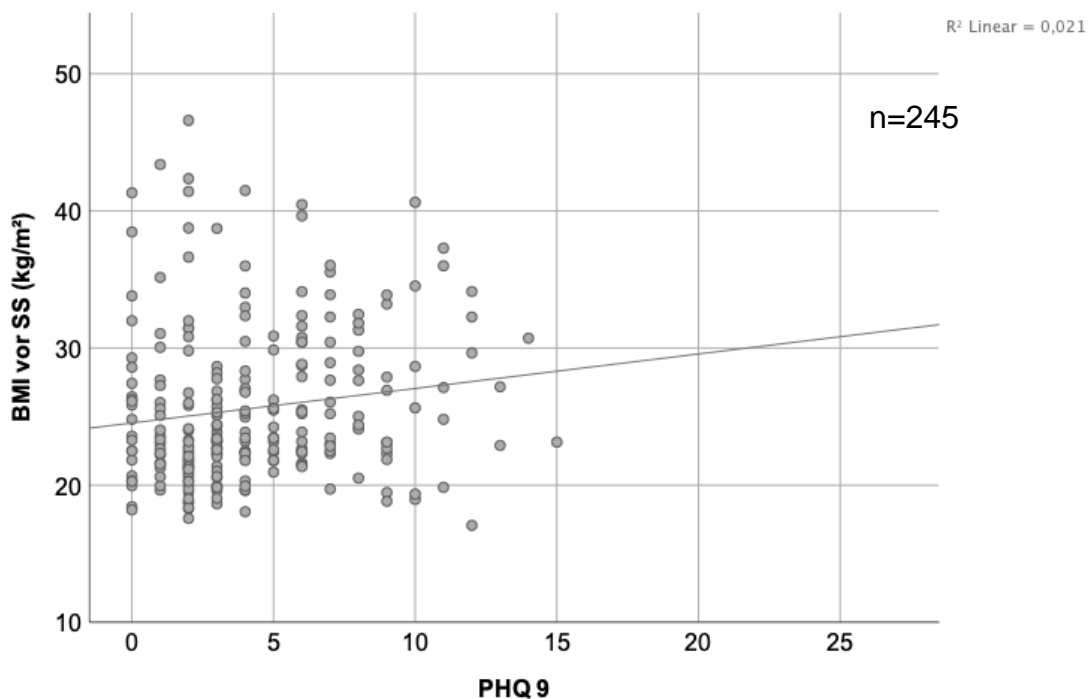
Es wurde eine schrittweise multiple Regressionsanalyse mit dem PHQ-9 als abhängige Variable und der AUC-Glukose, BMI vor der Schwangerschaft, relative Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft, maternalem Alter und Gestationsalter als unabhängige Variablen durchgeführt.

Der BMI vor der Schwangerschaft war ein signifikanter Prädiktor für den PHQ-9. Die geschätzte Zunahme des PHQ-9 war 0.084 Punkte pro kg/m^2 , welches der BMI vor der Schwangerschaft zunahm ($\beta = 0.084$, $t(243) = 2.263$ $p=0.025$). Der

BMI vor der Schwangerschaft erklärt einen signifikanten Anteil der Varianz von PHQ-9 ($R^2=0.021$, korrigiertes $R^2= 0.017$, $F(1,243) = 5.121$, $p=0.025$).

1,7% der Varianz der Werte des PHQ-9 kann durch die Variable BMI vor der Schwangerschaft erklärt werden, was nach Cohen einem schwachen Effekt entspricht.

Die PHQ-9-Werte korrelierten signifikant mit dem BMI vor der Schwangerschaft ($r_{sp}=0.185$, $p=0.004$, $n=245$) (siehe Abbildung 14).



Korrelation des BMI vor der Schwangerschaft und des PHQ-9 zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abbildung 14

3.4.1.2 Messzeitpunkt ein Jahr postpartum

Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum korrelierten die Werte der AUC-Glukose nicht signifikant mit den Werten des PHQ-9 ($r_{sp}=0.132$, $p=0.138$, $n=128$).

Es wurde eine multiple Regressionsanalyse mit dem PHQ-9 als abhängige Variable und der AUC-Glukose, BMI zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum und dem maternalen Alter als unabhängige Variablen durchgeführt.

Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass keine der unabhängigen Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Werte des PHQ-9 ein Jahr postpartum hatten ($R^2=0.040$, korrigiertes $R^2= 0.017$, $F(3,124) = 1.720$, $p=0.166$).

3.4.2 Korrelation der Insulinsensitivität

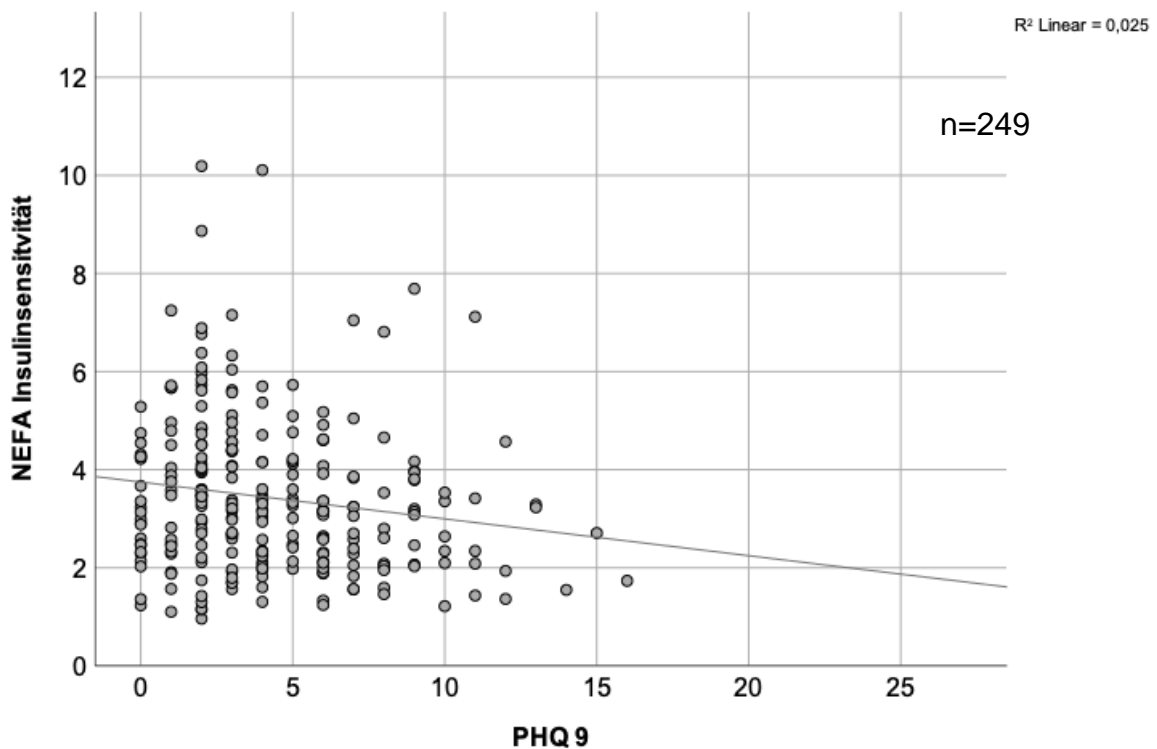
3.4.2.1 Messzeitpunkt in der Schwangerschaft

Zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft korrelierten die Werte der NEFA-Insulinsensitivität signifikant mit den Werten des PHQ-9 ($r_{sp}= -0.167$, $p=0.008$, $n=249$) (siehe Abbildung 15).

Es wurde eine schrittweise multiple Regressionsanalyse mit dem PHQ-9 als abhängige Variable und der NEFA-Insulinsensitivität, BMI vor der Schwangerschaft, relative Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft, maternalem Alter und Gestationsalter als unabhängige Variablen durchgeführt.

Die NEFA-Insulinsensitivität war ein signifikanter Prädiktor für den PHQ-9. Die geschätzte Abnahme des PHQ-9 war 0.388 Punkte pro Punkt, den die NEFA-Insulinsensitivität zunahm ($\beta = -0.388$, $t(242) = -2.486$, $p=0.014$). Die NEFA-Insulinsensitivität erklärt einen signifikanten Anteil der Varianz von PHQ-9 ($R^2=0.025$, korrigiertes $R^2= 0.021$, $F(1,242) = 6.180$, $p=0.014$).

2,1% der Varianz der Werte des PHQ-9 kann durch die Variable NEFA-Insulinsensitivität erklärt werden, was nach Cohen einem schwachen Effekt entspricht.



Korrelation NEFA-ISI & PHQ-9 zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, Abb. 15

3.4.2.2 Messzeitpunkt ein Jahr postpartum

Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum korrelierten die Werte der NEFA-Insulinsensitivität nicht signifikant mit den Werten des PHQ-9 ($r_{sp}=-0.085$, $p=0.350$, $n=124$).

Es wurde eine schrittweise multiple Regressionsanalyse mit dem PHQ-9 als abhängige Variable und der NEFA-Insulinsensitivität, BMI zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum und maternalem Alter als unabhängige Variablen durchgeführt.

Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass keine der unabhängigen Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Werte des PHQ-9 ein Jahr postpartum hatten ($R^2=0.024$, korrigiertes $R^2= -0.001$, $F(3,120)=0.974$, $p=0.407$).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang von Gestationsdiabetes, Insulinsensitivität und Depressivität auf Basis des PHQ-D in der Tübinger PREG-Kohorte zu den Messzeitpunkten in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die PHQ-Fragebögen von 289 Teilnehmerinnen der Tübinger PREG-Studie zwischen Mai 2012 und Dezember 2019 ausgewertet. 257 Probandinnen zwischen 19 und 44 Jahren wurden zwischen der 24.-31. + 6. SSW eingeschlossen, davon hatten 71.6 % eine normale Glukosetoleranz und 28.4% hatten einen GDM.

Es wurde die Prävalenz depressiver Symptomatik bei Frauen mit normaler Glukosetoleranz vs. Frauen mit Gestationsdiabetes erfasst:

Für die 254 Probandinnen zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft ergab sich bei einem Cut-off-Wert im PHQ-9 ≥ 10 eine Prävalenz von Major Depression von 8.27%. Weitere 30.71% zeigten Symptome einer leichten Depression. Bei der Analyse des PHQ-9 nach GDM-Diagnose wurde für die Kovariaten BMI vor der Schwangerschaft, relative mütterliche Gewichtszunahme, Gestationsalter und mütterliches Alter adjustiert.

Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum hatten von den 128 Probandinnen 56.25% eine normale Glukosetoleranz und 43.75% einen GDM in der vorausgegangenen Schwangerschaft. Insgesamt zeigten 67.97% der Probandinnen keine Depressivität, 23.44% leichte Depressivität und 8.59% eine Major Depression. Die Werte des PHQ-9 unterschieden sich ein Jahr postpartum nicht signifikant zwischen Probandinnen mit NGT (MW 3.6 ± 3.2) und Probandinnen mit GDM (MW 4.0 ± 3.4 ; $p=0.546$).

Die Hypothese, dass Probandinnen mit Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft im Vergleich zu Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz höhere Werte im Depressionsmodul des PHQ zeigten wurde nicht bestätigt.

Die Plasmaglukosewerte des oGTT hatten in der Schwangerschaft keinen signifikanten Einfluss auf die PHQ-9-Werte ($p=0.738$). Es konnte die Tendenz beobachtet werden, dass die PHQ-9 Werte mit steigender Plasmaglukose ebenfalls anstiegen.

Die Hypothese, dass die Plasmaglukosewerte im oGTT mit der Ausprägung der Depressivität im PHQ korrelieren, wurde nicht bestätigt.

Es wurde ein jedoch Zusammenhang von Insulinsensitivität und Depressivität gefunden: In der Schwangerschaft gab es einen signifikanten Einfluss der NEFA-Insulinsensitivität auf die PHQ-9-Werte ($R^2=0.025$, korrigiertes $R^2= 0.021$, $p=0.014$). Mit sinkender Insulinsensitivität stieg der PHQ-9-Wert ($\beta = -0.388$, $p=0.014$).

Die Hypothese, dass die Insulinsensitivität in der Schwangerschaft mit der Ausprägung der Depressivität im PHQ korreliert, und die Werte im Depressionsmodul im PHQ mit sinkender Insulinsensitivität steigen, wurde bestätigt.

Im Folgenden werden zunächst die Methoden diskutiert, dann die Ergebnisse und zuletzt die möglichen Schlussfolgerungen, die die Analysen der vorliegenden Arbeit zulassen.

4.1 Diskussion der Methoden

Die Prävalenz von GDM ist mit 28.4% der Probandinnen zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft relativ hoch im Vergleich zur Prävalenz von GDM in der bisherigen Literatur [1]. Melchior et al. [21] berichteten für die Jahre 2014-2015 eine Prävalenz von GDM von 13.2% in Deutschland. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass die Probandinnen der PREG-Studie v.a. durch niedergelassene Frauenärzte rekrutiert werden. Dort wird zwischen der 24.-27. SSW ein 50g-GCT durchgeführt und Probandinnen, die nach DDG Leitlinien mit einem Blutglukosewert ≥ 135 mg/dl (7.5mmol/l) ein positives Screeningergebnis haben,

werden an die Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen überwiesen. Dort werden die Frauen zur Teilnahme an der PREG Studie eingeladen, so dass der Anteil an Probandinnen mit GDM erhöht ist. Zudem handelt es sich bei den als „Probandinnen mit NGT“ bezeichneten Frauen oftmals um Probandinnen, die aufgrund eines auffälligen GCT bei ihrem niedergelassenen Gynäkologen in die Ambulanz des Diabeteszentrums Tübingen überwiesen wurden und dort in die Studie eingeschlossen wurden. Dementsprechend ist nicht bekannt, welche Probandinnen eine durchgehend unauffällige Glukosetoleranz hatten und bei welchen es sich um Probandinnen mit einer isolierten Hyperglykämie (IHG) während des GCT handelt.

Beim BMI vor der Schwangerschaft fällt auf, dass der Anteil übergewichtiger und adipöser Probandinnen relativ hoch ist. Laut statistischem Bundesamt liegt in Deutschland der Anteil der Frauen zwischen 20 und 45 Jahren, die einen BMI > 30 kg/m² haben, zwischen 4.8% und 12.2% [134]. Bei den Probandinnen zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft lag der Anteil der Probandinnen mit einem BMI > 30 kg/m² vor der Schwangerschaft bei 23.5%. Somit ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für GDM, nämlich ein erhöhter BMI vor der Schwangerschaft, stark unter der Probandinnen repräsentiert [33]. Außerdem war der BMI vor der Schwangerschaft der Probandinnen mit GDM deutlich höher (Median 28.1 ± 6.1) als der BMI vor der Schwangerschaft der Probandinnen mit NGT (Median 23.1 ± 5.3). Ein höheres mütterliches Alter geht ebenfalls mit einem erhöhtem Risiko für GDM einher [31]. Zwar lag der Median des mütterlichen Alters mit 34 Jahren etwas höher als der Median der Probandinnen mit NGT mit 31 Jahren, jedoch handelte es sich hierbei nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied.

Bei dem zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft durchgeführten oGTT handelt es sich um den diagnostischen Goldstandard zur Diagnose eines GDM [35]. Als diagnostische Grenzwerte galten die Grenzwerte der IADPSG [33]. Die gemessenen Plasmaglukosewerte fließen jeweils in die Berechnung des Matsuda-ISI ein. Beim Matsuda-ISI handelt es sich um ein in der Klinik etabliertes

und validiertes Instrument zur Abschätzung der auf den ganzen Körper bezogenen Insulinsensitivität. Jedoch ist die Korrelation mit dem diagnostischen Goldstandard, dem Hyperinsulinämischen euglykämischen Glukose-Clamp-Test (HEC), bei Personen mit Diabetes schwächer als bei Personen mit normaler Glukosetoleranz [135, 136]. Da es sich bei den Probandinnen um schwangere Probandinnen handelt, wurde zur Einschätzung der Insulinsensitivität v.a. der NEFA-ISI verwendet. Dieser war in einer Studie von Wagner et al. [126] das überlegene Instrument in der Darstellung des Unterschieds der Insulinsensitivität schwangerer und nicht-schwangerer Probandinnen. Ein Nachteil des NEFA-ISI ist, dass zum heutigen Zeitpunkt keine Referenzwerte formuliert und validiert wurden. Um die Insulinsensitivität in der Schwangerschaft einordnen zu können, müssten Referenzbereiche erörtert werden, um beispielsweise einzuschätzen, welche Frauen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines GDM haben.

Bei der relativen Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft ist zu beachten, dass hierbei aufgrund des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft (zwischen der 24.-31.+6. SSW) zur Berechnung der Gewichtszunahme nicht das Gewicht am Geburtstermin verwendet werden konnte. Somit variieren die Zeiträume, über welche hinweg die wöchentliche Gewichtszunahme ermittelt wurde je nach Zeitpunkt der Untersuchung des Messzeitpunkt in der Schwangerschaft. Außerdem basiert die Berechnung auf den Angaben der Probandinnen zu ihrem Gewicht vor der Schwangerschaft und könnte dadurch in ihrer Validität eingeschränkt sein. Durch die Annahme, dass die Probandinnen im ersten Trimester die empfohlene Gewichtszunahme von 1,25 kg eingehalten haben, könnte es zu Abweichungen der Genauigkeit der Berechnung der Gewichtszunahme im 2. und 3. Trimester gekommen sein. Dies könnte wiederum die Einschätzung, ob die Probandinnen im 2./3.Trimester innerhalb der Empfehlungen des Institute of Medicine [45] lagen, einschränken. Es fällt auf, dass der Anteil der Probandinnen, welche die Empfehlungen für die mütterliche Gewichtszunahme eingehalten haben mit nur 21% relativ gering ist. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass es einen relativ großen Anteil an übergewichtigen und adipösen Probandinnen gab, sowie einen hohen Anteil an Probandinnen mit GDM. Die Probandinnen mit GDM unterschieden sich in der Einhaltung der

Empfehlungen signifikant von Probandinnen ohne GDM. Von den Probandinnen mit GDM nahmen 51.4% mehr Gewicht zu als empfohlen, von den Probandinnen ohne GDM nur 35.8%.

Zur Erfassung der Depressivität wurde der mehrfach validierte Screening-Fragebogen PHQ-9 verwendet. Obwohl dieser alle diagnostischen Kriterien einer Depression des DSM-V beinhaltet und in Validationsstudien bei schwangeren Probandinnen eine Sensitivität von bis zu 85% und Spezifität von bis zu 84% zeigte, ersetzt dieses Instrument nicht ein diagnostisches Interview durch ärztliches Personal und auch der für die Diagnose einer Major Depression notwendige Ausschluss von Differentialdiagnosen fehlt hier [130, 137]. Gerade in der Schwangerschaft wäre es wichtig, die Ursachen somatischer Beschwerden wie Schlafmangel, Müdigkeit etc. zu evaluieren. Eine Studie zeigte, dass beispielsweise die Aussagekraft von Müdigkeit in der Schwangerschaft als Indikator für eine Depression geringer ist, als bei nicht-schwangeren Frauen. Dennoch ist die Aussagekraft des Indikators immer noch hoch und sollte nicht einfach als durch die Schwangerschaft allein erklärtes Symptom eingeschätzt werden [138]. Aufgrund der möglichen negativen Konsequenzen einer unbehandelten Depression in der Schwangerschaft ist es wichtig, auch Frauen zu erkennen, die nicht die Kriterien einer Major Depression erfüllen und möglicherweise trotzdem eine Intervention benötigen [139, 140]. Die breite Anwendung von Screening-Fragebögen, wie beispielsweise dem PHQ oder auch dem EPDS, welche von den Frauen selbstständig ausgefüllt werden können, könnte dazu beitragen, die ganzheitliche Betreuung von schwangeren Frauen zu verbessern, Risikofaktoren zu identifizieren und ggf. möglichst früh zu intervenieren.

Bei der Auswertung der PHQ-Subskalen zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft zeigte sich eine starke Interkorrelation der Subskalen. Die starke Korrelation der Subskalen PHQ 9 und PHQ 15 kann diverse Ursachen haben. Zum einen handelt es sich bei den im PHQ 15 erfragten Symptomen um Beschwerden, welche im Rahmen einer Depression vermehrt auftreten, wie beispielweise Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Kopfschmerzen [141]. Die

Symptome Schlaflosigkeit und Müdigkeit werden im PHQ 9-Abschnitt des PHQ 15 erfragt und fließen auch in die Berechnung des Skalensummenwert des PHQ 15 mit ein, was zu der Korrelation der beiden Skalen beiträgt. Der PHQ 15 bietet sich als zusätzliches Instrument zur Verlaufskontrolle somatischer Beschwerden und der Einschätzung deren Schweregrades an. Er könnte dazu dienen, eine Verschlechterung des körperlichen und psychischen Zustands der schwangeren Frau frühzeitig zu erkennen, sodass ohne Verzögerung unterstützende Maßnahmen angeboten werden könnten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Bei 254 Probandinnen konnte die PHQ-9-Skala für Depressivität ausgewertet werden; davon zeigten 61.0% der Probandinnen mit einem Wert < 5 keine Depressivität, 30.7% mit einem Wert von 5-9 eine leichte Depressivität und 8.3% zeigten bei einem Cut-off-Wert von ≥ 10 eine Major Depression. Die Werte des PHQ-9 unterschieden sich in der Schwangerschaft nicht signifikant zwischen Probandinnen mit NGT (MW 4.2 ± 3.3) und Probandinnen mit GDM (MW 4.6 ± 3.3 ; $p=0.444$).

Beim Vergleich der Probandinnen nach GDM-Diagnose zeigte sich bei Probandinnen mit NGT eine Prävalenz von Depressionen von 8.2% vs. 8.5% bei Probandinnen mit GDM. Der mittlere PHQ-9 Score lag bei 4.2 ± 3.3 bei Probandinnen mit NGT und bei 4.6 ± 3.3 bei Probandinnen mit GDM. Es handelte sich hierbei nicht um einen signifikanten Unterschied.

Ein Grund hierfür und zugleich eine Schwäche der hier vorliegenden Studie könnte die im Vergleich zu ähnlichen Studien mit bis zu 1000-2000 Probandinnen relativ kleine Anzahl an Probandinnen ($n=254$) und vor allem an Probandinnen mit GDM ($n=73$) zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft sein. Hierbei ist darauf zu verweisen, dass die Rekrutierung und Datenerhebung im Rahmen der PREG-Studie immer noch andauern.

Außerdem könnte dies eventuell dadurch begründet liegen, dass es sich bei den Probandinnen mit NGT, wie bereits oben erwähnt oft um Probandinnen mit auffälligem Screeningergebnis im 50 g-GCT (Plasmaglukose nach 1h ≥ 135

mg/dl) handelt. In einer Studie von Huang et al. [142] zeigte sich, dass Probandinnen mit isolierter Hyperglykämie (IHG), d.h. einem auffälligen GCT aber unauffälligem oGTT, im Vergleich zu Probandinnen mit NGT eine 1.8-fach erhöhte Odds (OR: 1.80, 95% CI: 1.08, 3.00) für depressive Symptomatik hatten und Probandinnen mit GDM im Vergleich zu Probandinnen mit NGT nur 1.45-fach erhöhte Odds (OR: 1.45, 95% CI: 0.72, 2.91). Leider ist für die Probandinnen dieser Studie nicht mehr nachzuvollziehen, welche der Probandinnen mit NGT depressive Symptomatik berichteten und zuvor ein positives Screening-Ergebnis im GCT hatten.

Generell wäre sicherlich interessant, sich die Glukosetoleranz im Zusammenhang mit Depressionen in der Schwangerschaft anzuschauen und dabei genau zu differenzieren, zwischen Probandinnen mit positivem 50g-GCT-Screening und unauffälligem oGTT und Probandinnen mit unauffälligen 50g-GCT-Screening und unauffälligem oGTT, sowie zwischen den unterschiedlichen überschrittenen Grenzwerten im oGTT.

Der Vergleich mit bestehenden Studien ist oft dadurch eingeschränkt, dass die Instrumente und Richtwerte, nach denen GDM und Depression festgestellt werden, sehr stark variieren. In manchen Studien wird der GDM bei variierenden diagnostischen Grenzwerten durch ein GCT festgestellt, in manchen durch einen 2h-oGTT und wieder andere berufen sich auf Diagnosen in Patientenakten. Zur Feststellung der Depression nutzen die meisten Studien Screening-Fragebögen, wie den EPDS, den Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D [143]) oder den PHQ-9, manche berufen sich auf ICD-Kodierungen und nur wenige führten diagnostische Interviews nach DSM-V-Standards durch. Des Weiteren unterscheiden sich die Studien in dem Zeitpunkt der Erhebung der depressiven Symptomatik. Tabelle 30 gibt eine Übersicht über die Charakteristika der im Folgenden diskutierten Studien.

Übersicht der Studiencharakteristika der diskutierten Studien im Zusammenhang mit Depressionen in der Schwangerschaft, Tab. 30

Autoren und Zeitpunkt der Publikation	Anzahl der Probandinnen	Erfassung des GDM	Erfassung der Depression	Zeitpunkt der Erfassung der Depression
<i>Katon et al. 2011 [144]</i>	2398	ICD-9 (DM/GDM)	PHQ-9 diagnostischer Algorithmus, Einnahme von Antidepressiva in der Schwangerschaft	Mittelwert: 23.3 SSW
<i>Huang et al. 2015 [142]</i>	2112	50g-GCT, bei GCT > 140mg/dl, 3h-oGTT ADA Kriterien	EPDS ≥ 13	Median: 27.9 SSW
<i>Kozhimannil et al. 2009 [145]</i>	11024	ICD-9 (DM/GDM)	ICD-9, Einnahme von Antidepressiva in der Schwangerschaft	nicht angegeben
<i>Lorrabure-Torrealva et al. 2018 [146]</i>	1300	2h-75g-oGTT, IADPSG Kriterien	PHQ-9 Cut-off-Wert ≥ 10	nicht angegeben

In einer Studie von Katon et al. (2011) wurden die Daten von 1747 Probandinnen ohne GDM, 226 mit vorbestehendem Diabetes und 425 Probandinnen mit GDM analysiert. Demnach hatten 8.2% der gesunden Probandinnen und 8.5% Probandinnen mit GDM und 12.0% der Probandinnen mit vorbestehendem Diabetes eine Depression (leichte und schwere depressive Episode). Die mittleren PHQ-9-Werte von 3.5 bei Probandinnen ohne GDM und 3.73 bei Probandinnen mit GDM liegen etwas niedriger als bei den Probandinnen in der hier vorliegenden Arbeit. Katon et al. [144] kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen GDM und antenataler Depression gab.

Eine retrospektive Kohortenstudie von Kozhimannil et al. [84] berichtete bei einer Prävalenz von Depressionen von 15.2% für Probandinnen mit GDM oder Diabetes vor der Schwangerschaft und 8.5% für Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz wiederum einen signifikanten Unterschied. Bei den Probandinnen mit GDM ohne Insulintherapie lag die Prävalenz bei 13.7% im Gegensatz zu 16% bei GDM-Probandinnen mit Insulintherapie (kein Insulin OR: 1.69, 95%CI: 1.09-2.62 vs. Insulin OR: 1.85, 95% CI: 1.19-2.97). Die Autoren berichten, dass Probandinnen mit Diabetes im Vergleich zu Probandinnen ohne Diabetes beinahe ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer perinatalen Depression (antenatal & postpartum) hatten (OR: 1.85, 95% CI: 1.45-2.36). In dieser Studie wurden jedoch Probandinnen mit Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes und GDM eingeschlossen, was die Interpretation dieses Zusammenhangs für GDM allein erschwert. Außerdem wurden die Daten nicht dafür adjustiert, dass womöglich schon vor der Schwangerschaft eine Depression bekannt war, was einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression in der Schwangerschaft ist [84].

In einer Querschnittstudie aus Lima 2018 lag die Prävalenz von GDM bei 15.8%. Die Prävalenz von Depressionen lag mit 15.6% bei Probandinnen mit GDM signifikant höher als mit 9.7% bei Probandinnen ohne GDM ($p=0.012$). Die Autoren berichten, dass das Vorliegen einer Depression das Risiko eines GDM um das 1.54-fache erhöht (OR: 1.54, 95% CI: 1.09-2.17) [146]. Diese Studie

unterscheidet sich v.a. dadurch von der hier vorliegenden Arbeit, dass eine psychische Vorerkrankung wie Depression kein Ausschlusskriterium darstellte, d.h. es ist nicht zu unterscheiden, ob die Depression neu aufgetreten ist in der Schwangerschaft, oder ob sie bereits vorher bekannt war. In dieser Arbeit wurden Probandinnen mit psychischen Vorerkrankungen ausgeschlossen, sodass zumindest das Vorliegen einer bereits bekannten Depression ausgeschlossen werden kann.

Bei der hier vorliegenden Studie wurde u.a. dafür adjustiert, ob die Probandinnen zum Zeitpunkt des Ausfüllens des PHQ-9 schon die Diagnose des GDM erhalten hatte, da die Vermutung vorliegt, dass die psychische Belastung der Diagnose des GDM einen Einfluss auf die Ausprägung der Depressivität in der Schwangerschaft hat. Ein Review aus 2020 berichtet, dass viele Frauen initial von Schuldgefühlen, Angst, Sorgen und einem Gefühl des Versagens berichteten. Außerdem fühlten die Frauen sich oft gestresst durch die Anforderungen der Lebensstilinterventionen oder einer Insulintherapie [147]. Bei den Probandinnen in der hier vorliegenden Arbeit zeigt die Kenntnis der GDM-Diagnose keinen signifikanten Effekt auf die Depressivität im PHQ.

Für die 128 Probandinnen zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum ergab sich bei einem Cut-off-Wert im PHQ-9 ≥ 10 eine Prävalenz von Depressionen von 8.6%. Weitere 23.4% zeigten Symptome einer leichten Depression. Beim Vergleich der Probandinnen nach GDM-Diagnose zeigte sich bei Probandinnen mit NGT eine Prävalenz von Depressionen von 6.9 % vs. 10.7% bei Probandinnen mit GDM. Der mittlere PHQ-9 Score lag bei 3.6 ± 3.2 bei Probandinnen mit NGT und bei 4.0 ± 3.4 bei Probandinnen mit GDM. Als Kovariaten wurde für den aktuellen BMI und das mütterliche Alter adjustiert. Es handelte sich hierbei nicht um einen signifikanten Unterschied.

Ein Jahr postpartum ist die Anzahl der Probandinnen mit $n=128$ und nur $n=56$ Probandinnen mit GDM ebenfalls relativ klein, was ein Grund dafür sein könnte, dass der Unterschied nicht signifikant ist.

Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum ist diese Studie außerdem dadurch limitiert, dass es sich um einen relativen späten Zeitpunkt für die Erfassung einer postpartalen Depression handelt; normalerweise spricht man von einer postpartalen Depression dann, wenn diese innerhalb der ersten vier Wochen nach Entbindung, bzw. in der Schwangerschaft beginnt [85]. Ein Review aus 2004 berichtete, dass bei 20% der Probandinnen die PPD auch noch ein Jahr postpartum besteht und bei 13% sogar noch nach zwei Jahren [148]. Die in der hier vorliegenden Arbeit berichtete Prävalenz ist daher vergleichsweise niedrig.

Die Prävalenz von Depressionen von 10.7% bei Probandinnen mit GDM ist etwas niedriger als die mittlere Prävalenz von Depressionen bei Probandinnen mit GDM in einer aktuellen Metaanalyse von Wilson et. al. (2019) von 13%. Sie berichteten eine gepoolte Odds Ratio von 1.59 für die Entwicklung einer PPD bei Probandinnen mit GDM in der Schwangerschaft (OR: 1.59, 95% CI: 1.26, 2.00). Der Zeitpunkt der Erfassung der Depression reichte vom Tag der Geburt an bis zu ein Jahr postpartum, jedoch erfasst die Mehrheit der analysierten Studien die Depression innerhalb der ersten 3 Monate postpartum [80].

Eine weitere aktuelle Metaanalyse von Azami et al. [81] berichtete, dass GDM das Risiko für das Auftreten einer PPD um das 1.59-fache erhöht (RR: 1.59, 95% CI: 1.22-2.07, $p < 0.01$). In dieser Metaanalyse wurden allerdings nur Studien analysiert, bei denen die Depressivität bis spätestens der 36. Woche postpartum erfasst wurde, bzw. bei denen der Zeitpunkt der Erfassung nicht berichtet war. Der Unterschied der Depressivität zwischen Probandinnen mit GDM und Probandinnen ohne GDM war signifikant bei Studien, die die Depressivität vor der 10. Woche postpartum erfassten bzw. bei denen der Zeitpunkt der Erfassung nicht angegeben war. Dies würde wiederum die Vermutung unterstützen, dass der Unterschied zum Messzeitpunkt nicht signifikant ist, weil es sich um einen zu späten Messzeitpunkt handelt und die PPD in den meisten Fällen nicht mehr so ausgeprägt bzw. nicht mehr vorhanden ist.

In einer Studie aus München wurden 173 Probandinnen mit GDM in der vorhergegangenen Schwangerschaft zum Zeitpunkt 9 ± 3 Monate postpartum

anhand des Beck Depression Scale (BDI I/II) untersucht. Bei milder bis moderater Depressivität lag der Anteil von Probandinnen mit pathologischer Glukosetoleranz (gemessen postpartum) bei 59% und war signifikant höher als bei Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz postpartum mit einem Anteil von 33%.

Um neben der kategorialen Analyse nach GDM-Diagnose die Glukosetoleranz der Probandinnen in einer weiteren Dimension zu erfassen, wurden in der vorliegenden Arbeit auch die Plasmaglukosewerte im oGTT in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum untersucht.

In der Schwangerschaft waren die Plasmaglukosewerte der Probandinnen wie zu erwarten höher als die Plasmaglukosewerte der Probandinnen mit NGT. Die aus den Werten des oGTT errechneten AUC-Glukosewerte waren durchschnittlich 4.13 mmol/l höher als bei Probandinnen mit NGT (95% CI: 3.59-4.67). Auch ein Jahr postpartum waren die im oGTT gemessenen Plasmaglukosewerte der Probandinnen mit GDM in der Schwangerschaft erhöht gegenüber den Werten der Probandinnen mit NGT in der Schwangerschaft (GDM: Median \pm SD 14.11 \pm 2.63 mmol/l vs. NGT: Median \pm SD 12.65 \pm 2.3 mmol/l).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, haben Frauen mit einem Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Typ-2-DM [1]. Eine finnische Studie untersuchte die Glukosetoleranz von 489 Probandinnen mit vorherigem GDM und 385 Kontrollprobandinnen mit NGT über durchschnittlich 7.3 Jahre und fand eine signifikant erhöhte Hazard Ratio für die Entwicklung eines Prädiabetes bzw. eines Typ-2-DM (HR 3.7, 95% C.I. 2.8-4.7 und HR 40.7, 95% C.I. 5.3-310.1) [149]. Auch bei den Probandinnen der hier vorliegenden Studie hatten 5 Probandinnen mit vorherigem GDM eine IFG und 6 Probandinnen mit vorherigem GDM eine IGT. Außerdem hatten 4 Probandinnen mit NGT in der vorherigen Schwangerschaft ein Jahr postpartum eine IGT. Menschen mit einer IFG oder IGT werden in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-DM als Risikopersonen für Diabetes mellitus und

Makroangiopathie eingestuft und sollen über dieses Risiko und Maßnahmen zur Lebensstiländerung aufgeklärt werden [133].

Die Toronto-Tri-Hospital-Studie zeigte u.a. einen Zusammenhang zwischen der Plasmaglukose und Schwangerschaft-/Geburtskomplikationen bei Probandinnen, bei denen nach den diagnostischen Werten der National Diabetes Data Group kein GDM vorlag [36]. Die HAPO-Studie zeigte ebenfalls einen kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Plasmaglukosewerten in der Schwangerschaft und Komplikationen in der Schwangerschaft, was zu einer Diskussion über diagnostische Grenzwerte sowie therapeutische Zielwerte führte [34, 150]. Während diese beiden Studien als Outcomes vor allem Parameter wie Präeklampsie, Makrosomie und Geburtstraumata untersuchten, sollte in dieser Dissertation analysiert werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den Plasmaglukosewerten und den Werten des PHQ-9 als Marker für Depressivität in der Schwangerschaft und postpartum gibt.

In der hier vorliegenden Arbeit korrelierten weder zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft noch ein Jahr postpartum die AUC-Glukosewerte signifikant mit den Werten des PHQ-9. Es konnte jedoch eine Tendenz beobachtet werden, dass es mit höheren Plasmaglukosewerten auch höhere Werte im Depressionsmodul des PHQ gab.

Eine Querschnittsstudie untersuchte die Glukosetoleranz und Depressivität von 167 Probandinnen zwischen der 24.-28.SSW (26.29 ± 2.79) anhand eines 50g-GCT (cut-off ≥ 140 mg/dl = abnormale Glukosetoleranz) und des BDI (cut-off ≥ 17 = depressiv). Dabei hatten depressive Probandinnen höhere Plasmaglukosewerte als nicht-depressive Probandinnen (141.21 ± 36.39 mg/dl vs. 125.29 ± 30.94 mg/dl, $P=0.004$). Außerdem korrelierten die Plasmaglukosewerte mit den Werten des BDI ($r=0.220$, $p=0.004$) [151]. Die Ergebnisse dieser Studie könnten sich aus verschiedenen Gründen von den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit unterscheiden. Zum einen wird in der Studie nicht berichtet, ob bzw. für welche Kovariaten adjustiert wurde. Es wird berichtet, dass u.a. das mütterliche Alter mit den Plasmaglukosewerten korrelierte, jedoch nicht, ob für diesen Faktor

adjustiert wurde. Außerdem handelt es sich bei 50g-GCT um andere Bedingungen bei der Messung der Glukosewerte als beim in dieser Dissertation durchgeführten oGTT, bei dem die Probandinnen vorher eine Nacht lang nüchtern sind. Demnach spiegeln diese Werte eine andere Dimension der Glukosetoleranz wider.

Auch wenn die Daten dieser Dissertation keinen signifikanten Unterschied der Depressivität der Probandinnen mit GDM gegenüber Probandinnen mit NGT zeigten und es auch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Plasmaglukose und Depressivität gab, gibt es einen großen Umfang an Literatur bezüglich des Zusammenhangs von Depression und Diabetes. Einige Studien weisen dabei auf einen bidirektionalen Zusammenhang hin. Eine Metaanalyse aus 2011 führt an, dass die physiologischen Veränderungen durch einen Diabetes und die Belastung durch die chronische Erkrankung vermutlich zur Entstehung einer Depression beitragen. Jedoch gibt es Literatur, welche darauf hindeutete, dass eine Depression zur Entstehung eines Diabetes beitragen könnte [152]. Ein erhöhtes inflammatorisches Geschehen sowie eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse wurden mit einer Erhöhung des Cortisolspiegels bei beiden Krankheiten beobachtet [153]. Ähnliche Überlegungen bezüglich des Zusammenhangs zwischen GDM und Depressionen wurden bereits in einigen Studien innerhalb der oben diskutierten Metaanalysen angestellt. Es fehlen jedoch randomisierte Kontrollstudien mit schwangeren Probandinnen, welche den kausalen Zusammenhang von Gestationsdiabetes bzw. Hyperglykämie und Depressionen in der Schwangerschaft und postpartum besser beleuchten.

Was alle Formen des Diabetes gemeinsam haben, ist die vorliegende Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ist die Insulinsensitivität physiologisch bei schwangeren Frauen durch die Wirkung verschiedener Hormone wie Östrogen, hPL und Prolaktin herabgesetzt [4].

Die NEFA-Insulinsensitivität lag zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft im Median bei 3.2 und ein Jahr postpartum im Median bei 5.04, somit um ca. 2 Punkte höher als in der Schwangerschaft. Limitiert ist diese Studie allerdings dadurch, dass es sich bei den Probandinnen zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum bei 96 Probandinnen um Probandinnen des Messzeitpunkts in der Schwangerschaft handelt und weitere 32 Probandinnen zusätzlich neu eingeschlossen wurden. Daher ist die Vergleichbarkeit der beiden Messzeitpunkte eingeschränkt. In der Studie von Wagner et al. [126] zur NEFA-Insulinsensitivität wurden u.a. ebenfalls 42 schwangere Probandinnen der PREG-Studie zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft und zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum untersucht. Der Anteil der Probandinnen mit GDM war mit 33% vergleichbar mit dem Anteil der GDM Probandinnen in dieser Dissertation zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft (28.4%). Bei den 42 Probandinnen von Wagner et al. lag der mittlere Unterschied des NEFA-ISI in der Schwangerschaft ein Jahr postpartum bei 3.3 Punkten, also vergleichbar mit den Daten dieser Dissertation.

Wie erwartet, war die Insulinsensitivität zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft bei Probandinnen mit GDM signifikant niedriger als bei Probandinnen mit NGT (GDM: Median 2.33 ± 1.41 vs. NGT: Median 3.40 ± 1.51 ; $p < 0.01$). Interessant war allerdings, dass es auch unter den Probandinnen mit GDM signifikante Unterschiede in der NEFA-Insulinsensitivität gab, je nachdem, welcher diagnostische Grenzwert für GDM in der Schwangerschaft überschritten wurde. So gab es beispielsweise bei den Probandinnen, die nur den Nüchternblutzucker überschritten, keinen signifikanten Unterschied der Insulinsensitivität gegenüber Probandinnen mit NGT. Die niedrigste Insulinresistenz hatten die Probandinnen, die zusätzlich zum Nüchternblutzucker einen/beide weiteren Wert/e überschritten hatten. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass es verschiedene Untergruppen beim Gestationsdiabetes gibt, welche einen unterschiedlichen Einfluss auf den Metabolismus der schwangeren Frau haben. Die Aussagekraft dieser Beobachtung ist jedoch durch die sehr kleine Zahl von Probandinnen innerhalb der Untergruppen limitiert. Des Weiteren war auch noch ein Jahr postpartum die Insulinsensitivität der Probandinnen mit GDM

reduziert gegenüber Probandinnen mit NGT (GDM: Median 3.86 ± 1.8 vs NGT: Median 5.68 ± 1.92). Diese Beobachtung deckt sich mit Daten aus aktuellen Studien, dass Frauen mit GDM oft langfristig eine eingeschränkte Insulinresistenz haben [149, 154].

In der Schwangerschaft gab es eine signifikante Korrelation der NEFA-Insulinsensitivität und der Werte des PHQ-9. Eine multiple Regressionsanalyse mit NEFA-Insulinsensitivität, BMI vor der Schwangerschaft, relativer mütterlicher Gewichtszunahme, maternalem Alter und Gestationsalter ergab einen signifikanten Einfluss der NEFA-Insulinsensitivität auf die durch den PHQ-9 erfasste Depressivität. Mit sinkender Insulinsensitivität zeigte sich eine signifikante Erhöhung der PHQ-9 Werte ($\beta = -0.388$, $p = 0.014$). Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum gab es keinen signifikanten Zusammenhang.

Es konnten keine Studien gefunden werden, welche explizit den Zusammenhang von Insulinsensitivität und Depressivität in der Schwangerschaft untersuchten. Es gibt jedoch eine wachsende Literatur zu dem Zusammenhang von Insulinsensitivität, Depressionen und Diabetes mit unterschiedlichen Erklärungsansätzen bezüglich der Kausalität dieses Zusammenhangs.

Genauso wie beim Gestationsdiabetes spielt auch beim Typ-2-DM eine reduzierte Insulinsensitivität eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung.

Eine britische Studie berichtete, dass Frauen mit depressiven Symptomen 28.7% höhere HOMA-IR-Werte (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) ($p = 0.026$) hatten als Frauen ohne depressive Symptome [155]. Eine Studie an Erwachsenen im Alter von ca. 30 Jahren führte diagnostische Interviews zur Erfassung der Depression durch und fand bei Frauen mit Depressionen 11,4% höhere HOMA-IR-Werte (95% CI 1.5-22.0%, $p = 0.02$) und bei Männern mit Depressionen 17.2% höhere HOMA-IR-Werte (95% CI 0.7-36.0%) als bei Proband/innen ohne Depressionen [156].

Ein Review aus 2011 analysiert den Zusammenhang von Depressionen und Insulinresistenz und nennt als mögliche Pathomechanismen die reduzierte Aktivität des sympathischen Nervensystems, eine gestörte Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und der Erhöhung entzündlicher Zytokine, welche bei depressiven Patienten beobachtet wurden. Dies führe u.a. zu erhöhten Cortisol-Levels, welche wiederum zu einer erhöhten Insulinresistenz und Hyperglykämie beitragen. Des Weiteren würden Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes wie Übergewicht/Adipositas, sportliche Inaktivität, Rauchen und Alkoholkonsum vermehrt bei Menschen mit Depressionen vorliegen [157]. Ein aktueller Review aus 2019 geht auf die Bedeutung einer Insulinresistenz im Gehirn als mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Depressionen ein. Insulinrezeptoren würden u.a. auch in Regionen des Gehirns exprimiert, welche an der Gefühls-/Stimmungsregulation beteiligt wären [158]. Im Tiermodell mit Mäusen mit einem Knockdown von Insulinrezeptoren im Hypothalamus konnte ängstliches und depressions-ähnliches Verhalten beobachtet werden [159]. In einem weiteren Tiermodell mit sog. NIRKO-Mäusen, denen der Insulinrezeptor im Gehirn fehlte, wurden Störungen der Mitochondrien in Regionen wie dem Nucleus accumbens, welcher am Belohnungssystem beteiligt ist, und ein erhöhte Aktivität von Monoaminoxidasen, welche Dopamin abbauen, beobachtet [160].

Ob die Insulinresistenz bei Diabetes zur Entstehung von Depressionen beiträgt oder ob es sich umgekehrt verhält, ist zum heutigen Zeitpunkt nicht geklärt und bedarf weiterer Forschung, welche zum Verständnis der Erkrankungen beiträgt und neue Therapieansätze ermöglicht. Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen jedoch die Vermutung, dass es einen Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Depressionen gibt.

Außerdem gab es Hinweise darauf, dass die Behandlung von Depressionen bei Diabetikern zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität und damit auch der Hyperglykämie führen kann [144]. So wurde in einer Studie mit Probandinnen mit GDM ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Depressivität, Therapie-Compliance und Kontrolle der Hyperglykämie beobachtet [161]. Die HAPO-

Studie zeigte den engen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und ungünstigen Outcomes in der Schwangerschaft und während der Geburt, daher ist eine gute Compliance und glykämische Kontrolle in der Schwangerschaft absolut essentiell, um Komplikationen bei Mutter und Kind zu reduzieren [34, 39].

Ein erhöhter BMI kann mit einer reduzierten Insulinsensitivität einhergehen und gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM und auch eines Typ-2-DM [1, 3].

Obwohl in dieser Arbeit weder ein signifikanter Effekt einer GDM-Diagnose auf die Depressivität in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum gefunden wurde, noch eine signifikante Korrelation der Plasmaglukosewerte im oGTT mit den PHQ-9-Werten beobachtet wurde, ergab sich eine interessante Beobachtung bezüglich der Rolle des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft.

Bei der Analyse der PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft nach GDM-Diagnose zeigte der BMI vor der Schwangerschaft als einzige Kovariate einen signifikanten Effekt auf die PHQ-9-Werte in der Schwangerschaft ($p=0.017$). Auch bei der multiplen Regressionsanalyse mit PHQ-9, Plasmaglukosewerte im oGTT, BMI vor der Schwangerschaft, relative mütterlicher Gewichtszunahme, mütterlichem Alter und Gestationsalter, war der BMI vor der Schwangerschaft ein signifikanter Prädiktor für die PHQ-9-Werte in der Schwangerschaft ($p=0.025$).

Eine Studie untersuchte 220 schwangere Probandinnen in der 20., 30. und 36. SWW anhand eines strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV und fand dabei heraus, dass der BMI vor der Schwangerschaft einen signifikanten Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer Major Depression hat und die mütterliche Gewichtszunahme diesen Effekt signifikant beeinflusst. Bei Probandinnen mit einer Gewichtszunahme innerhalb und oberhalb der Empfehlungen des Institute of Medicine gab es demnach einen signifikanten Zusammenhang zwischen Übergewicht vor der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für eine Major Depression. Probandinnen mit einer Gewichtszunahme unterhalb der Empfehlungen hatten unabhängig vom BMI vor

der Schwangerschaft erhöhte Odds für eine Major Depression [162]. Bei den Probandinnen der hier vorliegenden Studie lag der Anteil der Probandinnen beim Messzeitpunkt in der Schwangerschaft, die im 2./3. Trimester weniger Gewicht als empfohlen zunahmen, bei 41.2 %, 17.3% lagen innerhalb der Empfehlungen und 39.5% nahmen mehr Gewicht als empfohlen zu. Die empfohlene Gewichtszunahme und die Einhaltung dieser unterschied sich nicht signifikant zwischen Probandinnen mit GDM und NGT. Während der BMI vor der Schwangerschaft bei der Analyse des PHQ nach NGT vs. GDM einen signifikanten Effekt auf die PHQ-9 Werte zeigte, hatte in dieser Arbeit die Kovariate relative mütterliche Gewichtszunahme keinen signifikanten Einfluss auf diesen Zusammenhang.

Auch eine Studie aus 2019 beschrieb eine signifikante Erhöhung des Risikos für Depressionen und Ängstlichkeit in der Schwangerschaft mit steigendem BMI vor der Schwangerschaft und forderte, dass übergewichtige und adipöse Frauen in der Schwangerschaft auf Depressionen und Ängstlichkeit gescreent werden sollen [163]. In einer Metaanalyse aus 2014 wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Übergewicht und Adipositas vor der Schwangerschaft und Depressivität in der Schwangerschaft beschrieben (adipös OR: 1.43, 95%CI: 1.27-1.61, übergewichtig OR: 1.19, 95%CI: 1.09-1.31) [164]. Die Daten der vorliegenden Arbeit sprechen auch dafür, dass ein erhöhter BMI ein Risikofaktor für das Auftreten von depressiver Symptomatik in der Schwangerschaft sein kann. Außerdem ist es bekannt, dass ein hoher BMI ein Risikofaktor für diverse Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft ist. Dazu gehören u.a. Präeklampsie, GDM und Geburtskomplikation wie Schulterdystokie [165, **Error! Hyperlink reference not valid.**].

Während in der hier vor liegenden Arbeit der BMI zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum keinen signifikanten Effekt auf die Depressivität hatte, wurde in der bereits erwähnten Studie aus München beobachtet, dass auch postpartal die depressiven Probandinnen einen höheren BMI, einen höheren Anteil an viszeralem Fett und eine niedrigere Insulinsensitivität hatten als Probandinnen, die keine Depressivität zeigten [167].

Unter Berücksichtigung der Literatur zu BMI und Depressivität und der Daten der hier vorliegenden Studie, kann eine intensive ganzheitliche Betreuung von schwangeren Frauen mit einem hohem BMI vor der Schwangerschaft von großem Wert für Mutter und Kind sein, v.a. bei Frauen mit zusätzlichen Vorerkrankungen oder Schwangerschaftskomplikationen wie GDM. Es gibt weitreichende Hinweise dafür, dass GDM und ein dabei oftmals erhöhter BMI vor der Schwangerschaft als Risikofaktoren für Depressivität angesehen werden sollten. Eine aktuelle Metaanalyse berichtet ein 2.08-fach erhöhtes Risiko antenataler Depressionen bei Probandinnen mit GDM (OR: 2.08, 95% CI 1.42, 3.05) [80] .

Folglich sollten diese von medizinischem Personal als solche identifiziert werden und zu einer verstärkten Aufmerksamkeit für psychische Gesundheit bei diesen Frauen führen. Es ist wichtig, dass das betreuende medizinische Personal die physische Gesundheit der Mutter überwacht v.a. bei Komplikationen wie GDM oder einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie. Die Aufklärung der schwangeren Frau darüber, dass eine Umstellung des Lebensstils mit einer angepassten Ernährung und vermehrter körperlicher Aktivität ihre Gesundheit und die ihres Kindes sehr positiv beeinflussen kann, ist von großer Bedeutung für den Verlauf der Schwangerschaft. Man sollte wiederholt fragen, ob die Frauen Unterstützung bezüglich der Umsetzung der Lebensstiländerung benötigen (Ernährungsberatung, Sportgruppen etc.). Gerade unter diesen oft sehr einschneidenden Maßnahmen, sollte aber auch die mentale Gesundheit der Frauen, die emotionale Unterstützung durch Angehörige und der Umgang mit schwangerschaftsbedingten Beschwerden ständig miterfragt werden. Fragebögen wie der PHQ, welche man auch digital übermitteln kann, könnten für den betreuenden Arzt/Ärztin als Anhalt zur Einschätzung des Wohlbefindens der schwangeren Frau und als Gesprächsgrundlage dienen. Solche Fragebögen eignen sich auch als Verlaufskontrolle in der Schwangerschaft und postpartum. Diese regelmäßigen Gespräche würden eine kurzfristige Intervention oder die Vermittlung an Beratungsstellen ermöglichen.

Die deutschen Leitlinien empfehlen bereits die Anwendung des EPDS als Screeninginstrument für Depressionen bei Frauen mit GDM 6-12 Wochen nach Geburt [1]. Anlässlich der Prävalenzrate von immerhin 10.7% Depressionen bei Probandinnen mit GDM sogar noch ein Jahr postpartum, würden die Daten dieser Studie in jedem Fall die Bedeutung dieses Screenings unterstützen, auch wenn es hier keinen signifikanten Unterschied zu Probandinnen mit NGT gibt.

Wie bereits in der Einleitung erläutert, können sowohl Depressionen als auch Diabetes schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind haben. Hinsichtlich der Tatsache, dass Diabetes und Depressionen einige Risikofaktoren gemeinsam haben, ist es wichtig diese Faktoren gezielt zu erfassen, um zum einen Frauen zu erkennen, bei denen eine Komorbidität der beiden Erkrankungen bereits vorliegt und zum anderen, um bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer oder beider Erkrankungen frühzeitig intervenieren zu können. Besonderes Augenmerk ist dabei zu legen auf das Gesundheitsverhalten (Körpergewicht, Ernährungs- und Sportverhalten) und Faktoren wie chronischen Stress, niedriger sozio-ökonomischer Status und unzureichende familiäre Unterstützung.

Eine sinnvolle Schlussfolgerung aus den Daten der hier vorliegenden Arbeit zum Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes, Insulinsensitivität und Depressivität wäre, schon zu einem frühen Zeitpunkt eine systematische Risikoevaluation durchzuführen. Dies würde sich bereits bei der Familienplanung im niedergelassenen Setting anbieten, gerade weil hier oftmals bereits eine längere Arzt-Patientin-Beziehung und ein besseres Vertrauen besteht. Sollte dies nicht möglich sein, z.B. aufgrund einer unerwarteten Schwangerschaft, sollte dies möglichst beim ersten Arzt-Patientinnen-Kontakt vorgenommen werden. Unabhängig von der Kausalität des Zusammenhangs zwischen (Gestations-)Diabetes, Insulinresistenz und Depressionen, scheinen Maßnahmen zur Verbesserung der Insulinsensitivität, d.h. eine Lebensstilintervention mit Ernährungsanpassung und gesteigerter körperlicher Aktivität, einen positiven Einfluss sowohl auf die Entwicklung eines GDM als auch auf eine depressive Symptomatik zu haben [1, 168]. Es sollte sich bei der Betreuung der

schwangeren Frau, wie bereits oben erläutert, um einen ganzheitlichen Ansatz handeln, der die körperliche Gesundheit und die mentale Gesundheit miteinbezieht.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes, Insulinsensitivität und Depressivität in der Schwangerschaft und ein Jahr postpartum anhand einer Analyse der Daten von Frauen mit normaler Glukosetoleranz und von Frauen, die in der aktuellen oder einer vorangegangenen Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes hatten, untersucht.

Dafür wurden die Daten von 289 Probandinnen der Tübinger PREG-Studie zwischen Mai 2012 und Dezember 2018 ausgewertet. Zur Erfassung der Depressivität wurde der PHQ-Fragebogen verwendet und zur Erfassung der Glukosetoleranz, GDM-Prävalenz und Insulinsensitivität wurden 75g-2h-oGTTs in der 24.-31.+6.SSW bzw. ein Jahr postpartum durchgeführt.

In der Schwangerschaft lag die Prävalenz von GDM bei 28.40%. Die Prävalenz von Depressionen bei Probandinnen mit NGT lag bei 8.20% und bei 8.50% bei Probandinnen mit GDM. Es gab keinen signifikanten Effekt der GDM-Diagnose auf die Depressivität im PHQ-9 (NGT 4.2 ± 3.3 vs. GDM 4.6 ± 3.3).

In der Stichprobe ein Jahr postpartum hatten 43.75% der Probandinnen einen GDM in der vorausgegangenen Schwangerschaft. Bei Probandinnen mit NGT lag die Prävalenz von Depressionen bei 6.94% und bei Probandinnen mit GDM bei 10.70%. Es gab keinen signifikanten Effekt der GDM-Diagnose auf die Depressivität im PHQ (NGT 3.6 ± 3.2 vs. GDM 4.0 ± 3.4). Sowohl in der Schwangerschaft als auch postpartum hatten die Plasmaglukosewerte keinen signifikanten Effekt auf die Depressivität.

In der Schwangerschaft zeigte die Insulinsensitivität einen signifikanten Effekt auf die Depressivität im PHQ. Mit steigender Insulinresistenz zeigte sich eine signifikante Erhöhung der PHQ-9 Werte ($p=0.014$). Zum Messzeitpunkt ein Jahr postpartum gab es keinen signifikanten Zusammenhang.

Bei der Analyse der PHQ-9-Werte zum Messzeitpunkt in der Schwangerschaft nach GDM-Diagnose zeigte der BMI vor der Schwangerschaft einen signifikanten Effekt auf die PHQ-9-Werte in der Schwangerschaft ($p=0.017$). Bei einer Analyse mit PHQ-9-Werten, Plasmaglukosewerten im oGTT, BMI vor der Schwangerschaft, relativer mütterlicher Gewichtszunahme, mütterlichem Alter und Gestationsalter, war der BMI vor der Schwangerschaft ein signifikanter Prädiktor für die PHQ-9-Werte in der Schwangerschaft ($p=0.025$).

Die Daten dieser Arbeit weisen vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur auf einen Zusammenhang von Insulinsensitivität, mütterlichen BMI und Depressionen hin. Es gibt Argumente dafür, dass ein breites Screening für Depressionen, z.B. anhand von Fragebögen, in der Schwangerschaft und postpartum sinnvoll ist, v.a. bei Frauen mit einem erhöhten BMI, GDM oder Risikofaktoren für GDM und Depressionen. Eine frühzeitige Erfassung möglicher Risikofaktoren wäre vorteilhaft, um Risikopersonen zu erkennen und Interventionen einzuleiten. Maßnahmen der Lebensstilintervention können einen positiven Effekt auf die mentale und physische Gesundheit der Mutter auswirken. Eine wichtige Säule in der Betreuung der schwangeren Frauen sollte neben der Überwachung der körperlichen Gesundheit auch die Überwachung der mentalen Gesundheit sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG-AGG). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2018; Available from: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft, S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes 2018.
3. American Diabetes Association, 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2020. **43**(Supplement 1): p. S14-S31.
4. Catalano, P.M., et al., Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1991. **165**(6, Part 1): p. 1667-1672.
5. Worda, C., et al., Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. **191**(6): p. 2120-2124.
6. Friedman, S.H. and P.J. Resnick, Postpartum Depression: An Update. Women's Health, 2009. **5**(3): p. 287-295.
7. Plows, J.F., et al., The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(11): p. 3342.
8. Kautzky-Willer, A., et al., Pronounced Insulin Resistance and Inadequate β -cell Secretion Characterize Lean Gestational Diabetes During and After Pregnancy. Diabetes Care, 1997. **20**(11): p. 1717-1723.
9. Metzger, B.E., et al., Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2007. **30**(Supplement 2): p. S251-S260.
10. Weir, G.C., et al., Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. Diabetes, 2001. **50**(suppl 1): p. S154.
11. Ashcroft, F.M., et al., Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? Cell Metabolism, 2017. **26**(1): p. 17-23.
12. Barbour, L.A., et al., Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. Diabetes Care, 2007. **30**(Supplement 2): p. S112-S119.
13. Catalano, P.M., Trying to understand gestational diabetes. Diabetic Medicine, 2014. **31**(3): p. 273-281.
14. Augustin, R., The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. IUBMB Life, 2010. **62**(5): p. 315-333.
15. Hiden, U., et al., Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. Diabetologia, 2006. **49**(1): p. 123-131.
16. Zhu, Y. and C. Zhang, Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. Current Diabetes Reports, 2016. **16**(1): p. 7.

17. DeSisto, C.L., S.Y. Kim, and A.J. Sharma, Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Preventing Chronic Disease*, 2014. **11**: p. E104.
18. Djelmis, J., et al., Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2016. **135**(3): p. 250-254.
19. Guariguata, L., et al., Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014. **103**(2): p. 176-185.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschaftsrichtlinien“). 2019.
21. Melchior, H., D. Kurch-Bek, and M. Mund, The Prevalence of Gestational Diabetes. *Deutsches Arzteblatt international*, 2017. **114**(24): p. 412-418.
22. Abouzeid, M., et al., A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999–2008. *BMJ Open*, 2014. **4**(11): p. e005394.
23. Ferrara, A., et al., Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia*, 2007. **50**(2): p. 298-306.
24. Huy, C., et al., Prevalence, Trend and Determining Factors of Gestational Diabetes in Germany. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2012. **72**(4): p. 311-315.
25. Lalaria, E., et al., Selective screening for GDM in Italy: application and effectiveness of National Guidelines. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015. **28**(15): p. 1842-1844.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Screening auf Gestationsdiabetes - Abschlussbericht 2009, IQWiG.
27. Ekeroma, A.J., et al., Impact of using the international association of diabetes and pregnancy study groups criteria in South Auckland: prevalence, interventions and outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015. **55**(1): p. 34-41.
28. Levy, A., et al., Family history of diabetes mellitus as an independent risk factor for macrosomia and cesarean delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2010. **23**(2): p. 148-152.
29. Di Cianni, G., et al., Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2003. **62**(2): p. 131-137.
30. Schwartz, N., Z. Nachum, and M.S. Green, The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence—effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015. **213**(3): p. 310-317.
31. TEEDE, H.J., et al., Gestational diabetes: Development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2011. **51**(6): p. 499-504.

32. Torloni, M.R., et al., Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity Reviews*, 2009. **10**(2): p. 194-203.
33. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*, 2010. **33**(3): p. 676-682.
34. The HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 2008. **358**(19): p. 1991-2002.
35. World Health Organization, Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014. **103**(3): p. 341-363.
36. Sermer, M., et al., Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995. **173**(1): p. 146-156.
37. Horvath, K., et al., Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010. **340**: p. c1395.
38. Landon, M.B., et al., A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(14): p. 1339-1348.
39. Crowther, C.A., et al., Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 2005. **352**(24): p. 2477-2486.
40. Roger Lehman, A.T., Michael Brandle Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes Therapeutische Umschau, 2009. **66**.
41. Barakat, R., et al., Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*, 2013. **47**(10): p. 630-636.
42. Retnakaran, R., et al., Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clinical Endocrinology*, 2009. **70**(4): p. 615-622.
43. Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. 2005, The National Academies Press: Washington, DC. p. 1358.
44. American Diabetes Association, 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 2019. **42**(Supplement 1): p. S165-S172.
45. Institute of, M. and I.O.M.P.W.G. National Research Council Committee to Reexamine, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, in Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines, K.M. Rasmussen and A.L. Yaktine, Editors. 2009, National Academies Press (US): Washington (DC).
46. Schaefer-Graf, U.M., et al., A Randomized Trial Evaluating a Predominately Fetal Growth–Based Strategy to Guide Management of

- Gestational Diabetes in Caucasian Women. *Diabetes Care*, 2004. **27**(2): p. 297-302.
47. Kainer, F., et al., Levels of amniotic fluid insulin and profiles of maternal blood glucose in pregnant women with diabetes type-I. *Early Human Development*, 1997. **49**(2): p. 97-105.
 48. Landon, M.B., M.C. Mintz, and S.G. Gabbe, Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1989. **160**(1): p. 115-121.
 49. Kjos, S.L. and U.M. Schaefer-Graf, Modified Therapy for Gestational Diabetes Using High-Risk and Low-Risk Fetal Abdominal Circumference Growth to Select Strict Versus Relaxed Maternal Glycemic Targets. *Diabetes Care*, 2007. **30**(Supplement 2): p. S200-S205.
 50. Balsells, M., et al., Ultrasound-guided compared to conventional treatment in gestational diabetes leads to improved birthweight but more insulin treatment: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2014. **93**(2): p. 144-151.
 51. Balsells, M., et al., Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal*, 2015. **350**: p. h102.
 52. Langer, O., et al., A Comparison of Glyburide and Insulin in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 2000. **343**(16): p. 1134-1138.
 53. Rowan, J.A., et al., Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2008. **358**(19): p. 2003-2015.
 54. Fadl, H.E., et al., Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabetic Medicine*, 2010. **27**(4): p. 436-441.
 55. Shand, A.W., et al., Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998–2002. *Diabetic Medicine*, 2008. **25**(6): p. 708-715.
 56. Getahun, D., M.J. Fassett, and S.J. Jacobsen, Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010. **203**(5): p. 467.e1-467.e6.
 57. Kim, C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. A systematic review, 2002. **25**(10): p. 1862-1868.
 58. Kim, C., D.K. Berger, and S. Chamany, Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus. A systematic review, 2007. **30**(5): p. 1314-1319.
 59. MacNeill, S., et al., Rates and Risk Factors for Recurrence of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 2001. **24**(4): p. 659-662.
 60. Major, C.A., et al., Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1998. **179**(4): p. 1038-1042.

61. Shah, B.R., R. Retnakaran, and G.L. Booth, Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2008. **31**(8): p. 1668-1669.
62. Carr, D.B., et al., Gestational Diabetes Mellitus Increases the Risk of Cardiovascular Disease in Women With a Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2006. **29**(9): p. 2078-2083.
63. Mautner, E. and M. Dorfer, Diabetes mellitus in der Schwangerschaft – eine psychische Belastung? *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*, 2009. **49**(4): p. 244-248.
64. Hay, W.W., Care of the Infant of the Diabetic Mother. *Current Diabetes Reports*, 2012. **12**(1): p. 4-15.
65. Hermansen, M.C., Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 2001. **84**(3): p. F211-F215.
66. Kjos, S.L. and T.A. Buchanan, Gestational Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1999. **341**(23): p. 1749-1756.
67. Hod, M., et al., Antepartum management protocol. Timing and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1998. **21 Suppl 2**: p. B113-7.
68. Jang, H.C., et al., Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity and advanced age in Korean women with GDM. *Diabetes Care*, 1997. **20**(10): p. 1582-8.
69. Balsells, M., et al., Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2012. **28**(3): p. 252-257.
70. Zhao, E., et al., Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2015. **9**(4): p. 274-281.
71. Tin, W., Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2014. **19**(1): p. 27-32.
72. Maayan-Metzger, A., D. Lubin, and J. Kuint, Hypoglycemia Rates in the First Days of Life among Term Infants Born to Diabetic Mothers. *Neonatology*, 2009. **96**(2): p. 80-85.
73. Hillier, T.A., et al., Childhood Obesity and Metabolic Imprinting. The ongoing effects of maternal hyperglycemia, 2007. **30**(9): p. 2287-2292.
74. Kim, S.Y., A.J. Sharma, and W.M. Callaghan, Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 2012. **24**(6): p. 376-381.
75. Nehring, I., et al., Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabetic Medicine*, 2013. **30**(12): p. 1449-1456.
76. Schaefer-Graf, U.M., et al., How Many Sonograms Are Needed to Reliably Predict the Absence of Fetal Overgrowth in Gestational Diabetes Mellitus Pregnancies? *Diabetes Care*, 2011. **34**(1): p. 39-43.
77. Pirkola, J., et al., Risks of Overweight and Abdominal Obesity at Age 16 Years Associated With Prenatal Exposures to Maternal Prepregnancy Overweight and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2010. **33**(5): p. 1115-1121.

78. Gillman, M.W., et al., Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Obesity in the Next Generation. *Diabetes Care*, 2010. **33**(5): p. 964-968.
79. Ross, G.P., et al., Relationship between depression and diabetes in pregnancy: A systematic review. *World journal of diabetes*, 2016. **7**(19): p. 554-571.
80. Wilson, C.A., et al., Is there an increased risk of perinatal mental disorder in women with gestational diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 2019. **37**(4): p. 602-622.
81. Azami, M., et al., The association between gestational diabetes and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019. **149**: p. 147-155.
82. Arafa, A. and J.-Y. Dong, Gestational diabetes and risk of postpartum depressive symptoms: A meta-analysis of cohort studies. *Journal of Affective Disorders*, 2019. **253**: p. 312-316.
83. World Health Organization, The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992, World Health Organization: Geneva.
84. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie, Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2017; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf.
85. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th Edition. 2013: Washington , D.C.
86. O'Hara, M.W. and J.E. McCabe, Postpartum Depression: Current Status and Future Directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2013. **9**(1): p. 379-407.
87. Stewart, D.E. and S. Vigod, Postpartum Depression. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(22): p. 2177-2186.
88. Meltzer-Brody, S., New insights into perinatal depression: pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2011. **13**(1): p. 89-100.
89. Howard, L.M., et al., Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *The Lancet*, 2014. **384**(9956): p. 1775-1788.
90. Gavin, N.I., et al., Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*, 2005. **106**(5 Pt 1): p. 1071-83.
91. Parsons, C.E., et al., Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries. *British Medical Bulletin*, 2011. **101**(1): p. 57-79.
92. Hübner-Liebermann, B., H. Hausner, and M. Wittmann, Peripartale Depressionen erkennen und behandeln. *Dtsch Arztebl International*, 2012. **109**(24): p. 419-424.
93. Lancaster, C.A., et al., Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2010. **202**(1): p. 5-14.
94. Beck, C.T., Predictors of Postpartum Depression: An Update. *Nursing Research*, 2001. **50**(5): p. 275-285.

95. Abdollahi, F., et al., Predictors and incidence of post-partum depression: A longitudinal cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014. **40**(12): p. 2191-2200.
96. Reck, C., et al., Maternity blues as a predictor of DSM-IV depression and anxiety disorders in the first three months postpartum. *Journal of Affective Disorders*, 2009. **113**(1): p. 77-87.
97. Cox, J.L., J.M. Holden, and R. Sagovsky, Detection of Postnatal Depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*, 1987. **150**(6): p. 782-786.
98. Gibson, J., et al., A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009. **119**(5): p. 350-364.
99. National Institute for Health and Care Excellence, Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance 2014.
100. National Collaborating Centre for Mental Health, Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. . 2014.
101. Spitzer, R.L., K. Kroenke, and J.B. Williams, Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. Jama*, 1999. **282**(18): p. 1737-44.
102. Spitzer, R.L., et al., Validity and utility of the PRIME-MD Patient Health Questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patients: The PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics-Gynecology Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000. **183**(3): p. 759-769.
103. American Psychiatric Association, Depressive disorders, in *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2013: Washinton, DC.
104. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Order. 2010.
105. Marcus, S.M. and J.E. Heringhausen, Depression in Childbearing Women: When Depression Complicates Pregnancy. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 2009. **36**(1): p. 151-165.
106. Dennis, C.L. and E.D. Hodnett, Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(4).
107. Spinelli, M.G. and J. Endicott, Controlled Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapy Versus Parenting Education Program for Depressed Pregnant Women. *American Journal of Psychiatry*, 2003. **160**(3): p. 555-562.
108. Dennis, C.L. and T. Dowswell, Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(2).
109. Clatworthy, J., The effectiveness of antenatal interventions to prevent postnatal depression in high-risk women. *Journal of Affective Disorders*, 2012. **137**(1): p. 25-34.
110. Nikfar, S., et al., Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis. *Daru*

- : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, 2012. **20**(1): p. 75-75.
111. BC Reproductive Mental Health Program & Perinatal Services BC, Best Practice Guidelines for Mental Health Disorders in the Perinatal Period. 2014, BC Reproductive Mental Health Programm: Vancouver.
 112. Gentile, S., Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. Expert Opinion on Drug Safety, 2014. **13**(2): p. 207-225.
 113. Cohen, L.S., et al., Relapse of Major Depression During Pregnancy in Women Who Maintain or Discontinue Antidepressant Treatment. JAMA, 2006. **295**(5): p. 499-507.
 114. Koren, G. and H. Nordeng, Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012. **207**(3): p. 157-163.
 115. Zuckerman, B., et al., Depressive symptoms during pregnancy: Relationship to poor health behaviors. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1989. **160**(5): p. 1107-1111.
 116. Meltzer-Brody, S., et al., The EPDS-Lifetime: assessment of lifetime prevalence and risk factors for perinatal depression in a large cohort of depressed women. Archives of Women's Mental Health, 2013. **16**(6): p. 465-473.
 117. Yonkers, K.A., et al., The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics and gynecology, 2009. **114**(3): p. 703-713.
 118. Posmontier, B., Functional status outcomes in mothers with and without postpartum depression. Journal of midwifery & women's health, 2008. **53**(4): p. 310-318.
 119. Grote, N.K., et al., A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. Archives of general psychiatry, 2010. **67**(10): p. 1012-1024.
 120. Field, T., Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: A review. Infant Behavior and Development, 2010. **33**(1): p. 1-6.
 121. Sutter-Dallay, A.L., et al., A prospective longitudinal study of the impact of early postnatal vs. chronic maternal depressive symptoms on child development. European Psychiatry, 2011. **26**(8): p. 484-489.
 122. BRAND, S.R. and P.A. BRENNAN, Impact of Antenatal and Postpartum Maternal Mental Illness: How are the Children? Clinical Obstetrics and Gynecology, 2009. **52**(3): p. 441-455.
 123. Joffe, G.M., et al., The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1998. **179**(4): p. 1032-1037.
 124. World Health Organization, Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy 2013. p. 63.
 125. Mat Husin, H., et al., Maternal Weight, Weight Gain, and Metabolism are Associated with Changes in Fetal Heart Rate and Variability. Obesity, 2020. **28**(1): p. 114-121.

126. Wagner, R., et al., A novel insulin sensitivity index particularly suitable to measure insulin sensitivity during gestation. *Acta Diabetologica*, 2016. **53**(6): p. 1037-1044.
127. Kroenke, K., et al., The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 2010. **32**(4): p. 345-359.
128. Löwe, B., et al., Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *General Hospital Psychiatry*, 2008. **30**(3): p. 191-199.
129. Gräfe, K., et al., Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica*, 2004. **50**(4): p. 171-181.
130. B.Löwe, R.L.S., S. Zipfel, W. Herzog Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ D). Komplettversion und Kurzform. Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2002. **2. Auflage**.
131. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B.W. Williams, The PHQ-15: Validity of a New Measure for Evaluating the Severity of Somatic Symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 2002. **64**(2): p. 258-266.
132. Kocalevent, R.-D., A. Hinz, and E. Brähler, Standardization of a screening instrument (PHQ-15) for somatization syndromes in the general population. *BMC psychiatry*, 2013. **13**: p. 91-91.
133. Bundesärztekammer, K.B., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, , Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes 2013.
134. Statistisches Bundesamt (Destatis), Mirkozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.
135. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 1999. **22**(9): p. 1462-1470.
136. Gutch, M., et al., Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2015. **19**(1): p. 160-164.
137. Sidebottom, A.C., et al., Validation of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 for prenatal depression screening. *Arch Womens Ment Health*, 2012. **15**(5): p. 367-74.
138. Nylen, K.J., et al., Validity of somatic symptoms as indicators of depression in pregnancy. *Archives of Women's Mental Health*, 2013. **16**(3): p. 203-210.
139. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 2010.
140. Stewart, D.E., Clinical practice. Depression during pregnancy. *N Engl J Med*, 2011. **365**(17): p. 1605-11.
141. Vaccarino, A.L., et al., Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*, 2008. **110**(3): p. 270-6.
142. Huang, T., et al., Pregnancy Hyperglycaemia and Risk of Prenatal and Postpartum Depressive Symptoms. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2015. **29**(4): p. 281-289.

143. Radloff, L.S., The CES-D Scale:A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1977. **1**(3): p. 385-401.
144. Katon, J.G., et al., Diabetes and depression in pregnancy: is there an association? *J Womens Health (Larchmt)*, 2011. **20**(7): p. 983-9.
145. Kozhimannil, K.B., M.A. Pereira, and B.L. Harlow, Association Between Diabetes and Perinatal Depression Among Low-Income Mothers. *JAMA*, 2009. **301**(8): p. 842-847.
146. Larrabure-Torrealva, G.T., et al., Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus: findings from a universal screening feasibility program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018. **18**(1): p. 303.
147. Craig, L., et al., Women's experiences of a diagnosis of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020. **20**(1): p. 76.
148. Goodman, J.H., Postpartum depression beyond the early postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2004. **33**(4): p. 410-20.
149. Huopio, H., et al., Long-term changes in glucose metabolism after gestational diabetes: a double cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2014. **14**(1): p. 296.
150. Lehmann, R., Troendle, and Brändle, Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes. *Therapeutische Umschau*, 2009. **66**(10): p. 695-706.
151. Gezginç, K., et al., Is Depression Associated With Glucose Tolerance Abnormality in Pregnant Women? A Cross-Sectional Study. *Archives of Psychiatric Nursing*, 2013. **27**(5): p. 219-222.
152. Renn, B.N., L. Feliciano, and D.L. Segal, The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 2011. **31**(8): p. 1239-1246.
153. Moulton, C.D., J.C. Pickup, and K. Ismail, The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015. **3**(6): p. 461-471.
154. Miao, Z., et al., Long-Term Postpartum Outcomes of Insulin Resistance and β -cell Function in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*, 2020. **2020**: p. 7417356.
155. Webb, M.B., et al., The association between depressive symptoms and insulin resistance, inflammation and adiposity in men and women. *PloS one*, 2017. **12**(11): p. e0187448-e0187448.
156. Pearson, S., et al., Depression and Insulin Resistance. Cross-sectional associations in young adults, 2010. **33**(5): p. 1128-1133.
157. Silva, N., E. Atlantis, and K. Ismail, A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr Psychiatry Rep*, 2012. **14**(1): p. 8-14.
158. Lyra E Silva, N.d.M., et al., Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. *Frontiers in psychiatry*, 2019. **10**: p. 57-57.

159. Grillo, C.A., et al., Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res*, 2011. **222**(1): p. 230-5.
160. Kleinridders, A., et al., Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015: p. 201500877.
161. Gemeay, E.M., et al., The association between diabetes and depression. *Saudi Medical Journal*, 2015. **36**(10): p. 1210-1215.
162. Bodnar, L.M., et al., Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and the likelihood of major depressive disorder during pregnancy. *The Journal of clinical psychiatry*, 2009. **70**(9): p. 1290-1296.
163. Holton, S., et al., Pre-pregnancy body mass index and the risk of antenatal depression and anxiety. *Women Birth*, 2019. **32**(6): p. e508-e514.
164. Molyneaux, E., et al., Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, 2014. **123**(4): p. 857-867.
165. Schummers, L., et al., Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstetrics and gynecology*, 2015. **125**(1): p. 133-143.
166. D'Souza, R., et al., Maternal body mass index and pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2019. **1**(4): p. 100041.
167. Ferrari, U., et al., Depressive symptoms, impaired glucose metabolism, high visceral fat, and high systolic blood pressure in a subgroup of women with recent gestational diabetes. *Journal of Psychiatric Research*, 2018. **97**: p. 89-93.
168. Brown, J., et al., Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(5).

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Institut für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. rer. nat. Hubert Preissl durchgeführt.

Die Konzeption der PREG-Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Andreas Fritsche (Medizinische Klinik IV, Universität Tübingen). Die Konzeption der Studie im Rahmen des vorliegenden Projektes erfolgte durch Prof. Dr. Hubert Preissl, Dr. Franziska Schleger und Dr. Louise Fritsche.

Die Messungen im Rahmen des oGTT sowie das Aushändigen des PHQ-Fragebogens wurden durch die Mitarbeiter der Diabetes-Zentrale der Medizinischen Klinik IV am Universitätsklinikum in Tübingen durchgeführt.

Ich habe eigenständig fetale Magnetenzephalographie-Messungen im fMEG-Zentrum durchgeführt.

Die Dateneingabe der PHQ-Fragebögen erfolgte eigenständig durch mich.

Die Auswertung der Fragebögen wurde nach Anleitung durch Dr. Franziska Schleger durch mich durchgeführt.

Die Vervollständigung des Datensatzes durch die Ergebnisse der Messungen erfolgte durch mich mit Anleitung durch Dr. Franziska Schleger und Dr. Louise Fritsche.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. Franziska Schleger durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

27.07.20

8 Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Hubert Preissl bedanken, der mir ermöglicht hat, an diesem spannenden Thema zu arbeiten und als Mitglied der fMEG-Arbeitsgruppe einen Einblick in ein sehr interessantes und vielfältiges Themengebiet zu erhalten. Ich bedanke mich für das Engagement, sehr hilfreiches Feedback und interessante Anregungen während der gesamten Zeit der Betreuung dieser Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Betreuerin Dr. Franziska Schleger bedanken. Du hast mich mit so viel Einsatz sowohl professionell als auch menschlich wunderbar unterstützt und ich habe mich immer in besten Händen gefühlt. Danke für dein ganzes Feedback, deine Hilfe und deine positive und motivierende Ausstrahlung.

Auch Dr. Louise Fritsche möchte ich ganz herzlich für ihre Unterstützung und vor allem für ihre Geduld bei meinen unzähligen Abfragen der PREG-Datenbank danken.

Außerdem möchte ich mich noch bei Ilona Bauer und Julia Moser bedanken. Vielen Dank für eure Unterstützung, vor allem als Franzi im Mutterschutz war.

Ein weiterer Dank gilt dem ganzen fMEG-Team. Ich habe mich immer sehr willkommen gefühlt und bin allen sehr dankbar für das Feedback in den Meetings und vor allem für spannende Einblicke in die vielen anderen Projekte des Teams. Ein besonderer Dank gilt Magdalene Weiss, der Studienhebamme im fMEG-Zentrum, durch die ich sehr gerne zu den fMEG-Messungen gekommen bin und die mir bei jeder kleinen technischen Schwierigkeit an den Messcomputern immer mit einem Lächeln und viel Geduld ausgeholfen hat.

Ein Dank gilt selbstverständlich auch allen Probandinnen, welche an der Studie teilgenommen haben und diese Arbeit durch ihren Einsatz erst ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich einen ganz herzlichen Dank an meine Eltern Diane und Jürgen und meine Schwestern Leonie und Amelie aussprechen. Danke dir, Amelie, für

deine Hilfe beim Umblättern von Hunderten von Fragebögen, was mir die Dateneingabe sehr erleichtert hat. Mama und Papa, ihr habt mich über die ganze Zeit immer wieder motiviert und dafür gesorgt, dass ich mein Ziel nicht aus den Augen verliere. Vor allem in den letzten zwei Monaten in Zeiten von Corona bin ich so dankbar für eure aufmunternden Worte und dir, Leonie, für die hervorragende kulinarische Verpflegung.