

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
Campus-Virchow der Universitätsmedizin zu Berlin

## Dissertation

# Neuropsychologische, psychiatrische und metabolische Konsequenzen des Gestationsdiabetes: eine Verlaufsbeobachtung 5 Jahre post partum

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

Universitätsmedizin Berlin / Klinik für Geburtshilfe

**Tatjana Gräfin von Hardenberg**

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. K.-J. Bühling  
2. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. U. Lehmkuhl  
3. Prof. Dr. med. Dr. K. Diedrich

eingereicht: 17.07.2005

Datum der Promotion: 02.12.2005



# INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	1
Abstract	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Definition des GDM	4
1.2 Pathophysiologie des GDM	5
1.3 Faktoren, die mit der Prävalenz des GDM korrelieren	5
1.4 Diagnostisches Vorgehen	6
1.5 Risikofaktoren für Mutter und Kind	7
1.5.1 Akute Folgen für die Mutter	7
1.5.2 Akute Folgen für das Kind	7
1.5.3 Langzeitfolgen für die Mutter	8
1.5.4 Langzeitfolgen für das Kind	9
1.6 Therapie	9
1.7 Pathophysiologische Folge des GDM	11
1.7.1 Fragestellung	11
1.7.2 Langfristige kognitive Auswirkungen von Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes und dessen mögliche Ursachen	11
1.7.3 Insulin, Advanced Glycosylated Endproducts (AGE) und kognitive Veränderungen	13
1.7.4 Strukturelle Gehirnveränderungen bei post-GDM Patientinnen als mögliche Ursache von kognitiven Defiziten	15
1.7.5 Faktoren, die zu kognitiven Einschränkungen bzw. zerebralen Strukturveränderungen bei Hyperglykämie und IGT beitragen	17
1.7.6 Welche Mechanismen sind verantwortlich für die adrenocorticale Reagibilität auf den Glucosespiegel?	17
1.7.7 Kortisolkonzentration in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel und Stress und dessen Auswirkung auf kognitive Fähigkeiten	19
1.8 Neuropsychologie	20

1.8.1	Geschichte der Neuropsychologie	20
1.8.2	Klinische Neuropsychologie	21
1.8.3	Aussagewerte von Neuropsychologischen Tests	22
2	Patienten, Material und Methoden	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.2	Testablauf	23
2.3	Zusammenstellung des Tests	24
2.3.1	Rey's Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT, nach Rey 1964):	24
2.3.2	Stroop Color Test (Dodrill's Format, Interferenz Test):	25
2.3.3	Trail Making Test (TMT):	26
2.3.4	Missing Digit Test:	27
2.3.5	Randomized Number Generation (RNG):	27
2.4	Zusätzliche Diagnostik bezüglich depressiver Symptome	28
2.4.1	Beck Depression Inventar (BDI)	28
2.4.2	SCL 90 (Symptom-Checkliste 90) [Hessel et al. 2001]	29
2.4.3	Mehrfach-Wahl-Wortschatztest B ( MWTb, verbal IQ):	29
2.5	Erfasste demographische Patientendaten	30
2.6	Bestimmung der Laborparameter	31
2.6.1	Kortisolmessung im Serum:	31
2.6.2	Insulinmessung im Serum	31
2.6.3	OGTT (oraler Glukosetoleranz Test)	31
2.7	Statistik	32
2.7.1	Hardware	32
2.7.2	Software	32
2.7.3	Statistische Tests	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Patientendaten	34
3.2	Bildung	35

3.3	BMI	36
3.4	Aktuelles Alter und Zeit seit Entbindung	36
3.5	Gewicht	37
3.6	Blutuntersuchungen	37
3.6.1	Glukose	37
3.6.2	Insulin	40
3.6.3	Kortisol (Normalwert: 3-20 µg/dl)	43
3.7	Auswertung der neuropsychologischen und psychiatrischen Tests	46
3.7.1	Vergleich der Gruppen GDM/Gesund	46
3.7.2	Vergleich der Gruppen IGT/NGT	49
3.7.3	Vergleich der neuropsychologischen/psychiatrischen Tests bei hoher/normaler Kortisolkonzentration	52
4	Diskussion	55
4.1	Einführung und Fragestellung	55
4.2	Alter, BMI, Gewichtszunahme	56
4.3	Laborchemische Ergebnisse	57
4.3.1	Glukosetoleranz	57
4.3.2	Insulin	58
4.3.3	Kortisol	59
4.4	Neuropsychologische Testergebnisse	60
4.4.1	RAVLT	61
4.4.2	Stroop Color Test	63
4.4.3	TMT B	63
4.4.4	Missing Digit Test	64
4.4.5	RNG	65
4.5	Psychiatrische Testergebnisse	65
4.5.1	Beck-Depression-Inventar	65
4.5.2	Symptom-Checkliste 90 (SCL)	66

4.5.3	Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test/ Verbal IQ	67
4.6	Konsequenzen der neuropsychologischen und psychiatrischen Testergebnisse	67
4.6.1	Bezogen auf den Gestationsdiabetes	67
4.6.2	Bezogen auf psychiatrische und kognitive Störungen bei einer IGT	68
4.7	Neuropsychologie von endokrinen und metabolischen Funktionen	69
	Danksagung	73
	Lebenslauf	74
	Eidesstattliche Erklärung	75
	Literaturquellen	76

## **Zusammenfassung**

Worauf schon die Literatur hinweist, kann mit dieser Studie bestätigt werden: Eine langfristige metabolische Kontrolle stellt einen essentiellen Faktor in der adäquaten Betreuung von GDM Patientinnen dar. Dies wird nicht nur durch eine IGT bei einem Drittel der Probandinnen, sondern auch durch durchschnittlich höhere Insulin- und Kortisolspiegel 5,5 Jahre nach der Erkrankung bestätigt.

Die Objektivierung einer psychiatrischen Beeinträchtigung oder Einschränkung neuropsychologischer Funktionen aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie konnte nicht eindeutig bestätigt werden. In Gedächtnistests sowie im subjektiven psychischen und somatischen Befinden konnten nur tendenzielle Unterschiede gemessen werden. Dies gilt auch in Abhängigkeit von der metabolischen Kontrolle unabhängig eines zu Grunde liegenden Gestationsdiabetes. Auch wenn die Studie keine kognitive Beeinträchtigung nachweisen konnte, sind Störungen durch langfristige metabolische Dysfunktionen nicht auszuschließen. Bei der Durchführung weiterer derartiger Studien sind unbedingt die von uns einbezogenen Stoffwechselfparameter (Kortisol, Insulin und Glukose) mit Einfluss auf die Kognition einzubeziehen.

Ein regelmäßiges Follow-Up der Schwangeren mit Gestationsdiabetes sollte in jedem Fall erfolgen, um einen postpartalen Typ-2-Diabetes mellitus rechtzeitig zu erkennen und therapieren zu können.

## **Abstract**

This study can confirm the importance of long term metabolic control in GDM Patients as the existing literature is already pointing out. It is an essential aspect in the adequate support of patients with gestational diabetes. It is shown not only by an impaired glucose tolerance in one third of GDM Patients but also by insuline and glucagon levels above average 5.5 Years after the concerning pregnancy. The objectification of psychiatric impairment or impairment in neuropsychological functions due to persistent hyperglycaemia could not be proved clearly.

In memory tests as in psychological or somatic findings we could only measure tendencies without significant differences. This counts also for the metabolic control itself without the existence of preceding gestational diabetes. Even though there were no cognitive impairments proven, we could not exclude any disturbances due to long term metabolic dysfunction. With the execution of future studies, metabolic parameter that we used (Insulin, Glucagone, Glucose) should be included as influencing parameter to cognitive functions. A Follow Up in

GDM Patients should be performed regularly in any case, not only to exclude the development of a possible diabetes mellitus.

Schlagwörter:

Gestationsdiabetes, Neuropsychologie, Hyperglykämie, IGT

Keywords:

Gestational diabetes, neuropsychology, hyperglycemia, IGT



## Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGE	Advanced Glycosylated Endproducts
BDI	Beck-Depression-Inventar
CBF	Cerebral Blood Flow (zerebraler Blutfluss)
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
CT	Computertomographie
CVLT	California Verbal Learning Test
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GLUT	Glukose-Transporter
IGT	Impaired Glucose Tolerance (eingeschränkte Glukosetoleranz)
kg	Kilogramm
IQ	Intelligenz-Quotient
MCI	Mild Cognitive Impairment
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µU	Micro Units
max	Maximum
min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MWTb	Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test B
NGT	Normal Glucose Tolerance (normale Glukosetoleranz)
oGTT	Orale Glukose-Toleranztest
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RNG	Randomized Number Generation
SCL	Symptom-Check-Liste
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TMT	Trail Making Test
VEGF	Vessel Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition des GDM

Ein Gestationsdiabetes (GDM) liegt vor, wenn in der Schwangerschaft eine erstmalig aufgetretene Glukosetoleranzstörung diagnostiziert wird. Die Erkrankung ist fast immer auf die Schwangerschaft begrenzt und endet mit der "Geburt der Plazenta". [DDG 1993, Metzger, Coustan 1998]. i, ii

Der GDM ist eine weltweit zunehmende Erkrankung und die häufigste (0,15-15%iii) Stoffwechselerkrankung während der Schwangerschaft [Tamas, Kerenyi 2001].

Die Prävalenz des GDM variiert (1-14%) weltweit sowie unter ethnischen Gruppen und Herkunft. Das Vorkommen ist höher bei schwarzen-, lateinamerikanischen- und asiatischen Frauen als innerhalb der weißen Bevölkerung. Außerdem variieren die Häufigkeitsangaben durch unterschiedliche Testmethoden und diagnostische Kriterien. [ ADA 2003, DDG 2001, Magee et al. 1993] iv. Da quantitativ mangelhaft getestet wird, muss von höheren Inzidenzen ausgegangen werden

Die Diagnose schließt die Möglichkeit der Erstmanifestation eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus ein sowie die Möglichkeit anderer spezifischer Formen des Diabetes mellitus, z.B. bei Kortisonbehandlung oder einer Schilddrüsenüberfunktion während der Schwangerschaft.

Bei Diagnosestellung einer Glukoseintoleranz im ersten Schwangerschaftsdrittel besteht die höhere Wahrscheinlichkeit einer unerkannten, zugrunde liegenden Diabeteserkrankung, die schon vor der Schwangerschaft bestand.

Da die Erkrankung in den meisten Fällen klinisch inapparent bleibt, wird sie in Ländern ohne ein Screening häufig nicht diagnostiziert (bis zu 90%) und kann daher nicht ausreichend behandelt werden [Statistisches Bundesamt für Gesundheit 1999]. v

Die Ursache eines GDM ist eine relativ verlangsamte und in die Länge gezogene postprandiale Insulinsekretion sowie eine gesteigerte Insulinresistenz vor allem in Skelettmuskelzellen [Kuhl 1998]. vi

Eine erhöhte Insulinresistenz bleibt bei Gestationsdiabetikerinnen nach der Geburt bestehen, auch wenn kein Typ-2-Diabetes mellitus in Erscheinung tritt. Dadurch entstehen langfristig vermehrte Episoden mit Hyperglykämie und Hyperinsulinämie. [Xiong et al. 1999].[vii](#)

## **1.2 Pathophysiologie des GDM**

Durch einen gesteigerten Energiebedarf des wachsenden Feten während der Schwangerschaft kommt es zu einer Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels, der normalerweise mit einer herabgesetzten Insulinsensitivität einhergeht. Dies führt zu einer Insulinresistenz, die sich üblicherweise bei Gesunden nach der Entbindung wieder normalisiert. Die hohe Schwangerschaftskonzentration von einigen Hormonen in der späteren Schwangerschaft (Östrogen, Progesteron, Kortisol, Prolaktin und humanes Plazentalaktogen) trägt zur verminderten peripheren Insulinwirkung bei. Ein GDM manifestiert sich, wenn die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen nicht ausreicht, um diese hormonell induzierte Insulinresistenz zu kompensieren. Bei GDM -Patienten wurden weiterhin Defekte der Insulinkaskade sowie eine verminderte Insulinsekretion während der späteren Schwangerschaft festgestellt. [Kumakura et al. 1998, Tomazic et al. 2002]. [viii](#), [ix](#).

## **1.3 Faktoren, die mit der Prävalenz des GDM korrelieren**

Es gibt einige Faktoren, die zu einer erhöhten Inzidenz des GDM beitragen. Übergewicht, Glukoseintoleranz und ethnische Zugehörigkeit scheinen hier die stärksten Faktoren zu sein.

Es ist davon auszugehen, dass die metabolische Kontrolle bei positiver Familienanamnese, Adipositas, Hypertonie und zuvor bestehendem Diabetes mellitus sowieso schon eingeschränkt ist und sich damit in der Schwangerschaft in stärkerem Maße verschlechtert.

Im Folgenden sind nochmals die mit GDM assoziierten Faktoren aufgeführt:

- Maternale Hypertomie [Tamas, Kerenyi 2001],
- Adipositas,
- Nikotinabusus,
- zuvor bestehender Diabetes,

- positive Familienanamnese,
- erhöhtes Konzeptionsalter (>25 Jahre),
- in der ersten Schwangerschaftshälfte bestehende Glukosurie,
- ungesunde Lebensführung mit hoher Kalorienzufuhr und wenig körperlicher Bewegung [Péres-Jiménez et al. 2001]x,
- ethnische Zugehörigkeit und Ausbildung [Ramachandran et al. 2001, Kerenyi et al. 2000] xi, xii,
- starke Gewichtszunahme während der Schwangerschaft [Cianni et al. 2003]xiii.

## 1.4 Diagnostisches Vorgehen

Zur Diagnosestellung des GDM besteht noch keine international einheitliche Richtlinie [Bühling et al. 2003].xiv

Mögliche Methoden sind der orale Glukosetoleranztest (oGTT) zwischen der 24. und 28. SSW oder ein 50 g Glukose-Screeningtest. In Deutschland ist in den Mutterschaftsrichtlinien der Glukosetoleranztest als Screeningverfahren nicht enthalten. Die Testung sollte allerdings vom Arzt empfohlen werden, um die Risiken für Mutter und Kind zu begrenzen.

Nach den Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2001 liegt ein Gestationsdiabetes vor, wenn mindestens zwei der Grenzwerte erreicht oder überschritten sind. Eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) während der Schwangerschaft liegt vor, wenn einer der Werte überschritten wird.

**Tabelle 1:** oGTT Grenzwerte (DDG 2001) und nach Carpenter und Coustan (1989)xv

Messzeitpunkt	Kapillares Vollblut (mg/dl)
Nüchternwert	≥ 90 / ≥ 5.0 mmol/l
Nach 1 Stunde	≥180 / ≥ 10 mmol/l
Nach 2 Stunden	≥155 / ≥ 8,6 mmol/l

## 1.5 Risikofaktoren für Mutter und Kind

Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes mellitus weist der GDM ein weitaus geringeres Risiko für fetale Folgeschäden auf und hängt weitgehend von der Einhaltung der Therapie sowie von der Früherkennung ab.

Klinisch bedeutsam sind fetale Anpassungsstörungen, die durch eine gute Einstellung minimierbar sind (eventuelles Vorkommen von: fetale Hypoxämie, hyalines Membransyndrom, Makrosomie, Hypoglykämie, Hypokalziämie, Hyperbilirubinämie, Polyzythämie).

### 1.5.1 Akute Folgen für die Mutter

Bei unzureichender Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für maternale Harnwegsinfekte, Hypertonie, Präeklampsie und Eklampsie [Weiss et al. 1999].[xvi](#)

Bei der Geburt besteht eine erhöhte Rate an Sectiones und an vaginal-operativen Entbindungen, die ein erhöhtes perinatales Risiko für die Mutter darstellen [Weiss 1996]. [xvii](#)

### 1.5.2 Akute Folgen für das Kind

Das Risiko fetaler Schäden ist direkt assoziiert mit früher (vor der 34. Gestationswoche) mütterlicher Glukosekontrolle bzw. engmaschiger metabolischer Kontrolle, die unter anderem die Makrosomierate deutlich senken [Shushan et al. 1997, Drexel et al. 1988].[xviii](#), [xix](#)

Das erhöhte maternale Glukoseangebot an den Feten führt zu einer gesteigerten fetalen Insulinproduktion und dadurch wiederum zu einer  $\beta$ -Zell-Hypertrophie/ -plasie. Der Hyperinsulinismus des Feten führt zu einer erhöhten Rate an Makrosomien mit Gefahr der Schulterdystokie, neonatalen Hypoglykämie, Hypokalziämie, Polyglobulie, Hyperbilirubinämie und zum gehäuften Atemnotsyndrom [Weiss 1996].

Die Makrosomie entsteht durch die mütterlichen Hyperglykämiephasen und ein damit erhöhtes Glukoseangebot an den Feten.

Der unbehandelte GDM kann im Extremfall bis zum intrauterinen Fruchttod führen. Man geht in einer Studie von Salzberger et al aus, dass sogar bei 28% der pränatalen Todesfälle ein unerkannter GDM als Ursache betrachtet werden kann [Salzberger, Liban 1975].xx

### 1.5.3 Langzeitfolgen für die Mutter

Die Langzeitfolgen bestehen bei der Mutter vor allem in der nachhaltigen Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, der bei bis zu 30% aller Patientinnen noch nach 11 Jahren zu beobachten ist [Damm 1998, Lauenborg 2004, Damm et al. 1995].xxi, xxii, xxiii Die Inzidenz, später an einem manifesten Diabetes zu erkranken, variiert sogar zwischen 10-50%. Von diesen Frauen erkranken ca. 3 % pro Jahr. [Damm et al. 1995, O'Sullivan 1989]. xxiv

Auch das erneute Auftreten eines GDM in nachfolgenden Schwangerschaften ist mit 30-50% höherer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. [Major 1998]. xxv

Die Ausprägung und das Vorkommen dieser beschriebenen langfristigen Unregelmäßigkeiten des Glukosemetabolismus sind v.a. abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, BMI, Alter und Gewichtszunahme während der Schwangerschaft [Damm et al. 1992, Catalano et al. 1991, Catalano et al. 1986, O'Sullivan 1982, Persson 1991] xxvi, xxvii, xxviii, xxix, xxx

Prognostisch wird auch dem Glukosemetabolismus während und kurz nach der Schwangerschaft ein hoher Stellenwert beigemessen; langfristig höhere IGT- und Diabetes- Prävalenzen lassen sich bei hohem oGTT, Insulinpflichtigkeit [Dornhorst et al. 1992] xxxi, IGT postpartum [Oats 1998]xxxii und niedriger Insulinsekretion bei Diagnosestellung [Botta et al. 1997, Damm 1992] feststellen.

Ein höheres Risiko besteht auch je nach Nationalität und ethnischem Ursprung [Pettitt et al. 1993, Dornhorst et al 1992].

Pathophysiologisch entsteht dieses Phänomen durch eine relativ verminderte Insulinsekretion und Insulinsensitivität [Xiang et al. 1999, Damm et al. 1996]. xxxiii, xxxiv Die gestörte Insulinsekretion hängt mit einer veränderten  $\beta$ -Zell-Sensitivität und einem substantiellen Defekt dieser Zellen zusammen [Bergmann et al. 2002].

xxxv Wie die speziellen Risikofaktoren hat in diesem Zusammenhang auch das Alter einen destruktiven Einfluss auf die  $\beta$ -Zell-Funktion [Basu et al. 2003]. xxxvi

Die langfristigen Konsequenzen eines GDM in Bezug auf weitere metabolische Veränderungen, die Kortisolregulation, psychiatrische Veränderungen und neuropsychologische Veränderungen sind bislang nicht ausreichend untersucht worden.

#### **1.5.4 Langzeitfolgen für das Kind**

In Langzeitbeobachtungen kann dargestellt werden, dass die intrauterine, hyperglykämie-induzierte funktionelle und morphologische Veränderung der fetalen  $\beta$ -Zellen eine nicht genetisch bedingte Disposition zum Diabetes mellitus im späteren Leben darstellt [Freinkel 1980].xxxvii

Es wird kontrovers diskutiert, ob Kinder von Müttern mit unzureichend behandeltem GDM in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter an Übergewicht erkranken. Die Studienlage ist hier nicht eindeutig. [Whitaker et al. 1998, Silverman et al. 1993, Seidman et al. 1998, Pettitt et al. 1993 ].xxxviii, xxxix, xl, xli Die frühe Beeinflussung des Ungeborenen durch metabolische Unregelmäßigkeiten der Mutter scheinen jedoch einen nachhaltigen Einfluss auf neuro-endokrine Funktionen des Kindes zu haben [Plagemann 2004].xlii

### **1.6 Therapie**

Das therapeutische Ziel ist eine Normoglykämie. Bei 2/3 der Patientinnen kann dieses Ziel bereits durch eine diätetische Einstellung erreicht werden [Gunderson 1997, Wang et al.2000] xliii, xliv, bei nur 1/3 der Patientinnen muss zusätzlich Insulin verabreicht werden. Orale Antidiabetika zeigen in Studien zwar ebenfalls gute Erfolge, sollte aber wegen nicht auszuschließender teratogener Nebenwirkungen außerhalb von Studien zur Zeit nicht angewendet werden [Langer 2002, ADA 2001]. xlv, xlvi Eine Insulintherapie sollte vor allem bei einer vorliegenden Makrosomie sowie bei der mehrfachen Überschreitung der oGTT Grenzwerte, durchgeführt werden [Langer 1998]. xlvii

Primär ist also eine Ernährungsberatung und Schulung durch den Arzt indiziert [Thomas-Dobersen 1999, Homko, Reece 2002, Fontaine 2003]. [xlvi](#), [xli](#), [l](#) Diese Schulung sollte auch die positive Auswirkung einer ausreichenden körperlichen Aktivität umfassen [Jovanovic-Peterson et al. 1989]. [li](#)

Während des weiteren Verlaufes der Schwangerschaft besteht die Betreuung in monatlichen Ultraschalluntersuchungen ab der 24. SSW. [DDG 1997, Schäfer, Songster 1997]. [lii](#), [liii](#)

Nach der Geburt ist verstärkt auf die eventuellen Folgeschäden des Kindes zu achten, und es sollte eine Kontrolle der metabolischen Situation sowie der altersgerechten physischen Entwicklung erfolgen. [DDG 2001] Durch diese Vorsichtsmaßnahmen konnte die fetale Mortalität in den letzten 50 Jahren von 30% auf 2-4 % gesenkt werden, dieses ist jedoch immer noch ein drei- bis sechsfach größeres Risiko als das der Normalpopulation [Schäfer-Graf 2003]. [liv](#)

Eine Therapie sollte sofort nach Diagnosestellung begonnen werden, eine Verzögerung bedeutet ein größeres Risiko für die Mutter und das ungeborene Kind, Folgeschäden zu erleiden.

Die Einstellungsziele sind wie folgt zu beachten (DDG 2001):

**Tabelle 2:** Einstellungsziele nach Diagnostizierung eines Gestationsdiabetes

Einstellungsziele (nach DDG2001)	kapilläres Vollblut	
	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	60 - 90	3,3 - 5,0
1 Stunde postprandial	< 140	< 7,8
2 Stunden postprandial	< 120	< 6,7

Es ist nicht immer möglich, den Glukosestoffwechsel zu normalisieren aber jede Art der Verbesserung in diese Richtung bedeutet eine Beeinflussung, bzw. Vermeidung der fetalen Komplikationen, die mit einem Glukoseschwellenwert in Verbindung gebracht werden können [Langer 2002 ]. [lv](#)



## **1.7 Pathophysiologische Folge des GDM**

### **1.7.1 Fragestellung**

Kortisol, Glukose und Insulin können unterschiedliche Auswirkungen auf Kognition und Psyche haben. In Beziehung zu den nachstehenden Betrachtungen versucht die Untersuchung der Probanden, einen eventuellen Zusammenhang darzustellen zwischen langfristiger Hyperglykämie nach einem Gestationsdiabetes und neuropsychologischen Auswirkungen. Weiterhin sind Kortisol und Insulin nicht nur vom Glukosespiegel abhängig, sondern sie beeinflussen auch kognitive Fertigkeiten wie Gedächtnis und Aufmerksamkeit. Gestationsdiabetes, Blutglukose, Kortisol und Insulin werden also mit den neuropsychologischen Testergebnissen in einen Kontext gestellt.

### **1.7.2 Langfristige kognitive Auswirkungen von Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes und dessen mögliche Ursachen**

Von mehreren Studien ausgehend weisen Patientinnen mit Kohlenhydratstoffwechselstörungen unterschiedlicher Genese Veränderungen verschiedener kognitiver Funktionen auf. Biessels et al. beschreiben diesen Vorgang als ein „vorzeitiges/schnelleres Altern des Gehirnes“ [Biessels et al. 2002].[lvi](#)

Die Kognition (lateinisch: Cognitio - Erkennen) ist eine allgemeine Bezeichnung für den Komplex von Wahrnehmungen, Denken, Erkennen, Erinnern u.a., sie kann beim Menschen durch hierfür vorgesehene Tests (Neuropsychologische Tests) objektiviert werden, die im Laufe der Arbeit noch genauer erläutert werden.

Bildgebende Verfahren sowie neuropsychologische Tests können ergänzend den Einfluss von u.a. Glukose auf höhere Denkleistungen erklären.

Zum Beispiel wurden bei chronischer Hyperglykämie und akuten hypoglykämischen- sowie hyperglykämischen Episoden ein verminderter zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow/CBF) gefunden, ohne dass zerebrale strukturelle Veränderungen nachweisbar waren [Duckrow et al. 1987, McLeod et al.1994]. [lvii](#), [lviii](#)

Diese geringere zerebrale Durchblutung wird auf eine erhöhte Plasmaosmolalität und -viskosität bei Hyperglykämie zurückgeführt. Weiterhin besteht bei einer Hy-

perglykämie ein sichtbar höheres Risiko für zerebrale Arteriosklerose [McCall 1992, Gispén und Biessels 2000]. [lix](#)

Dagegen führt allerdings eine kurzfristige Glukoseadministration bei gesunden, jungen Menschen, wie auch bei Älteren mit oder ohne kognitive Defizite, primär zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung [Foster et al. 1998, Korol und Gold 1998], was zunächst gegen eine verminderte Durchblutung spricht. [lx](#), [lxi](#)

Sobald diese metabolische Veränderung jedoch chronifiziert, scheint sie eine entgegengesetzte Wirkung zu zeigen.

Dieses Phänomen ist auf die chronische Hyperinsulinämie sowie Hyperglykämie zurückzuführen, die beim Gestationsdiabetes wie auch beim Diabetes mellitus pathognomonisch vorkommen [Biessels et al 2004, Convit et al. 2003, Gispén und Biessels 2000, Strachan et al. 1997]. [lxii](#)

Ein Beispiel für diese adverse Wirkung ist, dass über 55-jährige mit zugrunde liegender Diabeteserkrankung häufiger an Alzheimer erkranken [Arvanitakis et al 2004]. [lxiii](#)

Dies bestätigen Langzeitstudien (bis zu 11 Jahren), in denen kognitive Veränderungen bei manifestem Typ-2-Diabetes mellitus und bei Patientinnen mit IGT, besonders in den expliziten Gedächtnisleistungen, festgestellt werden. Diese sind abhängig von der Qualität der Blutzuckereinstellung im vorausgehenden Zeitraum. Der Abfall der kognitiven Leistung ist schon innerhalb grenzwertiger Blutzuckerwerte festzustellen, die noch nicht als pathologisch einzustufen sind [Kanaya et al. 2004, Yaffe et al. 2004]. [lxiv](#)

Diese, bei IGT-Patientinnen beobachteten Defizite, werden in den meisten Studien bei den älteren Patientinnen beobachtet, die demnach über einen längeren Zeitraum unter erhöhten Blutglukosespiegeln leiden [Vanhanen et al. 1998, Messier et al. 2003]. [lxv](#), [lxvi](#) Teilweise sind jedoch auch schon bei jüngeren Patientinnen (durchschnittlich 21 Jahre) schlechtere Leistungen, vor allem bei Gedächtnistests, zu beobachten [Awad et al. 2002]. [lxvii](#)

Es existieren zu diesem Zeitpunkt noch keine Grenzwerte der Glukosekonzentrationen oder der Dauer einer persistierenden Hyperglykämie, die eine verminderte zerebrale Durchblutung herbeiführen können.

Es ist jedoch nicht nur die Glukose, die anscheinend Einfluss auf kognitive Fertigkeiten hat. Es wurde festgestellt, dass eine akute Hyperinsulinämie, ohne da-

bei vom Blutglukosewert abhängig zu sein, zu einer Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses bei Alzheimer führt [Craft et al. 1999, 1996]. [lxviii](#)

Daher sei hier die Frage gestellt, ob die kognitiven Veränderungen lediglich dem alternierenden Insulinspiegel oder/und Glukosespiegel zugrunde liegen oder auch anderen metabolischen Veränderungen oder diabetes-spezifischen Komplikationen [Strachan et al 1997, Craft et al 1999].

### **1.7.3 Insulin, Advanced Glycosylated Endproducts (AGE) und kognitive Veränderungen**

Patientinnen mit vorhergehendem GDM bzw. mit einer persistierenden Kohlenhydratstoffwechselstörungen zeigen langfristig bestehende erhöhte Insulinkonzentrationen [Xiong et al.1999, Vanhanen et al. 1997].

Bei erhöhten Insulinkonzentrationen wiederum konnten kognitive Veränderungen festgestellt werden, die auf molekulare und zelluläre Wirkungen auf das Gehirn zurückgeführt werden. Bei Gesunden konnte nachgewiesen werden, dass Insulin einen zerebral protektiven Effekt aufweist, der sich durch bessere Ergebnisse in einigen neuropsychologischen Tests ausdrückt [Kern et al. 2001]. [lxix](#) Bei den Untersuchungen von zerebral vorgeschädigten Patienten zeigt sich allerdings eine entgegengesetzte Wirkung; die Alzheimer Erkrankung zum Beispiel zeigt unter einer Hyperinsulinämie eine objektiv stärkere Ausprägung [Biessels et al. 2004, Craft et al. 1998]. [lxx](#), [lxxi](#) Diese widersprüchlichen Aussagen gilt es durch weiterführende Studien in einen möglichen Konsens zu bringen. Die vorliegende Arbeit kann in Bezug auf diese Diskussion einen Beitrag leisten, da nach einem GDM eine gestörte Glukosetoleranz erwartet wird und diese mit einer Hyperinsulinämie einhergehen sollte. Im Unterschied zu den genannten Vorstudien können zwei konfundierende Faktoren in der vorliegenden Arbeit vermieden werden: Frauen nach einem GDM haben im Gegensatz zur Studie von Kern et al. keine vorübergehende, experimentell erzeugte Hyperinsulinämie, sondern eine persistierende Hyperinsulinämie. Im Gegensatz zu den von Biessels et al. und Craft et al. untersuchten Patienten, haben Frauen mit einem GDM keine relevanten zerebralen Vorschädigungen, wie z.B. eine Alzheimer-Demenz.

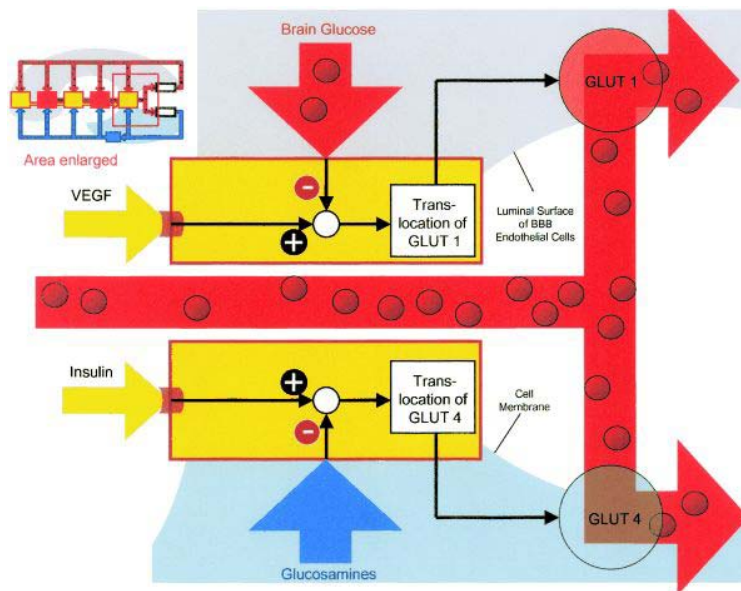
In weiteren Studien über Patienten mit gestörtem Glukosemetabolismus wird eine Verschlechterung der visuellen und verbalen Gedächtnisleistung unter Insulintherapie beobachtet [Elias et al. 1997]. [lxxii](#) Ähnliche Leistungsabfälle finden sich

auch bei älteren Patienten mit lediglich eingeschränktem Glukosemetabolismus [Vanhanen et al.1997].

Jedoch ist diese Meinung nicht einheitlich vertreten, was sich durch verbesserte Gedächtnisleistungen bei Alzheimer Patienten unter Hyperinsulinämie und gewährleisteter Normoglykämie bestätigt [Craft et al 1999]. [lxxiii](#)

Diese unterschiedlichen Feststellungen führen zu der Frage nach der pathophysiologischen Rolle der Hyperinsulinämie bzw. der Insulinwirkung im Gehirn. Insulin und Insulinrezeptoren spielen eine modulatorische Rolle in bestimmten Verhaltensmustern wie Essgewohnheit, Lernen und Gedächtnis [Zhao et al.1996]. [lxxiv](#)  
In ex vivo untersuchten Gehirnen von Ratten inhibiert Insulin dosisabhängig die spontane Aktivitätsrate von Purkinjezellen und von Pyramidalzellen des Hippocampus [Palovcik et al. 1984]. [lxxv](#)

Die in der Vergangenheit angenommene Feststellung, dass das Gehirn ein insulinunabhängiges Organ sei, wird durch die Existenz von Insulin sensitiven Glukosetransportern (GLUT 4) im Hippocampus, Hypothalamus und limbischen System widerlegt [Baskin et al. 1987], welche außerdem für den insulinabhängigen Glukosetransport in Muskel- und Fettzellen verantwortlich sind. [lxxvi](#) Durch diese kann die direkte metabolische Beeinflussung des Gehirns durch die alleinige Veränderung von Insulin, wie sie häufig langfristig nach Entwicklung des Gestationsdiabetes vorkommt, erfolgen. Glukose hingegen tritt Insulinunabhängig über den GLUT 1 Rezeptor mit Hilfe von VEGF (Vessel Endothelial Growth Factor) über die Blut-Hirn-Schranke [Dantz et al 2002].[lxxvii](#)



**Abbildung 1:** Cerebraler GLUT 1-(Glukose) und GLUT 4- (Insulin) Rezeptor (VEGF: Vessel endothelial growth Factor, BBB: Blood Brain Barrier) [Peters 2002][lxxviii](#)

Eine länger anhaltende erhöhte Blutglukosekonzentration korreliert mit der Konzentration an so genannten „Advanced Glycosylated Endproducts“ (AGE), die durch die reduzierende Eigenschaft von Zuckermolekülen an Proteinen entstehen. Sie werden unter anderem für diabetische Komplikationen wie Arteriosklerose verantwortlich gemacht. Des Weiteren stellen sie einen Faktor für den Alterungsprozess des zentralen Nervensystems (ZNS) dar. Sie kommen ebenfalls vermehrt bei Demenzen und älteren Menschen in ex vivo untersuchten Purkinje Zellen und Amyloidplaques vor [Kimura et al 1996, Li und Dickson 1997]. [lxxix](#), [lxxx](#)

Die Hypothese, dass die langfristige moderate Hyperglykämie bei post-GDM Patientinnen und die dadurch gesteigerte Produktion von AGE's, die Formation von Amyloidplaques fördern können, verlangt weitere Nachforschungen [Kumaria et al. 2000]. [lxxx](#)

#### **1.7.4 Strukturelle Gehirnveränderungen bei post-GDM Patientinnen als mögliche Ursache von kognitiven Defiziten**

Die menschliche Denkleistung kann durch eine gesteigerte zentrale Glukosewirkung negativ beeinflusst werden.

Eine subkortikale Gefäßerkrankung und der Verlust von kortikalen Neuronen unter Hyperglykämie wird als strukturelles Korrelat für diese Beobachtungen dargestellt [Asimakopoulou et al.]. [lxxxii](#)

Nach kurzfristiger und moderater Blutzuckersteigerung bei gesunden Probanden kann eine Leistungssteigerung der höheren Hirnfunktion (Lern- und Gedächtnisprozesse) festgestellt werden [Foster et al. 1998, Korol und Gold 1998].

Die individuellen Unterschiede der Glukosetoleranz stellen hier einen Vorhersagewert der kognitiven Leistung dar. Bei normaler metabolischer Funktion steigt der Blutzuckerwert nach einer Mahlzeit reaktiv für ca. 90 Minuten, bis er innerhalb von 2 Stunden wieder auf einen nahezu normalen Wert zurückfällt. Bei Patienten mit eingeschränkter Glukoseutilisation steigt der Wert höher an und fällt langsamer wieder ab. Dies erklärt längere Zustände unter pathologisch erhöhten Zuckerwerten, unter denen Gestationsdiabetikerinnen nicht nur während der Schwangerschaft leiden, sondern auch zu einem bestimmten Prozentsatz während ihres ganzen Lebens danach [DDG 2001]. Diejenigen mit einer guten Glukosetoleranz und damit kürzeren Episoden mit höheren Blutzuckerwerten verfügen nachweislich über besseres Erinnerungsvermögen als solche, dessen Glukosekonzentration über einen längeren Zeitraum erhöht bleibt. [Gold 1995, Donohoe und Benton 2000]. [lxxxiii](#), [lxxxiv](#)

In experimentellen Studien wird eine eventuell veränderte Transportkapazität der Blut-Hirnschranke bei chronischer oder akuter Hyperglykämie kontrovers diskutiert [Gjedde und Crone 1981, Harik et al. 1988, Welsh und Wecker 1991, Hasselbalch et al. 2001]. [lxxxv](#), [lxxxvi](#), [lxxxvii](#), [lxxxviii](#)

Desweiteren konnte vor allem bei älteren Patienten mit lediglich eingeschränkter Glukosetoleranz eine Hippocampusatrophie mittels MRT beobachtet werden, eine Gehirnstruktur, die unter anderem für Lernen und Gedächtnis verantwortlich ist [Strachan et al. 1997, Stewart und Liolitsa 1999]. [lxxxix](#), [xc](#)

Es besteht also eine Assoziation zwischen peripherer Glukoseutilisation und dem Hippocampusvolumen, auch bei nicht-Diabetikern. Je schlechter die Glukoseutilisation funktioniert, desto geringer ist die Gedächtnisleistung und Hippocampusgröße. Damit hat die Einhaltung eines normalen Glukosewertes eine klare Auswirkung auf Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis. Erstaunlich ist, dass lediglich die Hippocampusregion betroffen ist. Es zeigen sich keinerlei Veränderungen des restlichen Gehirnes [Convit et al. 2003]. [xci](#)

### **1.7.5 Faktoren, die zu kognitiven Einschränkungen bzw. zerebralen Strukturveränderungen bei Hyperglykämie und IGT beitragen**

Einige Faktoren werden bei Glukosetoleranzstörungen für geringere zerebrale Leistungen verantwortlich gemacht, dieser Prozess kann vor allem durch eine gute metabolische Kontrolle beeinflusst werden.

- Makro- und Mikroangiopathie [Mankovsky et al. 1997]. [xcii](#)
- eingeschränkte cerebrale Durchblutung (CBF) [Duckrow et al 1987]
- Metabolisches Syndrom, v.a. Hypertension
- ungenügende metabolische Kontrolle
- Beeinträchtigung der Blut- Hirnschranke
- Erhöhte AGE [Kinura et al. 1996, Li und Dickson 1997]
- Störungen der Calciumhomöostase bei Hyperglykämie als wichtiger Faktor bei Veränderungen der Kognition [Levy, Gavin 1996, Biessels et al. 2002]. [xciii](#), [xciv](#)
- Insulin als möglicher zentraler destruktiver Faktor auf Purkinje Zellen am Hippocampus /Hippocampusatrophie [Palovcik 1984, Baskin et al. 1987, Convit et al. 2003]
- Männliches Geschlecht [Vanhanen 1998]

### **1.7.6 Welche Mechanismen sind verantwortlich für die adre-nocorticale Reagibilität auf den Glucosespiegel?**

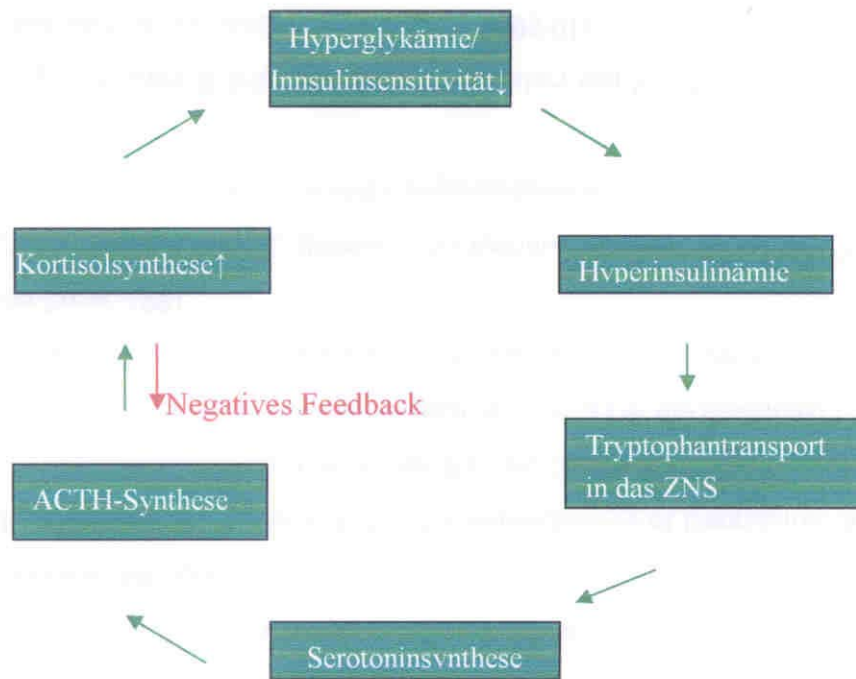
Bei Personen ohne metabolisches Defizit führt eine Glukosebelastung zu einem raschen Insulinstieg.

Insulin führt zu einem gesteigerten Transport von Tryptophan in das zentrale Nervensystem.

Daraus folgt eine vermehrte Synthese von Serotonin, das einen stimulierenden Effekt auf die Hypothalamus (CRH)-Hypophysen (ACTH)-Nebennierenachse (Kortikosteroide) auf hypothalamischem Level aufweist.

Die Nebenniere wird somit durch das vom Hypothalamus synthetisierte CRH (Corticotropin releasing hormone) aktiviert und schüttet vermehrt Kortikosteroidhormone aus [Spinedi, Gaillard 1991]. [xcv](#)

Kortisol reguliert diesen Kreislauf durch ein negatives Feedback auf den Hypothalamus.



**Abbildung 2:** Regelkreislauf des Cortisolmetabolismus

Dieser Mechanismus kann eine vermehrte Stressantwort auf Glukose in Form von einer Kortisolkonzentrationssteigerung auf normalem oder erhöhtem Level erklären. In der folgenden Grafik wird dieser sich selbst kontrollierende Kreislauf zusammengefasst. Eine Hypothalamus-Hypophysen-Achseninsuffizienz durch langfristigen Stress und dadurch verminderte insulininduzierte Kortisolantwort (Burn Out Phänomen) tritt jedoch erst nach einem längeren Zeitraum ein, als dass es für das Patientenklentel von Bedeutung wäre und hat so keinen praktischen Einfluss.



### **1.7.7 Kortisolkonzentration in Abhängigkeit vom Blutzucker- spiegel und Stress und dessen Auswirkung auf kognitive Fähigkeiten**

In vorhandenen Studien können Kortisolkonzentrationen mit veränderten Denkleistungen in Zusammenhang gebracht werden. Episoden mit Glukoseschwankungen werden als physische Stresssituationen betrachtet und der Kortisolspiegel steigt korrelativ. Ein Stress assoziierter oder durch metabolische Ursachen erhöhter Kortisolwert verringert wiederum Gedächtnis und verschlechtert Lernprozesse [Heffelfinger 1999, Kirschbaum 1989, Kirschbaum 1994, Ockenfels et al. 1998, Seemann et al 1997, Kirschbaum et al. 1996]. [xcvi](#), [xcvii](#), [xcviii](#), [xcix](#), [c](#)

Kortisol allein (bei Gabe von 10 mg oral an 40 Probanden, im Vergleich zu Placebo) hatte abhängig sowie unabhängig von einem induzierten Stressfaktor negative Effekte auf „deklarative“ Gedächtnisfunktionen und Personen mit höherer Kortisolreagibilität zeigten eine verminderte Gedächtnisleistung. Eine Inhibition der Glukokortikoidwirkung führt dementsprechend zu einer signifikanten Verbesserung im Bereich der verbalen Flüssigkeit und des Gedächtnisses für verbale Informationen [Sandeep et al. 2004].[ci](#)

Die Anpassung an physischen- sowie psychologischen Stress beinhaltet die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysenachse. Der Anstieg von CRH- (Corticotropin Releasing Hormone), ACTH- und Kortisolspiegel unterliegt einer homöostatischen und metabolischen Antwort.

Kortisol steigt in Situationen erhöhten metabolischen Stresses (z.B. Hyperglykämie) zur Energiemobilisation an [Munck et al. 1984]. [cii](#)

Wie in bildgebenden Verfahren (PET/Positronen-Emissions-Tomographie) bestätigt werden konnte, verringert die kurzfristige Kortisoladministration bei Gesunden den Transport von Glukose in die zentralen Neuronen und führt damit zur Reduktion der zerebralen bzw. hippocampalen Glukoseaufnahme, sowie dessen Utilisation [Horner et al. 1990, de Leon et al. 1997]. [ciii](#) [civ](#)

Damit lässt sich unter anderem erklären, weshalb vor allem bei älteren Personen, die vermehrt unter IGT leiden, häufiger hippocampale Strukturveränderungen vorkommen [Convit et al.2003].

## **1.8 Neuropsychologie**

### **1.8.1 Geschichte der Neuropsychologie**

Im 19. Jahrhundert konnten umfangreiche klinische Beobachtungen zur Lokalisation und Größenausdehnung von Hirnschäden (z.B. Broca 1861) in der Gehirnforschung durchgeführt werden. Fortschritte in der Physiologie und Psychologie führten zu präziserem Verständnis von höheren geistigen Leistungen (Binet und Henry 1896). Vor der Einführung hochtechnologisierter bildgebender Verfahren (MRT, CT, PET-CT) wurde die neuropsychologische Testung als Komplettierung dieses Verständnisses in großem Maße angewendet [Sturm 2000]. [cv](#)

Im 20. Jahrhundert wurde die neuropsychologische Testung vor allem bei überlebenden Kriegsverwehrten angewendet, die unter einer Beeinträchtigung höherer geistiger Funktionen litten.

Die Institutionalisierung von neuropsychologischen Einheiten und die Entwicklung spezifischer Tests fand vor allem in den USA in Veteran Administration Hospitals in der Nachkriegsperiode statt. Die Hauptgründe für die Entwicklung der bedeutsamen experimentellen und klinischen Neuropsychologie nach dem zweiten Weltkrieg bestanden vor allem in der größeren Bereitschaft zur Interdisziplinarität zwischen Psychologen und Neurologen, besser ausgestatteten Labors und fortschreitender Technik. Seit 1986 wird die Neuropsychologie in den USA als selbstständiges klinisches Fach anerkannt. In Deutschland wie in ganz Europa herrscht vor allem seit den 60er Jahren ein verstärktes Interesse an dem Fach, sichtbar durch eine Zunahme an Kongressen, Professuren, Zeitschriften (Neuropsychologia, 1. Ausgabe 1963, Cortex 1965, Cognitive Neuropsychology 1984 durch Max Coltheart) und einer verstärkten Forschungstätigkeit in diesem Bereich.

Seit Einführung der zerebralen Computertomographie (CT) und vor allem der rapiden Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) liegt die Bedeutung der Neuropsychologie vor allem in der Feststellung und Beschreibung des aktuellen kognitiven und affektiven Zustandes und der Objektivierung von Funktionsbeeinträchtigungen sowie sich daraus ergebenden sozialen und beruflichen Konsequenzen.

Durch den direkten Aufschluss über das Ausmaß und die qualitative Beschaffenheit der mit dem Schaden eventuell verbundenen kognitiven oder affektiven Stö-

rungen, konnte die neuropsychologische Testung nicht durch moderne bildgebende Verfahren ersetzt werden.

### **1.8.2 Klinische Neuropsychologie**

Die klinische Neuropsychologie ist eine angewandte Wissenschaft, die sich mit spezifischen Verhaltensmustern von Gehirnfunktionsstörungen beschäftigt [Lezak 1983] [cvi](#). Ihrem Grundsatz unterliegt, dass jede Gehirnerkrankung mit kognitiven Veränderungen assoziiert ist. So können zum Beispiel psychologische oder mnestiche Defizite als ledigliches Symptom einer zentral neurologischen Grunderkrankung interpretiert werden. Nur normierte Testwerte sind sinnvoll zu verwenden, da verschiedene Tests unterschiedliche Schwierigkeiten besitzen.

Ursprünglich wurden diese speziellen Testverfahren zur Evaluation von kriegsinduzierten Schäden in der Militärmedizin angewandt. Sie bieten die Möglichkeit der genauen und miteinander vergleichbaren Bewertung von Verhaltensveränderungen.

In der klinischen Praxis spielt die Interaktion zwischen Neurologie und Psychologie eine große Rolle, wie z.B. bei denen im Folgenden aufgeführten Erkrankungen/Symptomen:

1. Alzheimer [Llorente et al. 2001, Koss 1994], [cvii](#), [cviii](#)
2. während und nach Schwangerschaft,
3. Demenz [Moretti et al. 2002], [cix](#)
4. Frontalhirnläsion [Andres, van der Linden 2002], [cx](#)
5. cerebrale Hypoperfusion [Arbizu et al.1999], [cxi](#)
6. Depression[Robbins et al. 1996] [cxii](#) und
7. HIV- Infektion [Miller et al. 1991]. [cxiii](#)
8. Mild Cognitive Impairment (MCI)

Diese Erkrankungen können schon in ihrem initialen Stadium und darauffolgend durch Veränderungen der Persönlichkeitsstruktur und/oder Intellektualität mit neuropsychologischen Testungen detektiert werden.

Kriterien des MCI nach Petersen et al (1999) cxiv:

1. subjektiv erlebte Gedächtnisstörungen, bevorzugt fremdanamnestisch bestätigt
2. neuropsychologisch objektivierete und nicht altersgemäße Gedächtnisstörungen
3. normale allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit
4. keine Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
5. keine Demenz

### **1.8.3 Aussagewerte von Neuropsychologischen Tests**

Einzelne zerebrale Strukturen können für spezifische kognitive Einschränkungen verantwortlich gemacht werden. Für die Einspeicherung und Konsolidierung neuer, expliziter Information im Langzeitgedächtnis sind die wichtigsten Strukturen: Hippocampus, anteriorer und medialer Thalamus und basales Vorderhirn, vor allem bei bilateralen Schädigungen.

Die Überprüfung vom Lernzuwachs durch den verbal learning test ist ein sensibler Indikator für anterograde Gedächtnisstörungen.

Durch den Trail making Test (TMT), Stroop und Random Number Generation (RNG) kann die Exekutivfunktion klassisch erfasst werden (kogn. Flexibilität, Umstellungsfähigkeit „switching“, Hemmung von unangemessener Reaktion). Die Exekutivfunktionen (EF) umfassen eine Reihe von kognitiven Fähigkeiten, hierzu gehören Teile des Arbeitsgedächtnisses, die kognitive Flexibilität, eine zielorientierte Strategie zu planen und diese umzusetzen. Diese kognitive Fähigkeit ist die Voraussetzung, in neuartigen Strukturen zurechtzukommen. Das kortikale Netzwerk, welches wesentliche Teile der Exekutivfunktionen ermöglicht, umfasst vor allem präfrontale Hirnareale (Dorsolateraler Prefrontaler Cortex) aber auch Bereiche der prämotorischen Rinde und des parietalen Cortex. Hier sind vor allem die präfrontalen Strukturen wichtig, aufgrund ihres Reichtums an Faserverbindungen in seinen Grenzen und in fast allen Regionen des Gehirns.

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Von April bis September 2002 wurden 34 Patientinnen mit Gestationsdiabetes und 32 Patientinnen ohne GDM, die zwischen 1996 und 2000 in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité Campus Virchow Berlin entbunden wurden, schriftlich zur Teilnahme an dieser Studie aufgefordert. Die Einschlusskriterien waren die Entbindung innerhalb des oben beschriebenen Zeitraumes und Deutsch als Muttersprache, da die Tests für die Muttersprache evaluiert sind. Das Ausschlusskriterium bestand in einer zerebralen Vorerkrankung sowie zentral beeinflussender, medikamentöser Therapie. Für die Teilnahme erhielten die Patientinnen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 60 Euro. Die Finanzierung wurde durch die universitäre Forschungsförderung ermöglicht, und die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt. Die Einverständniserklärung wurde von jeder Patientin vor Durchführung des Testes unterschrieben.

Das Kollektiv besteht nur aus Patientinnen mit Deutsch als Muttersprache aufgrund der eventuellen Beeinträchtigung der Tests.

### **2.2 Testablauf**

Die Probandinnen erschienen zu zwei Terminen in der Klinik:

Beim ersten Termin wurden die neuropsychologische Testung und eine venöse Blutentnahme für die Messung der Insulin- und Kortisolkonzentration durchgeführt (30ml).

Der zweite Termin fand ca. eine Woche später statt. An diesem wurde der OGTT durchgeführt. So konnte verhindert werden, den Test im nüchternen Zustand der Patientinnen durchzuführen.

Zwischen den beiden Terminen sollten die Frauen drei Speichelproben (um 8, 16 und 22 Uhr) mittels Salivetten entnehmen und diese beim zweiten Termin mitbringen. Dies sind Wattestäbchen, die jeweils für 30 Sekunden im Mund gehalten werden, bis sie sich mit genügend Speichel vollgesogen haben.

Der Speichel beinhaltet freies, aktives Kortisol, dessen Konzentration unabhängig vom Speichelfluss ist. Der Kortisolspiegel im Speichel korreliert mit dem vorhandenen Anteil im Vollblut.

Ein Vorteil dieser Diagnostik liegt darin, dass die Speichelproben unter allen Umständen entnommen werden können, ohne dadurch auf den Tagesablauf beeinflussend zu wirken und so womöglich Stress auszulösen [Björntorp et al. 1999]. [cxv](#)

Diese werden zur Messung der Kortisolkonzentration und dessen Tagesverlauf verwendet. Sie können bis zu drei Jahre eingefroren aufbewahrt werden.

## **2.3 Zusammenstellung des Tests**

Folgend werden alle Tests erläutert, die bei jeder Patientin durchgeführt wurden. Es wurde eine spezielle Auswahl an Tests getroffen, die möglichst viele Bereiche der kognitiven Leistung abdeckt. Der gesamte Durchgang dauerte ca. 90 Minuten pro Probandin.

Der in dieser Studie angewendete Test besteht aus 6 Untertests, die in ihrer Kombination so ausgewählt wurden, dass sie mit schon durchgeführten Studien verglichen werden können und möglichst viele unterschiedliche kognitive Leistungen abgedeckt werden können.

### **2.3.1 Rey's Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT, nach Rey 1964):**

Eine Wortliste nach Art des „Rey Auditory Verbal Learning Test“ (CVLT) dient der Untersuchung der verbalen Lernfähigkeit.

In zufälliger Reihenfolge werden 15 Begriffe vorgelesen (Liste A). Die Lernkurve wird über fünf Durchgänge bestimmt. Durch Einfügen einer Störliste B kann die retroaktive Interferenz beim freien Abruf der Begriffe abgeschätzt werden. Die retroaktive Interferenz bedeutet eine Interaktion unterschiedlicher Lerninhalte: Die Wörter der Wortliste A sind schwerer abzurufen, wenn eine zweite Wortliste dazu gelernt wurde. Die retroaktive Interferenz ist weniger eine spezifische Gedächtnisfunktion als eine Aufmerksamkeitsleistung [Lezak 1983].

Nach jedem Vorlesen sollen möglichst viele Wörter direkt wiederholt werden, wobei die Reihenfolge der Wortwiedergabe keine Rolle spielt (Lauf 1-5).

Im Anschluss wird eine zweite Wortliste (Liste B), aus anderen Wörtern bestehend, einmal vorgelesen (Lauf 6). Diese soll von der Probandin sofort wiederholt werden. Direkt nach der Wiederholung der Liste B soll Liste A, ohne sie den Probandinnen noch einmal vorzulesen, repetiert werden (Lauf 7).

Nach 30 Minuten, in denen die weiteren Tests durchgeführt werden, wird die Probandin dazu aufgefordert, Liste A einmal zu wiederholen. Sie wird vorher nicht noch einmal vorgelesen (Lauf 8).

Im Anschluss daran werden 50 Wörter vorgelesen, von denen 15 Wörter in der Liste A, 15 Wörter aus Liste B und 20 Wörter aus keiner der beiden vorgelesenen Listen vorkommen. Hier sollen die Wörter als bekannt oder unbekannt kategorisiert werden (Lauf 9).

In den Läufen 1-7 werden das explizite Kurzzeitgedächtnis und der Lernzuwachs getestet. In Lauf 8 wird die aktive Wiedergabe (freie Reproduktion) getestet, welche eine Funktion des Langzeitgedächtnisses ist.

Im Lauf 9 wird vor allem die Rekognitionsleistung getestet (Reproduktion mit Abrufhilfe). Damit werden die unterschiedlichen deklarativen (syn. bewusst, explicit) Formen der Behaltensleistung des semantischen Gedächtnisses geprüft (entspricht dem Gedächtnis für geprüfte Fakten).

Dieser Test zeigt gute Ergebnisse in der Reproduzierbarkeit und wird durch seine einfache Handhabung gerne in der klinischen Routine angewendet [Delaney et al. 1992]. [cxvi](#)

### **2.3.2 Stroop Color Test (Dodrill's Format, Interferenz Test):**

Seit 1935 besteht dieser Test in verschiedenen Ausführungen. Er wurde von dem Medizinstudenten J.R. Stroop erfunden und ist einer der am weitesten verbreiteten Tests in der kognitiven Psychologie. Er entspricht der Testung kognitiver Flexibilität bzw. der Fähigkeit, die gewohnte Art zu Lesen gegenüber einer ungewohnten zu unterdrücken.

Der Test ist effektiv in der Unterscheidung zwischen gesunden- und zerebral beeinträchtigten Patienten [Spreen und Strauss 1998]. [cxvii](#)

Der Test besteht aus 176 Wörtern, bestehend aus den in Großbuchstaben gedruckten Worten „ROT“, „BLAU“, „GELB“ und „GRÜN“, die in 16 Reihen mit jeweils 11 Wörtern aufgelistet sind. Die Wörter sind in unterschiedlichen Farben gedruckt. Die jeweilige Druckfarbe (rot, blau, gelb, grün) des Wortes wird per randomisiertem Verfahren bestimmt und entspricht nicht der Wortbedeutung (das Wort *ROT* gedruckt mit grüner Tinte).

Im ersten Durchgang des Testes sollen die gedruckten Wörter vorgelesen werden. Im zweiten Durchgang soll die jeweilige Farbe des Wortes genannt werden. Die Probandin soll in beiden Durchgängen innerhalb von 60 Sekunden so viele Wörter wie möglich nennen.

Der Testwert entspricht der Anzahl der gelesenen Wörter innerhalb der vorgegebenen Zeit. Berücksichtigt sind Fehler und repetierte Worte.

Die Darstellung dieser Aufgabe repräsentiert somit zwei unterschiedliche Stimuli, der eine ist die Darstellung der Farbe selbst und der andere ist die Assoziation von Farbe und Bedeutung des Wortes. Diese beiden Stimuli hemmen sich gegenseitig, dieses Phänomen drückt sich in der langsameren Ausführung im zweiten Durchgang aus.

### **2.3.3 Trail Making Test (TMT):**

Die visomotorische Koordination und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie die kognitive Flexibilität, zwischen Zahlen und Buchstaben zu wechseln, wurden mit dem TMT „Teil B“ überprüft [Spreen und Strauss, 1991]. Dabei handelt es sich um einen visuomotorischen Test, welcher sowohl ein visuelles Absuchen des Papiers nach dem jeweils nächsten Zielreiz, aber auch eine motorische Geschicklichkeit beim Zeichnen einer ungewohnten Figur prüft.

Beim TMT soll die Probandin Zahlen und Buchstaben abwechselnd miteinander in aufsteigender Reihenfolge mit einem Bleistift verbinden (A-1-B-2-C-3...). Die



Zahlen sowie die Buchstaben sind zufällig über das Blatt verteilt. Die Zeit wird gestoppt und der Stift darf nicht vom Papier abgesetzt werden. Das Ergebnis entspricht den Sekunden, die dazu benötigt werden.

Dieser Test wurde an gesunden Probanden auf Reproduzierbarkeit und Validität geprüft und zeigte gute Ergebnisse unter Berücksichtigung des Alters und der Ausbildung [Amodio et al.2002, Giovagnoli et al. 1996].[cxviii](#), [cxix](#)

Fehler während der Durchführung werden gegebenenfalls unmittelbar vom Versuchsleiter korrigiert.

Aufgrund der einfachen Durchführung und hohen Sensitivität bei schon milden zerebralen Schäden wird dieser Test häufig angewendet [Martin et al. 2003]. [cxx](#)

Ein niedrigeres Testresultat spricht für eine bessere kognitive Leistung, das heißt, die Patientin benötigt bei einem niedrigeren Testergebnis weniger Zeit für die Bearbeitung der Aufgabe.

#### **2.3.4 Missing Digit Test:**

Dieser Test untersucht das Arbeitsgedächtnis.

Neun Zahlen zwischen eins bis zehn erscheinen jeweils einmal im Sekundentakt ohne eine Reihenfolge auf dem Computerbildschirm. Die Aufgabe der Probandin liegt darin, zu erkennen, welche Zahl zwischen eins und zehn nicht darunter ist. Diese Aufgabe wird zehnmal wiederholt und jede Zahl wird einmal ausgelassen. Nach jedem Durchgang nennt die Probandin die fehlende Zahl.

#### **2.3.5 Randomized Number Generation (RNG):**

Hierbei wird die kognitive Flexibilität durch Unterdrückung gewohnter Reaktion, bzw. Zählweise und Monitoring über gesprochene Zahlen, bewertet.

Die Probanden sollen 100 Zahlen zwischen eins und zehn in einem vom Computer vorgegebenen Takt (1 Hz, d.h. 1/Sekunde)) hintereinander nennen. Diese von der Probandin generierte Zahlenreihe soll einer zufälligen Reihenfolge unterliegen, möglichst ohne repetitive Muster (nicht wie z.B. 1,2,3...oder 2,2,2...).

Die Bewertung erfolgt nach der Nennung von eventuell generierten Zahlenreihen von mehr als sechs Ziffern, repetitiven Mustern oder gehäuft benutzten Zahlen.

Während der 1Hz Frequenz nehmen in diesem Test bilateral mehrere Hirnareale aktiv an der Zahlengenerierung teil, wie im fMRI (functional MRT) beobachtet werden konnte: Dorsolateraler präfrontaler Kortex, lateraler prämotorischer Kortex, inferiorer und superiorer parietaler Kortex sowie die zerebellaren Hemisphären [Daniels et al. 2003].[cxxi](#)

## **2.4 Zusätzliche Diagnostik bezüglich depressiver Symptome**

Eine depressive Episode führt zum einen zu einer Reduktion kognitiver Fertigkeiten, auf der anderen Seite findet man bei einer Depression häufig eine Störung in hypophysären hormonellen Achsen, so dass eine Diagnostik bezüglich depressiver Symptome ein wichtiger Bestandteil dieser Studie ist. Diese Diagnostik wird durch zwei Selbstbeurteilungsbögen realisiert: Es werden das Beck's Depressions Inventar und der SCL90 verwendet.

### **2.4.1 Beck Depression Inventar (BDI)**

Das Beck-Depressions-Inventar ist ein seit den 60er Jahren national und international weit verbreitetes und in vielen klinischen Zusammenhängen erfolgreich eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Es entstand auf Grund klinischer Beobachtungen depressiver Patienten. [Richter et al 1998]. [cxxii](#)

Affektive Störungen, insbesondere eine klinisch relevante Depression, stellen einen wesentlichen Einflussfaktor für die kognitive Leistungsfähigkeit dar.

Hier werden 20 Fragen gestellt, bei dem in einer graduellen Stufung Antworten vorgegeben sind. Diese Fragen gliedern sich in 2 Bereiche: Die Fragen A-O beziehen sich auf kognitiv-affektive Reaktionsmuster (z.B. traurige Stimmung, Selbstanklage, Pessimismus) und die Fragen P-S auf somatische Symptome (z.B. Schlafstörung, Appetitverlust)[Endler et al. 1999]. [cxxiii](#)

Die Punktzahl der Fragen richtet sich nach der Ausprägung: 0 steht für schwache Ausprägung (wie z.B. „ich weine fast nie“) bis 3 Punkte („ich weine jetzt immer öfter“) für starke Ausprägung des jeweilig erfragten Symptoms. Die Intensitätskalierung geschieht in Form von drei Aussagen zunehmender Schwierigkeit je Symptom. Die Bereiche werden getrennt voneinander addiert und miteinander verglichen.

Es soll die für die letzten 7 Tage am meisten zutreffende Antwort angekreuzt werden.

Nach dem DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition, American Psychiatric Association, 1994) haben Frauen ein Risiko von 10- 25%, in ihrem Leben eine Depression zu entwickeln.

Im Review von Shenal et al. von 2003 wird dargestellt, dass nach heutiger Meinung die psychische Verfassung eine erhebliche Beeinträchtigung auf die kognitive Leistungsfähigkeit bzw. neuropsychologische Testung zeigt. [cxxiv](#)

Einflüsse auf das Leistungsvermögen bei aufmerksamkeitsfordernden Aufgaben werden sowohl bei endogenen als auch nicht-endogenen Depressionsformen beobachtet. So beschreiben MacLeod und Mathews [cxxv](#) eine beeinträchtigte Leistungsfähigkeit bei verschiedenen Gedächtnisstrategien bei depressiven Menschen.

#### **2.4.2 SCL 90 (Symptom-Checkliste 90) [Hessel et al. 2001][cxxvi](#)**

Dies ist ein etabliertes Selbstbeurteilungsinstrument für die Erfassung von psychischer Symptombelastung.

Der Test besteht aus 90 qualitativen Merkmalen, die verschiedene körperliche und psychische Beschwerden beschreiben. Die Probanden sollen auf einer fünfstufigen Skala, die von „überhaupt nicht“ (=0) bis „sehr stark“ (=4) reicht, angeben, wie stark sie in der letzten Woche unter diesen Symptomen gelitten haben. Die Fragen decken folgende Skalen ab: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, phobische Angst, paranoides Denken, Psychotizismus.

#### **2.4.3 Mehrfach-Wahl-Wortschatztest B ( MWTb, verbal IQ):**

Bei diesem Test wird die verbale Intelligenz bewertet.

In einer Auswahl von fünf Wörtern, wovon vier Phantasiewörter sind, soll die Probandin das richtige Wort als solches erkennen und markieren. Die Wortliste besteht aus 37 Zeilen mit jeweils fünf Wörtern. Die Geschwindigkeit wird hierbei nicht bewertet.

### **Beispiel für den MWT B Test:**

Dekristib- Sekristib-Deskriptiv-Kriptiv-Dekris

Die richtig markierten Wörter werden miteinander addiert und aus der Anzahl wird aus einer Normtabelle der verbale IQ festgelegt.

Für z.B. 30 von 37 möglichen Punkten beträgt der IQ 107 Punkte. Bei voller Punktzahl liegt der IQ bei 145 Punkten.

Diese Einschätzung der verbalen Intelligenz ist ähnlich wie die Erhebung des erreichten Schulabschlusses wichtig, um das Ausgangsniveau beider Gruppen bezüglich der Bildung zu erfassen und zu vergleichen. Der Prozentrang im MWTb korreliert gut mit der premorbiden Intelligenz, da der Wortschatz eine relativ robuste Fähigkeit ist, welche abgesehen von einigen neuropsychologischen Syndromen, wie zum Beispiel einem amnestischen Syndrom, lange stabil bleibt [Lehrl et al. 1995].

## **2.5 Erfasste demographische Patientendaten**

Erfragt wurden folgende Parameter, die zum Ausschluss störender Faktoren ("Matching Parameter") führen sollen und zum gezielteren Vergleich dienen:

- Alter
- Medikamenteneinnahme
- Schulbildung: Hauptschulabschluss = 1 Punkt  
Realschulabschluss = 2 Punkte  
Abitur = 3 Punkte
- Beruf
- Parität
- BMI
- Prä- und postgravidem Gewicht (kg), gemessen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge

Die Bildungsanamnese und berufsbezogene Daten sind die Voraussetzung zur Objektivierung der Funktionsbeeinträchtigung.

## **2.6 Bestimmung der Laborparameter**

Die venöse Blutentnahme mit 30 ml Blutröhrchen (Braun) am Unterarm erfolgte nach der Durchführung des neuropsychologischen Tests.

### **2.6.1 Kortisolmessung im Serum:**

Angewendet wurde das Radio-Immunoassay (Coat-A-Count Cortisol, PITKO1-3, 2004)) zur direkten quantitativen Bestimmung des Kortisol (Hydrocortison compound F)

### **2.6.2 Insulinmessung im Serum**

Das Polypeptidhormon wurde mittels Radio-Immunoassay bestimmt (Bio Source INS-IRMA Europe S.A)

### **2.6.3 OGTT (oraler Glukosetoleranz Test)**

Der oGTT wurde ca. eine Woche nach der Durchführung des neuropsychologischen Tests durchgeführt.

Die Patientinnen wurden zwischen 8 und 10 Uhr morgens im nüchternen Zustand einbestellt, d.h. die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme in moderatem Maße war ihnen bis 20 Uhr des Vorabends erlaubt. Der Dreistundenwert wurde nicht berücksichtigt und die Kapillarblutentnahme erfolgte aus der Fingerbeere. Nach der Blutentnahme zur Nüchternblutzuckerbestimmung bekamen die Patientinnen 75 g- Oligosaccharide in 300 ml Flüssigkeit (Dextro O.G-T® , Boehringer Mannheim, 68298 Mannheim). Die Flüssigkeit sollte innerhalb fünf Minuten ausgetrunken werden. Nach 60 Minuten und nach 120 Minuten erfolgte die Blutzuckerbestimmung nach der Hexokinase-Methode.

Die Grenzwerte werden nach der Deutschen Diabetes Gesellschaft Leitlinie von 2001 beurteilt:

## Referenzbereiche bei kapillärer Blutentnahme und Vollblutglukosemessung nach Leitlinien der DDG 2001 (mit Verbesserungen von 2004)\*:

Tabelle 3: Blutglukose Grenzwerte nach DDG 2001

	Nüchtern	oGTT 1'	oGTT 2'
Normale Glukosetoleranz	<100 mg/dl / < 5,5 mmol/l	<200mg/dl / < 11 mmol/l	<140 mg/dl / < 7.8 mmol/l
IGT IFG (Impaired Fasting Glukose)	> 110 mg/dl / > 6,0 mmol/l		>140/ < 200 mg/dl / 7,9-11,0 mmol/l
Diabetes mellitus	>120 mg/dl / > 6,7 mmol/l	>200mg/dl / > 11,1 mmol/l	>200mg/dl / > 11,0 mmol/l

\*diese Werte gelten nur bei der Durchführung mit qualitätskontrollierten Labormethoden

## 2.7 Statistik

### 2.7.1 Hardware

Als Hardware diente der Computer PCG-Z1XMP mit einem Intel Pentium M-Prozessor 1,50 GHz

### 2.7.2 Software

Die Textverarbeitung wurde mit dem Betriebssystem Microsoft Windows XP Professional und Microsoft Office Word 2003 durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS for Windows, Version 11,0 (SPSS GmbH Software, 81669 München, 2001)

### 2.7.3 Statistische Tests

Zur Erhebung der Mittelwerte wurde der Median herangezogen.

Die Häufigkeitsunterschiede (Mediane) ordinaler Werte wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test geprüft. Häufigkeitsunterschiede nominaler (kategorischer) Werte ( incl. Prozentangaben) wurden einzeln mit dem Chi-Quadrat Test

nach Pearson auf Signifikanz geprüft. Eine Signifikanz wurde dabei angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  betrug.

Korrelationen wurden mit dem Pearson Test oder, wenn erforderlich, mit dem Spearman-Rho-Test errechnet.

Die Lernkurvenanalyse wurde durch eine nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten mittels SAS berechnet (parameterfreie Varianzanalyse mit Messwiederholungen nach Brunner).

Die Lernzuwachsrate wurde mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA with repeated measurements) berechnet.

### **3 Ergebnisse**

Zur Beschreibung der Patientinnen wurden zwei Gruppeneinteilungen vorgenommen. Die erste Aufteilung bezieht sich auf die Vorerkrankung GDM/ Gesund (Kontrollgruppe).

Um auch eine separate Beeinflussung des Glukosespiegels auf die neuropsychologische Testung und/oder die Blutwerte vorzunehmen, wurde die zweite Gruppierung in IGT/nicht IGT aufgeteilt. Die Definition IGT wurde anhand der DDG 2001 vorgenommen und besteht in einmaliger Überschreitung des dafür vorgesehenen Wertes ( $> 140$  mg/dl im 2-Stundenwert). Die Definition dient zur Beschreibung des Ausmaßes der Hyperglykämie bzw. des Stadiums der Erkrankung. Weiterhin ist die IGT ein pathologisch einzustufendes Phänomen, da sie mit erhöhter Mortalität und kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht [Balkau et al. 1993, Pyörälä et al 1987]. [cxxxvii](#), [cxxxviii](#)

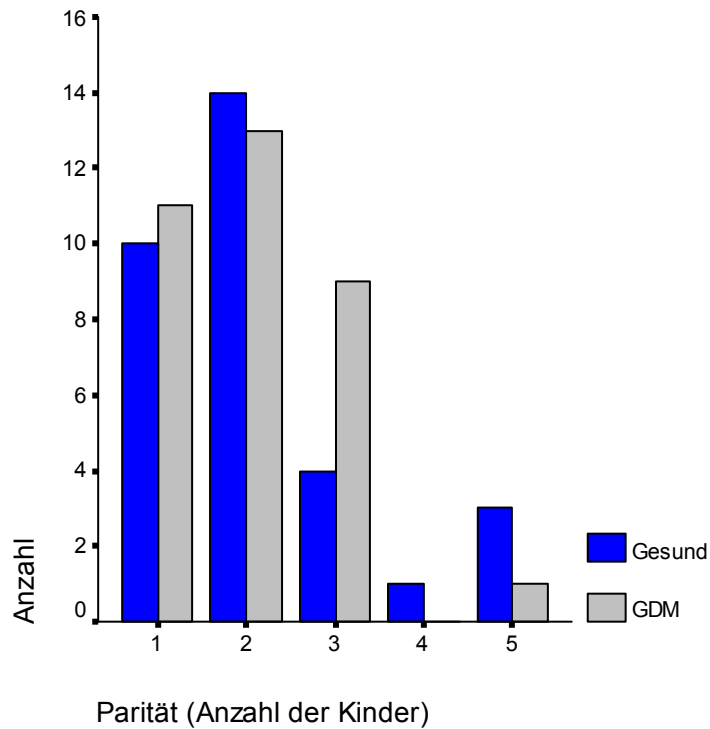
#### **3.1 Patientendaten**

Getestet wurden insgesamt 66 Frauen zwischen April und August 2003. 32 Frauen (48,5%) gehören zur Kontrollgruppe und 34 Frauen (51,5%) gehören zur GDM Gruppe mit einem durchschnittlichen Alter von 33 Jahren in der gesunden Gruppe und 31 Jahren in der GDM Gruppe.

Die Abbildung 4 stellt die Paritätenverteilung beider Gruppen dar, die sich hinsichtlich dieser Variable nicht signifikant voneinander unterscheiden.

In beiden Untersuchungsgruppen zeigten sich unkomplizierte Geburten im Sinne einer kindlichen oder mütterlichen Geburtskomplikation.





**Abbildung 3:** Parität der Kontroll/GDM Gruppe

### 3.2 Bildung

Die Patientengruppen wurden aufgeteilt nach Abitur, Hauptschul- und Realschulabschluss.

**Tabelle 4:** Bildungsverteilung der Gruppen

	Gesund	GDM	Gesamt
Hauptschule	25,0%	11,8%	18,2%
Realschule	34,4%	61,8%	48,5%
Abitur	40,6%	26,5%	33,3%

Die Bildung betreffend liegt ein leichter Unterschied der Gruppen vor, der jedoch keine Signifikanz zeigt ( $p = 0,07$ ). In der Kontrollgruppe hat der größte Anteil von 40,6 % Abitur, 25% haben einen Hauptschulabschluss und 34,4% den Realschulabschluss. In der GDM Gruppe haben zwei Drittel den Realschulabschluss und mit geringeren Anteilen den Hauptschulabschluss (11,8%) und Abitur (26,5%).

### **3.3 BMI**

Der Body Mass Index vor der Schwangerschaft gilt als Parameter zur Bestimmung des Körperfettanteils. Die Mittelwerte von 25,37 kg/m<sup>2</sup> in der gesunden Gruppe und 25,5 kg/m<sup>2</sup> in der Fallgruppe zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0.887$ ).

(Gesund/ GDM Minimum 19/19, Maximum 48/49, Standardabweichung 5, 55/9, 42).

Damit liegt der BMI in beiden Gruppen im oberen Normbereich.

Beim Vergleich der IGT/NGT der Gesamtgruppe liegt dieser unsignifikant ( $p=0,1$ ) größere Unterschied bei 25,2 kg/m<sup>2</sup> (nicht IGT) zu 26,5 kg/m<sup>2</sup> (IGT).

### **3.4 Aktuelles Alter und Zeit seit Entbindung**

Zwischen den Gruppen liegt kein signifikanter Unterschied in der Altersstruktur vor. Bei Entbindung liegt in der Kontrollgruppe ein durchschnittliches Alter von 32,7 (+/-3,8) Jahren mit einem Median von 33 ( 27- 43) vor und in der GDM Gruppe von 30,7 (+/- 3,9) Jahren bei einem Median von 31( 23-39) vor.

Bei der aktuellen Nachuntersuchung im Jahr 2002 liegen diese Zahlen in der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 38,4 (+/-3,7) Jahren, Median: 38 (33-47) und in der GDM Gruppe bei durchschnittlich 36,2 (+/- 4,1) Jahren, Median: 36 (28-43) vor.

Der Zeitraum zwischen der Testung im Rahmen der Studie und der letzten Entbindung in beiden Gruppen sind in der Studie gezielt als ähnlicher Parameter ausgewählt worden und liegen damit in einem ähnlichen Zeitraum. In der GDM Gruppe haben die Entbindungen der betroffenen Schwangerschaft aller Patienten zwischen dem 20.12.1994 und 15.11 1998 stattgefunden, bei der

Kontrollgruppe liegt dieser Zeitraum zwischen dem 13.11.1994 und 19.03.1999.

Der Zeitraum in Jahren entspricht damit in beiden Gruppen 5,6 Jahre seit der letzten stattgefundenen Geburt.

### 3.5 Gewicht

Das aus den Patientendaten erhobene Gewicht vor und nach der letzten Schwangerschaft unterscheidet sich in den Gruppen zwar nicht signifikant voneinander, aber die Mittelwerte sprechen gegen die bisher angenommene Hypothese, dass Gewicht/Gewichtszunahme und GDM- Prävalenz miteinander korrelieren. Die durchschnittliche Zunahme entspricht anhand dieser Werte in der Kontrollgruppe 12,7 Kg und in der GDM Gruppe 14 Kg. Dieser vorliegende Unterscheid ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,2$ ).

**Tabelle 5:** Gewichtsvergleich der Kontroll-/GDM Gruppe

	Mittelwert +/-SD		Median (min-max)	
	Kg vor SS ( $p = 0,2$ )	Kg nach SS ( $p = 0,2$ )	Kg vor SS	Kg nach SS
GDM	71,1 +/-17,3	83,8 +/-15,5	67 (47-133)	81 (61-124)
Gesund	73,3 +/-13,8	87,3+/- 13,8	70 (52-124)	82 (70-133)

### 3.6 Blutuntersuchungen

#### 3.6.1 Glukose

**Tabelle 6:** oGTT Vergleich der GDM/Kontrollgruppe

	Gesund		GDM		p
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	
ogtt nü	93,57 +/-6,776	93 (80-115)	97,75 +/-8,584	97 (79-113)	0,52
ogtt 1'	126,33+/-21,775	122,50 (99-187)	158,88+/-37,920	150 (97-233)	0,00
ogtt 2'	112,37+/-19,590	107,50 (78-174)	132,06 +/-28,459	129 (77 -196)	0,01

Wie hier ersichtlich sind die Blutglukosespiegel im Ein-, sowie im Zweistundenwert in der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen signifikant höher sind als in der Kontrollgruppe.

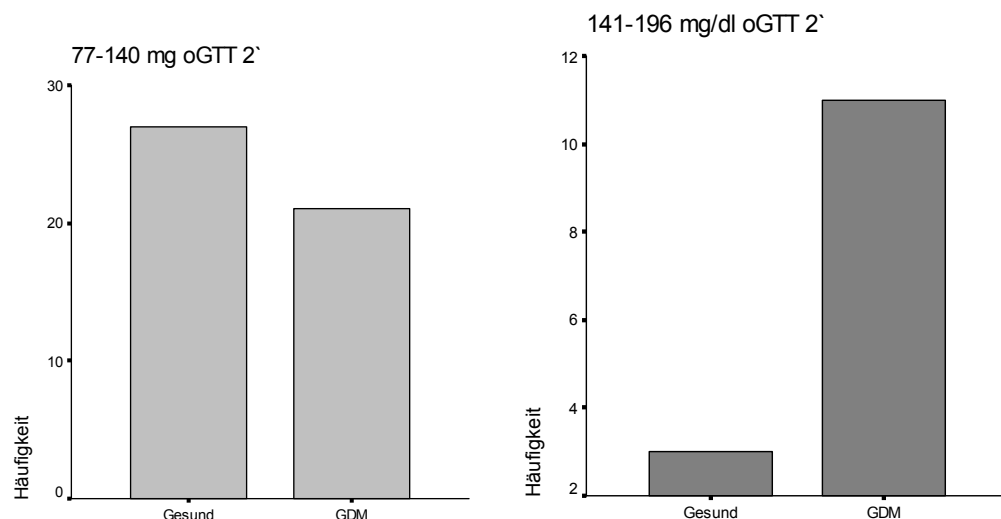
### 3.6.1.1 Gruppierung der Patienten in normale/erhöhte Blutzuckerwerte in Anlehnung an die Grenzwerte der DDG 2001 (in Absolutwerten)

**Tabelle 7:** Normale/erhöhte Blutzuckerwerte in allen ogtt's in der gesunden- und GDM-Gruppe im Vergleich

	Gesund (N=30)	GDM (N=32)	N	p
ogtt nü <100 mg/dl	27	22	49	0,03
ogtt nü >100 mg/dl	3	10	13	
ogtt 1' < 200 mg/dl	30	26	56	0,01
ogtt 1' > 200 mg/dl	0	6	6	
ogtt 2' <140 mg/dl	27	21	48	0,02
ogtt 2' > 140 mg/dl	3	11	14	

Man sieht signifikante quantitative Unterschiede zwischen den Gruppen in jedem der OGTT- Untertests.

Die nächste Abbildung zeigt die unterschiedliche quantitative Verteilung der Blutzuckerwerte am Beispiel des oGTT 2' in der GDM- sowie der Kontrollgruppe.



**Abbildung 4:** Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Blutzuckerwerte im oGTT 2' von gesunden Patientinnen und GDM-Gruppe

Über dem von der DDG festgelegten Grenzwerte der Blutglukosekonzentration liegen im oGTT nüchtern 10% der Kontrollgruppe und 31,3 % der GDM Gruppe, im oGTT 1' 0% der Kontrollgruppe und 18,8% der GDM Gruppe, im oGTT 2' 10% der Kontrollgruppe und 34,4% der GDM Gruppe. Bei dieser Häufigkeitsverteilung findet sich damit in jedem Testergebnis ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 8:** oGTT Ergebnisse oberhalb der Norm in der Kontroll/GDM Gruppe

	Kontroll	GDM	Signifikanz
oGTT nü (>100mg/dl)	10 % (N = 3)	31,3 % (N = 10)	p = 0,04
oGTT 1 (>200 mg/dl)	0 % (N = 0)	18,8 % (N= 6)	p = 0,01
oGTT 2'(>140 mg/dl)	10 % (N = 3)	34,4 % (N= 11)	p= 0,02

In der GDM-Gruppe befinden sich 27% (9/34) , die in mehreren oGTT Werten erhöhte Ergebnisse zeigen; von diesen haben sechs Patientinnen zwei erhöhte Werte und bei weiteren drei Patientinnen finden sich in drei Tests pathologische Ergebnisse. In der Kontrollgruppe befindet sich lediglich eine Patientin, die mehrere erhöhte Werte aufweist.

Insgesamt sind 14 Patientinnen mit einem erhöhten oGTT 2' mit einer IGT zu klassifizieren.

Diese Patientinnen wurden wegen des dringenden Verdachts einer Glukosetoleranzstörung zur Nachuntersuchung einbestellt.

Im oGTT nüchtern konnte beobachtet werden, dass keine Patientin der GDM Gruppe oder der Kontrollgruppe einen Glukosewert von > 120 mg/dl hat und damit über den Grenzwert der Klassifizierung eines manifesten Diabetes mellitus hinausgeht.

Der nach der DDG 2001 festgelegte Wert für die Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus im oGTT 2' von > 200 mg/dl trifft für keine Patientin der Studie zu.

Es ist somit in beiden Gruppen bei keiner Patientin von einem manifesten Diabetes mellitus auszugehen.

Des Weiteren sind die Werte, die über die Grenzwerte hinausgehen, lediglich leicht erhöht (im oGTT nüchtern bis maximal 115 mg/dl), und mit solchen Werten sollte keine Schlussfolgerung für eine Manifestation dieser Erkrankung gezogen werden (DDG 2001).

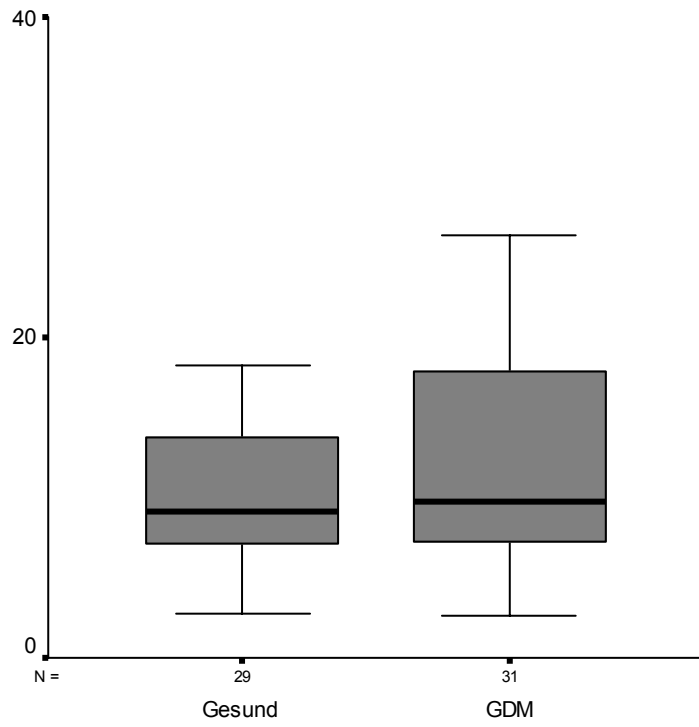
### 3.6.2 Insulin

Es bestehen lediglich tendenzielle Unterschiede der Insulinkonzentrationen in den Gruppen (GDM/Gesund):

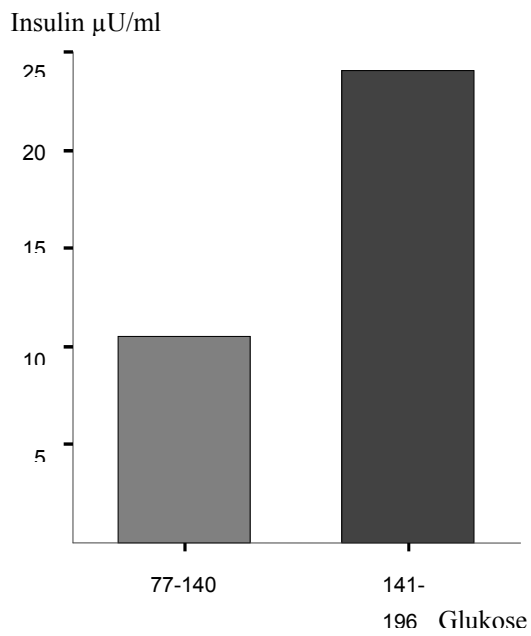
Median (min-max):	GDM: 9, 8 (2, 7- 25, 1)	} p = 0, 4
	Kontroll: 9, 2 (2, 6- 25, 1)	
Mittelwert (+/- SD):	GDM: 16, 2 +/- 23, 35	
	Kontroll: 10, 4 +/- 4, 86	

Die Mittelwerte zeigen einen größeren Unterschied aufgrund der Berücksichtigung eines Ausreißers von 136, 5, der sich jedoch in der Signifikanzberechnung nicht auswirkt.

Der Unterschied in der Insulinkonzentration liegt lediglich bei 6,5% und ist nicht signifikant.



**Abbildung 5:** Insulinkonzentration der GDM und Kontrollgruppe



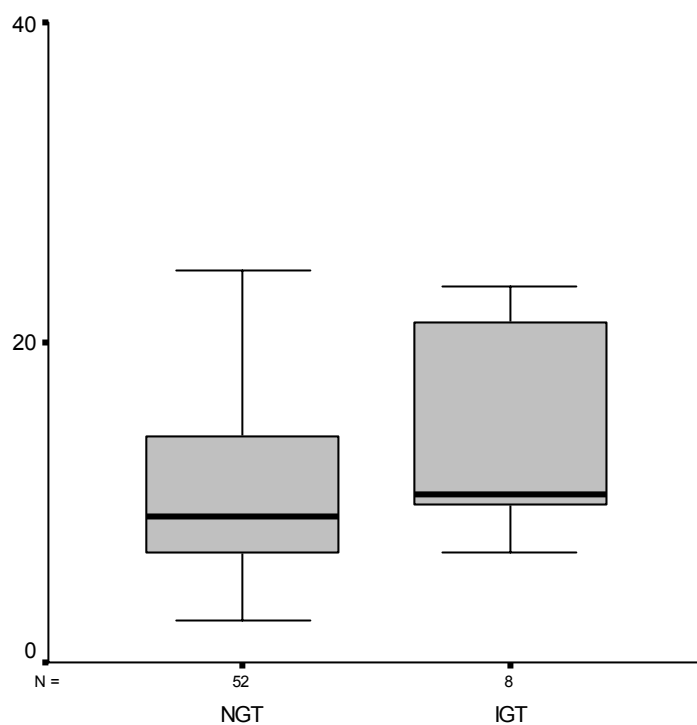
**Abbildung 6:** Insulinkonzentration bei normalen/erhöhten Blutglukosewerten im oGTT2'

**Tabelle 9:** Insulinkonzentrationen bei erhöhten oder normalen Blutglukosespiegeln (NGT)

	N	Median(min-max)	Mittelwert +/- SD	
oGTT nü < 100mg/dl	45	9,9( 4,3-26,4)	11,7 +/- 5,8	0,68
oGTT nü > 100mg/dl	11	8,6 (2,7-136,4)	21,8 +/- 38,5	
oGTT 1' < 200mg/dl	51	9,3 (2,7-26,4)	11,3 +/- 5,8	0,1
oGTT 1' > 200mg/dl	5	10,1 (9,8-136,4)	38 +/- 55,3	
oGTT 2' < 140mg/dl	43	9 (2,7-25,1)	10,5 +/- 5,2	0,01
oGTT 2' > 140mg/dl	13	14 (5,8-136,3)	24,1 +/- 34,4	

Damit ist Insulin bei erhöhtem oGTT nü' um 14,7%, beim erhöhten oGTT1' um 8,6% und beim erhöhten oGTT 2' um 65 % erhöht.

Zwischen den Gruppen mit hohen Blutzuckerkonzentrationen (IGT) im oGTT 2'(> 140 mg/dl) und normalen Werten (NGT) (< 140 mg/dl) besteht ein signifikanter Unterschied der Insulinkonzentration ( $p=0,017$ ). Damit steht ein erhöhter oGTT 2' am stärksten im Zusammenhang mit der Höhe der Insulinkonzentration



**Abbildung 7:** Insulinwerte in der IGT und NGT Gruppe



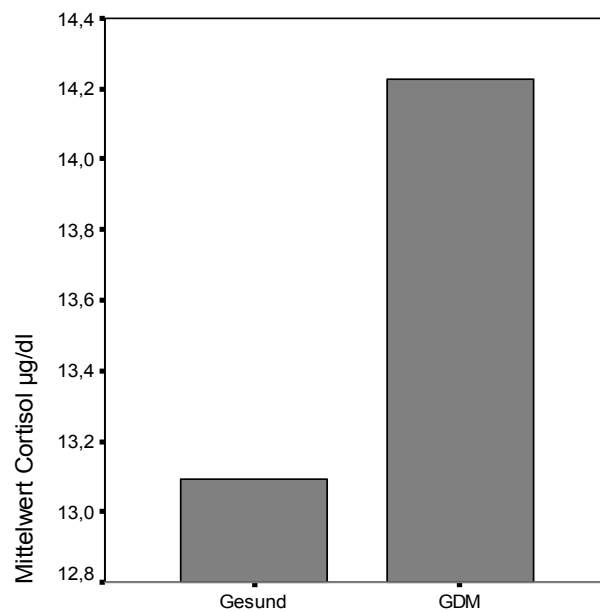
In der IGT Gruppe liegt der mittlere Insulinwert bei 24,1 (+/- 34,4) und in der NGT Gruppe bei 10,5 (+/- 5,22). Der Median liegt in der IGT Gruppe bei 13,9 (5,8-136) und bei 9 (2,6-25,1) in der NGT Gruppe.

Damit zeigt sich ein insgesamt höherer Insulinwert in der Gruppe mit erhöhten Blutglukosewerten. Dieser Unterschied zeigt eine Signifikanz bei einem p-Wert von  $p = 0,017$

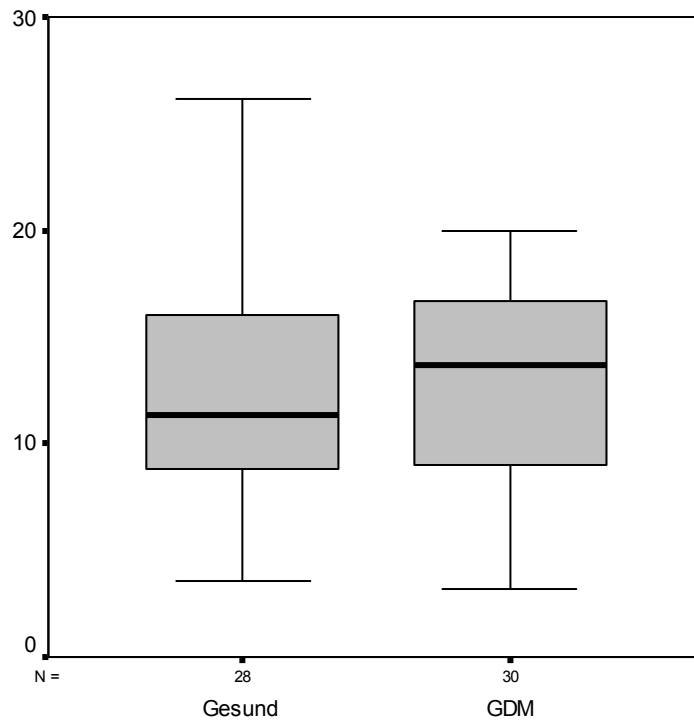
### 3.6.3 Kortisol (Normalwert: 3-20 µg/dl)

Zwischen den Gruppen findet sich kein signifikanter Unterschied in der Kortisolkonzentration.

Es bestehen keine linearen Korrelationen zwischen Kortisolwert und Blutzuckerkonzentration in den oGTT Ergebnissen.



**Abbildung 8:** Kortisolwertevergleich der GDM- und NGT-Gruppe in µg/d



**Abbildung 9:** Vergleich der GDM und Kontrollgruppe in µg/dl

Bei der Betrachtung der Kortisolwerte je nach Blutzuckerwerten können Konzentrationsunterschiede beobachtet werden:

Die Patientinnen mit erhöhten Blutzuckerwerten zeigen höhere Kortisolwerte:

**Tabelle 10:** Kortisolwertevergleich je nach oGTT Ergebnis in µg/dl

	N	Median (min-max) in µg/dl	Mittelwert +/- SD in µg/dl	p
oGTTnü<100mg/dl	44	11,4 (3,2-32,2)	13 +/- 6,5	0,4
oGTTnü>100mg/dl	10	14,5 (4,1-52,2)	16,7 +/- 13,4	
oGTT 1'<200mg/dl	49	12,3 (3,2-32,2)	13,2 +/- 6,3	0,8
oGTT 1'>200mg/dl	5	9,3 (4,1-52,2)	18,1 +/- 19,5	
oGTT 2'<140mg/dl (NGT)	41	11,3 (3,2-32,2)	12,6 +/- 6,1	0,3
oGTT 2'>140mg/dl (IGT)	13	13,8 (4,1-52,2)	17 +/- 12,6	

Prozentual sind die Kortisolwerte im oGTTnü um 27% erhöht, im oGTT 2' um 22,1% erhöht und im oGTT 1'um 32 % erniedrigt.

Im Durchschnitt liegen alle Patientinnen im Normbereich ( 13,7  $\mu\text{g/dl}$  ).

Bei der Aufteilung in zwei Gruppen (  $>20 \mu\text{g/dl}$  und  $< 20 \mu\text{g/dl}$ ) nach der Kortisolkonzentration ergibt sich eine leicht unregelmäßige Verteilung der Gruppen: 2 Probanden aus Gruppe 2 stammen aus der GDM Gruppe und 4 Probandinnen stammen aus der Kontrollgruppe.

Bei Aufteilung der Kortisolwerte in hohe- und normal-Werte (Gruppe1: bis 20  $\mu\text{g/dl}$ , Gruppe 2  $> 20\mu\text{g/dl}$ ) ist die Insulinkonzentration in der Gruppe 2 erhöht.

Gruppe 1 ( N:52) Mittelwert: 13,34 $\mu\text{U/ml}$ +/-18,3 Median:9,5(2,6-136,3)	}	p = 0,059
Gruppe 2 (N: 6) Mittelwert: 16,4 +/-6,7 Median: 16,1 (9,1-24,5)		

## 3.7 Auswertung der neuropsychologischen und psychiatrischen Tests

### 3.7.1 Vergleich der Gruppen GDM/Gesund

Tabelle 11: Quantitativer Ergebnisvergleich der neuropsychologischen Tests GDM/Kontrollgruppe

	Mittelwert +/- SD		Median (min-max)		p
	GDM N=34	Kontroll N = 32	GDM	Kontroll	
<b>Stroop a (Wörter in einer min.)</b>	138,3+/-19	141,8 +/-17	139 (97-176)	143 (91-173)	0,33
<b>Stroop b (Wörter in einer min.)</b>	64,2+/-9	61+/-12	63 (47-82)	63 (28-88)	0,39
<b>TMT B ( Sekunden)</b>	72,3+/-18	73,6+/-25	71,5 (42-110)	70 (30-165)	0,94
<b>Missing Digit (richtig genannte Ziffern)</b>	6,4+/-2	6,2+/-2	6 (3-10)	6 (1-10)	0,72
<b>RAVLT(Wörter)</b>	38,2+/-3,9	37,6+/-5,3	39 (30-47)	39 (23-45)	Statistischer Vergleich, siehe MANOV A mit Messwertwiederholungen
<b>Words 1 (Wörter)</b>	6,6+/-1,7	7,1+/-2	6,5 (3-10)	7 (3-12)	
<b>Words 2(Wörter)</b>	9,9+/-1,6	9,7+/-2,4	10 (6-14)	10 (3-14)	
<b>Words 3(Wörter)</b>	11,7+/-1,8	11,7+/-2,4	12 (8-15)	12 (5-15)	
<b>Words 4(Wörter)</b>	12+/-2,0	12,4+/-2,2	12 (9-15)	13(5-15)	
<b>Words 5(Wörter)</b>	12,7+/-1,9	13,0+/-1,8	13 (9-15)	13 (9-15)	
<b>Words 6 (Liste 2, Wörter)</b>	5,7+/-1,7	5,3+/-1,7	6 (2-9)	5 (3-8)	
<b>Words 7(Wörter)</b>	10,7+/-2,2	11,4+/-2,8	10,5 (7-15)	12 (4-15)	
<b>Words 8 (Liste 1 mach 30 min, Wörter)</b>	11,1+/-2,1	11,2+/-3,0	11 (8-15)	12 (3-15)	0,5
<b>Verbal IQ (Quotient)</b>	112+/-11,3	114,5+/-12,1	112 (92-145)	112 (91-143)	0,31
<b>RNG Index</b>	0,345+/-0,511	0,331+/-0,514	0,336(0,25-0,43)	0,31(0,22-0,46)	0,25
<b>RNG Null score</b>	46,7+/-4,7	45,5+/-4,9	46,5 (37-55)	45 (35-58)	0,33
<b>RNG Coupon</b>	16,9+/-8,0	18,0+/-7,2	14 (0-36)	17 (10-38)	0,41
<b>RNG Cs1</b>	26,8+/-47,0	27,7+/-23,4	12 (0-272)	22 (0-96)	0,22
<b>RNG Cs2</b>	28,2+/-25,4	19,2+/-16,0	24 (0-120)	16 (0-64)	0,14
<b>RNG Cst</b>	46,9+/-28,3	54,2+/-44,6	46 (8-269)	42 (0-108)	0,6
<b>RNG Zeit</b>	1232,3+/-1232,3	1149,7+/-208,2	1166 (479-2414)	1107 (496-1600)	0,18

Alle Tests wurden einzeln miteinander verglichen, die Tests Words 1- Words 5 werden im Zusammenhang interpretiert und mittels einer Lernzuwachskurve dargestellt.

Im Vergleich der Gruppen GDM/Gesund können numerische Unterschiede in den Tests festgestellt werden. Diese weisen jedoch keine Signifikanz auf.

Wie in der Tabelle 10 gezeigt, gab es keine signifikanten Unterschiede in den neuropsychologischen Testvariablen:

Stroop Test: In beiden Versionen (Teil A und B) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen GDM und deren untersuchten Kontrollen.

Die Testergebnisse im TMTB fielen für beide untersuchten Gruppen sehr ähnlich aus, Hinweise für eine Beeinträchtigung im Bereich der visuomotorischen Leistungen zeigten sich somit in diesem Test nicht.

Der Missing Digit Test zeigte keine die beiden Gruppen betreffende Unterschiede.

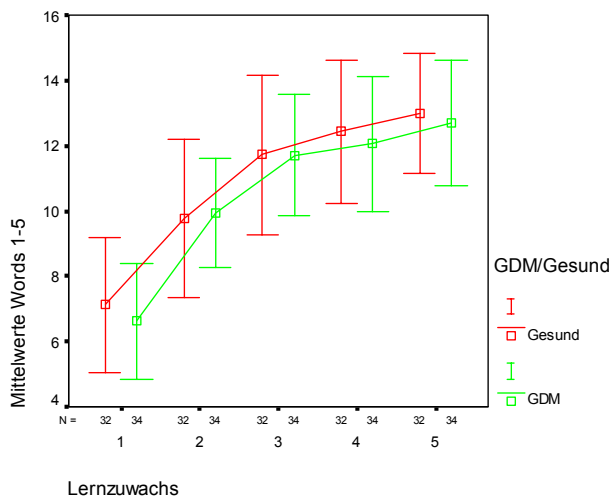
Randomisiertes Generieren von Zahlenreihen: In keinem der Testergebnisse ist ein Unterschied zwischen den Gruppen messbar.

Ergebnisse des Rey's Auditorial Verbal Learning Tests:

Da bei diesem Test in zeitlicher Abfolge der Lernzuwachs der erlernten Worte beurteilt wird, wird zum statistischen Vergleich eine univariate Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA with repeated measurements) gerechnet. Als „Within-Subjects-Variablen“ wurden die Messwiederholungen der Lerndurchläufe 1 bis 8 eingesetzt und als „Between-Subjects-Faktor“ die Gruppen Frauen ohne GDM mit der Gruppe Frauen mit GDM verglichen. Diese Varianzanalyse vergleicht alle Ergebnisse dieses Tests mit Messwiederholungen in einem statistischen Modell, so dass multiples statistisches Testen und deren Korrekturverfahren umgangen werden.

In dieser Varianzanalyse ergibt sich als Haupteffekt kein signifikanter Unterschied bezüglich des „Between-Subject-Effects“ ( $F = 0,666$ ) und keine signifikante Interaktion (Gruppe x Wortliste,  $F = 0,344$ ). Erwartungsgemäß zeigt sich ein signifikanter Lerneffekt ( $F = 0,001$ ), somit ein Lernzuwachs von Lauf zu Lauf, welcher in den beiden untersuchten Gruppen aber nicht signifikant unterschiedlich ist ( $F = 0,617$ ). Dieser Lernzuwachs ist in der Abbildung 11. für die ersten 5 Durchläufe dargestellt.

Bezüglich der späteren Reproduktion der gelernten Wörter (Lauf 7 und 8) zeigen sich zudem keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen.



Die Darstellung des Lernzuwachses im Verbal Learning Test zeigt eine ähnliche Steigung in beiden Gruppen (min-Mittelwert-max).

Die Zuwachsrate zeigt einen angedeuteten Unterschied zwischen den Gruppen, der keine Signifikanz aufweist ( $F = 0,617$ ).

**Abbildung 10:** Lernzuwachs: Vergleich der GDM/Kontrollgruppe (dargestellt sind Maximum, Minimum und Mittelwert)

Durch diesen Gruppenvergleich sieht man zwar in den meisten Tests Leistungsunterschiede, die jedoch in Ihrer Ausprägung keine signifikanten Unterschiede zeigen. Weiterhin zeigt sich kein tendenziell besseres Gesamtergebnis in einer der Gruppen.

**Tabelle 12:** Vergleich der Psychiatrischen Tests GDM /Kontrolle

	Mittelwert +/- SD		Median (min-max)		P
	GDM (N=34)	Kontroll (N=32)	GDM	Kontroll	
<b>SCL</b>	35,2+/-28,9	28,2+/-25,6	29,5 (3-10)	19 (3-102)	0,17
<b>Bdica</b>	3,7+/-3,4	3,2+/-4,3	3,5 (0-12)	2 (0-19)	0,26
<b>BDIsom</b>	2,8+/-2,4	2,4+/-1,9	2 (0-9)	2 (0-8)	0,64

Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, dass auch in den psychiatrischen Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden sind. Man kann jedoch feststellen, dass der numerische Unterschied in jedem Ergebnis in der GDM-Gruppe auf einen besseren Testwert hindeutet.

### 3.7.2 Vergleich der Gruppen IGT/NGT

Tabelle 13: Quantitativer Ergebnisvergleich der neuropsychologischen Tests IGT/NGT- Gruppen

	Mittelwert +/- SD		Median (min-max)		p
	IGT N=14	NGT N = 48	IGT	NGT	
<b>Stroop A (Wörter in einer Minute)</b>	143+/-22,3	140 +/-16,5	144,5 (97-176)	142 (91-173)	0,5
<b>Stroop B (Wörter in einer Minute)</b>	64,6+/-7,5	62,4+/-12	63,5 (50-79)	63 (28-88)	0,4
<b>TMT B (Sekunden)</b>	80,1+/-33	70,7+/-16,8	71,5 (42-165)	70 (30-102)	0,4
<b>Missing Digit (richtig genannte Ziffern)</b>	7,2+/-2,1	6,2+/-1,8	7,5 (3-10)	6 (1-10)	0,09
<b>RAVLT(Wörter)</b>	36,8+/-5,7	38+/-4,2	39 (22-44)	39 (25-45)	Statis- tischer Vergleich, siehe MANOVA mit Mess- wert wieder- holungen
<b>Words 1 (Wörter)</b>	6,5+/-2,2	6,9+/-1,8	6,5 (3-10)	7 (3-12)	
<b>Words 2 (Wörter)</b>	9,1+/-2,4	10+/-1,9	10 (3-11)	10 (5-14)	
<b>Words 3 (Wörter)</b>	11,4+/-2,6	11,7+/-2,0	12,5 (5-14)	12 (6-15)	
<b>Words 4 (Wörter)</b>	11,6+/-3,2	12,3+/-1,8	12,5 (5-15)	13 (8-15)	
<b>Words 5 (Wörter)</b>	13,1+/-2,2	12,8+/-1,8	14 (9-15)	13 (9-15)	
<b>Words 6 (Liste 2/ Wörter)</b>	5,4+/-1,5	5,5+/-1,7	5 (3-8)	6 (2-9)	
<b>Words 7 (Wörter)</b>	10,7+/-3,6	11,1+/-2,3	11,5 (4-15)	11 (4-15)	
<b>Words 8 (Liste 1 nach 30 Minuten/ Wörter)</b>	10,7+/-3,4	11,1+/-2,3	11 (3-15)	11 (6-15)	0,8
<b>Verbal IQ (Quotient)</b>	115,9+/-10,5	112,4+/-12,4	118 (95-130)	112 (91-145)	0,2
<b>RNG Index</b>	0,33+/-0,44	0,33+/-0,51	0,31(0,25-0,41)	0,33(0,22-0,46)	0,7
<b>RNG Null Score</b>	46,2+/-4,4	45,6+/-4,7	46 (37-55)	45 (35-57)	0,5
<b>RNG Coupon</b>	16,8+/-9,2	17,3+/-6,9	14,5 (0-33)	15 (10-38)	0,6
<b>RNG Cs1</b>	15,4+/-24,6	31,8+/-40,8	8 (0-96)	22 (4-272)	0,01
<b>RNG Cs2</b>	34,5+/-34,6	19,9+/-15,5	26 (0-120)	18 (0-64)	0,2
<b>RNG Cst</b>	50+/-38	51,1+/-39,6	44 (0-120)	46 (8-269)	0,8
<b>RNG Zeit</b>	1319,8+/-364,2	1150,41+/-222,3	1193 (1035-2414)	1138 (496-1935)	0,1

Im Vergleich der Gruppen IGT/NGT können numerische Unterschiede in den Tests festgestellt werden. Diese weisen jedoch keine Signifikanz auf.

Wie in Tabelle 13 gezeigt, gab es keine signifikanten Unterschiede in den neuropsychologischen Testvariablen:

Stroop Test: In beiden Versionen (Teil A und B) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen IGT und NGT.

Die Testergebnisse im TMT B zeigen im Mittelwert ein etwas schlechteres Ergebnis in der IGT-Gruppe. Dieser Unterschied unterliegt jedoch keiner Signifikanz und somit gibt es keine Hinweise für eine Beeinträchtigung im Bereich der visomotorischen Leistungen in diesem Test.

Der Missing Digit Test zeigte keine beide Gruppen betreffende Unterschiede.

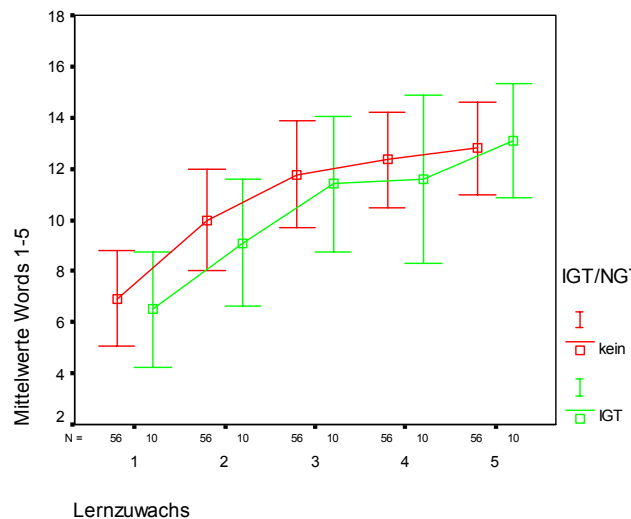
Randomisiertes Generieren von Zahlenreihen: In keinem der Testwerte findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Signifikanz im CS1 wird inklusive eines Wertes von 272 in der NGT-Gruppe gezeigt. Eine Probandin der Kontrollgruppe, die einen CS1 von über 200 erreicht, hat die Technik des Tests nicht verstanden. Bei Herausnahme dieses Wertes fällt der Unterschied unter die Signifikanzgrenze auf  $P=0,54$  ab.

Eine univariate Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA with repeated measurements) mit den „Within-Subjects-Variablen“ Lerndurchläufe 1 bis 8 und dem „Between-Subjects-Faktor“ Gruppe (IGT-Gruppe vs. NGT-Gruppe) zeigte einen hochsignifikanten „Within-Subjects-Effekt“ ( $F=135,7$ ,  $p=0.000$ ). Dieses Ergebnis zeigt, dass ein signifikanter Lerneffekt in den Gruppen nachweisbar ist. Da sich der „Between Subjects-Effekt“ zwischen den Gruppen nicht unterscheidet ( $F=0,72$ ,  $p=0,4$ ), gibt es keinen Unterschied im Lernverhalten zwischen diesen Gruppen.

Im Gruppenvergleich sieht man zwar in den meisten Tests Leistungsunterschiede, die jedoch in ihrer Ausprägung keine wissenschaftlich signifikant zeigen. Weiterhin zeigt sich kein tendenziell besseres Gesamtergebnis in einer der Gruppen.

Der signifikante p-Wert im BDI<sub>10</sub>-Test kann aufgrund der ungleichen Gruppengröße als Artefakt beurteilt werden.





Auch in diesem Gruppenvergleich zeigt die Darstellung des Lernzuwachses im Verbal Learning Test eine ähnliche Steigung in beiden Gruppen (min-Mittelwert-max).

Die Zuwachsrate zeigt hier ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,67$ ).

**Abbildung 11:** Lernzuwachs: Vergleich IGT/NGT (dargestellt sind Maximum, Minimum und Mittelwert)

Im Vergleich der psychiatrischen Tests kann aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße keine Signifikanz festgestellt werden. Die Signifikanz im BDI som muss aufgrund dessen als Artefakt betrachtet werden.

**Tabelle 14:** Vergleich der psychiatrischen Tests IGT/NGT

	Mittelwert +/- SD		Median (min-max)		
	IGT (N 14)	NGT (N 48)	IGT	NGT	
<b>SCL</b>	25,2+/-25,1	35,5+/-28,6	15,5 (3-87)	24 (4-110)	0,08
<b>Bdica</b>	2,4+/-3,1	3,7+/-4,1	1 (0-10)	3 (0-19)	0,2
<b>BDI som</b>	1+/-1,2	3,1+/-2,3	1 (0-4)	3 (0-9)	0,02

Aus Tabelle 14 ist ersichtlich, dass auch in den psychiatrischen Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden sind. Man kann jedoch feststellen, dass der numerische Unterschied in jedem Ergebnis in der GDM Gruppe einen besseren Testwert zeigt.

### 3.7.3 Vergleich der neuropsychologischen/psychiatrischen Tests bei hoher/normaler Kortisolkonzentration

Tabelle 15: Neuropsychologische Testergebnisse bei hohen/normalen Kortisolwerten

	Mittelwert +/- SD		Median (min-max)		P
	Kortisol > 20 µg/dl	Kortisol < 20 µg/dl	Kortisol > 20 µg/dl	Kortisol < 20 µg/dl	
<b>Stroop A (Wortanzahl in einer Minute)</b>	135,6+/23,1	139,6+/-17	136(97-162)	141(91-173)	0,8
<b>Stroop B (Wortanzahl in einer Minute)</b>	63,2 +/-9,7	63,1 +/-9,7	64 (50-77)	63(28-88)	0,8
<b>TMT B ( Sekunden)</b>	78 +/- 16	72,7 +/-23	78,5 (61-97)	70,5 (30-165)	0,5
<b>Missing Digit (richtig genannte Ziffern)</b>	7 +/-2,5	6,2 +/-2	7 (3-10)	6 (1-10)	0,4
<b>RAVLT(Wortanzahl)</b>	36,6 +/-8	37,9 +/-4,3	37,5(23-45)	39 (25-47)	Statistischer Vergleich, siehe MANOVA mit Messwertwiederholungen
<b>Words 1 (Wortanzahl)</b>	6,67 +/-2,1	6,9+/-1,9	6 (4-10)	7 (3-12)	
<b>Words 2 (Wortanzahl)</b>	9,5+/-2,0	9,9+/-2,0	10,5 (6-11)	10 (3-14)	
<b>Words 3 (Wortanzahl)</b>	11,1+/-2,6	12+/-2,1	12 (6-13)	12,5 (5-15)	
<b>Words 4 (Wortanzahl)</b>	11,6+/-2,6	12,4+/-2,1	11,5 (9-15)	13 (5-15)	
<b>Words 5 (Wortanzahl)</b>	12,8+/-1,7	13+/-1,8	13(11-15)	13(9-15)	
<b>Words 6 (Liste 2/ Wortanzahl)</b>	5,8+/-1,6	5,5+/-1,8	6 (4-8)	6 (2-9)	
<b>Words 7 (Wortanzahl)</b>	11,1+/-2,6	11,3+/-2,4	11 (8-15)	11,5 (4-15)	0,7
<b>Words 8 (Liste 1 nach 30 min/ Wortanzahl)</b>	10,5+/-2,8	11,4+/-2,5	10,5 (7-14)	11,5 (3-15)	0,4
<b>Verbal IQ (Quotient)</b>	108,6 +/-10,1	113 +/-12,4	112 (95-118)	112 (91-145)	0,5
<b>RNG Index</b>	0,33+/-0,39	0,34+/-0,53	0,31(0,28-0,38)	0,33(0,22-0,46)	0,6
<b>RNG Null score</b>	46+/-3,9	46,1+/-5,1	44 (42-51)	45,5 (35-58)	0,9
<b>RNG Coupon</b>	20,5+/-11,5	17,4+/-7,6	14,5 (10-38)	16,5 (0-36)	0,7
<b>RNG Cs1</b>	28+/-34	28,3+/-39,7	16 (4-96)	20 (0-272)	0,9
<b>RNG Cs2</b>	16,5+/-8,6	23,8+/-21,7	13,5 (8-32)	20 (0-120)	0,5
<b>RNG Cst</b>	44,6+/-33	51,6+/-39,3	38 (12-108)	48 (0-269)	0,4
<b>RNG Zeit</b>	1044,4+/-310,5	1230,8+/-252,4	1046 (497-1441)	1174 (879-2414)	0,1

Im Vergleich dieser Gruppen können ebenfalls in einigen Tests Leistungsunterschiede festgestellt werden.

Im Vergleich der Gruppen „Kortisol normal“/ „Kortisol erhöht“ können numerische Unterschiede in den Tests festgestellt werden. Diese weisen jedoch keine Signifikanz auf.

Wie in Tabelle 15 gezeigt, gab es keine signifikanten Unterschiede in den neuropsychologischen Testvariablen:

Stroop Test: In beiden Versionen (Teil A und B) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

Die Testergebnisse im TMT B fielen für beide untersuchten Gruppen sehr ähnlich aus. Hinweise für eine Beeinträchtigung im Bereich der visomotorischen Leistungen zeigten sich somit in diesem Test nicht.

Der Missing Digit Test zeigte keine beide Gruppen betreffende Unterschiede.

Randomisiertes Generieren von Zahlenreihen: In keinem der Testergebnisse ist ein Unterschied zwischen den Gruppen messbar.

Eine univariate Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA with repeated measurements) zeigt einen signifikanten Lernerfolg in den Gruppen („Within-Subjects-Variablen“ Läufe 1 – 8,  $F=71,6$ ,  $p=0,000$ ) aber keine Unterschiede in den Gruppen mit und ohne erhöhte Kortisolkonzentration („Between-Subjects-Effect“  $F=0,33$ ,  $p=0,57$ ).

**Tabelle 16:** Psychiatrische Testergebnisse bei normalen/hohen Kortisolwerten

	Mittelwert +/- SD		Median (min-max)		p
	Kortisol > 20 µg/dl	Kortisol < 20 µg/dl	Kortisol > 20 µg/dl	Kortisol < 20 µg/dl	
<b>SCL</b>	34,8 +/- 35,5	32,4 +/- 27,3	27,5 (3-102)	23 (3-110)	0,9
<b>Bdica</b>	3,8 +/-7,6	3,4+/-3,4	3 (0-19)	3 (0-13)	0,27
<b>BDIsom</b>	2,3+/-3,0	2,7+/-2,1	1 (0-7)	2 (0-9)	0,5

Aus Tabelle 16 ist ersichtlich, dass auch in den psychiatrischen Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden sind.

SCL: Die bessere, somatisch subjektive Einschätzung weist einen niedrigeren Wert in der Gruppe mit niedrigeren Kortisolwerten auf, es besteht jedoch keine Signifikanz in diesem Merkmal. Im BDIca und BDI<sub>som</sub> sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen und damit keine klare psychische Beeinträchtigung durch eine Kortisolspiegelveränderung zu beobachten.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einführung und Fragestellung

Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen einer gestörten Glukosetoleranz und einer Einbuße kognitiver Fertigkeiten, wenngleich die genauen Mechanismen dieses Zusammenhanges nicht klar sind. Bei einer sehr großen Anzahl der Bevölkerung (ca. 6 Mio. in den USA) finden sich teilweise nicht diagnostizierte Kohlenhydratstoffwechselstörungen unterschiedlicher Genese; das vollständigere Verständnis der zerebralen Auswirkung ist demnach sehr wichtig für eine eventuell daraus resultierende, bessere Prävention [Kenny et al. 1995]. [cxxxix](#)

Weiterhin entwickeln statistisch über 33 % aller Frauen ab dem 65. Lebensjahr eine Demenz und noch mehr zeigen eine milde Form der kognitiven Einschränkung (MCI, Mild Cognitive Impairment) [Ott et al. 1998]. [cxxx](#)

Eine Vielzahl von pathophysiologischen Vorgängen können einen Zusammenhang zwischen IGT /Diabetes mellitus und Demenz erklären.

In neuropsychologischen Tests konnten die Veränderungen unter diesen pathogenen Umständen objektiviert werden. Wenige Studien haben den Zusammenhang einer mildereren Form der Blutglukosealteration und einer daraus eventuell resultierenden kognitiven Einschränkung dargestellt [Yaffe et al. 2004].

Gestationsdiabetes gehört mit der Prävalenzrate von 1 bis 12 % zu den häufigsten Erkrankungen während der Schwangerschaft.

Diese häufig ungenügend behandelten Patientinnen haben ein signifikant erhöhtes Risiko, später eine eingeschränkte Glukosetoleranz oder einen manifesten Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln.

Mit dieser Studie konnte der Zustand des Glukosemetabolismus der Patientinnen 5,5 Jahre nach der Schwangerschaft sowie eine damit verbundene eventuelle kognitive Leistungsveränderung dargestellt werden.

Aus der geschilderten Arbeit lässt sich ableiten, dass Glukosekonzentration, Hyperinsulinämie und Hyperkortisolämie zu Störungen im metabolischen Bereich, bei neuropsychologischen Funktionen (wie z.B. Langzeit- sowie Kurzzeitgedächtnis) und bei psychiatrischen Variablen führen können.

Wir erwarten daher bei unserer untersuchten Gruppe:

1. auf **metabolischer** Ebene (Haupteffekte):
  - eine gestörte Glukosetoleranz nach GDM
  - eine Hyperinsulinämie nach GDM
  - eine Hyperkortisolämie nach GDM
2. auf **neuropsychologischer** Ebene (Haupteffekte):
  - eine gestörte Glucosetoleranz kann zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen führen [Biessels et al. 2002]
  - eine Hyperkortisolämie könnte aufgrund der zentralen Interaktion von Glukokortikoiden am Hippocampus mit leichten Gedächtnisdefiziten einhergehen
3. auf **neuropsychologischer** Ebene (Haupteffekte):
  - eine gestörte Glucosetoleranz kann zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen führen [Biessels et al. 2002]
  - eine Hyperkortisolämie könnte aufgrund der zentralen Interaktion von Glukokortikoiden am Hippocampus mit leichten Gedächtnisdefiziten einhergehen

#### **4.2 Alter, BMI, Gewichtszunahme**

Entgegen der bisherigen Ansicht [Lauenborg et al. 2004] konnte bei uns kein signifikant erhöhter BMI Index in der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen beobachtet werden. In den Gruppen findet sich ein Mittelwert von 25,3kg/m<sup>2</sup> in der Kontrollgruppe und 25,5 kg/m<sup>2</sup> in der GDM-Gruppe.

Diese Beobachtung widerspricht der Aussage der Studie von Vanhanen et al., in der die IGT-Patientinnen einen signifikant höheren BMI aufweisen als die NGT-Probandinnen. Hier jedoch galten noch die veränderten Blutglukosegrenzwerte der WHO von 1985, die zu dieser Zeit höher gestuft waren. Heute sind die Werte aufgrund der zunächst unterschätzten Konsequenzen bei schon niedrigeren Glukosewerten von WHO und DDG 2001 nach unten korrigiert worden. Ein weiterer

Grund für die genannten Unterschiede könnte auch auf dem Beobachtungszeitraum beruhen. Die vorliegende Studie untersucht Patientinnen 5 Jahre postpartum. Es wäre als plausibel anzunehmen, dass in diesen Jahren der BMI postpartum abfällt.

Ähnliche BMI-Werte wie in unserer Studie wurden jedoch auch bei post-GDM-Patientinnen festgestellt [Ryan et al. 1995] cxixi, womit die Beobachtungen der vorliegenden Studie unterstützt werden. Der BMI spiegelt nur den Zusammenhang zwischen der Körpergröße und dem Körpergewicht wider und trägt z.B. der Art der Fettverteilung im Körper nicht Rechnung. In kommenden Studien sollte dieser Aspekt berücksichtigt werden.

## **4.3 Laborchemische Ergebnisse**

### **4.3.1 Glukosetoleranz**

Die meisten Studien über glukose-assoziierte, kognitive Leistungsverminderungen beziehen sich auf Glukosewerte, die einem manifesten Diabetes mellitus entsprechen [Strachan et al. 1997]. Keine Patientin der getesteten Gesamtgruppe gehört zu diesen Patientinnen.

In der gesamten Studienpopulation gibt es 14 Patientinnen, die mit einem oGTT 2'-Wert von >140 mg/dl in die Klasse der IGTs einzuordnen sind. In dieser Population lassen sich in der Auswertung keine signifikanten Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen.

Innerhalb der GDM-Gruppe ist die Entwicklung zu einer IGT bei 34,4 % der Patientinnen gemessen worden, einem im Vergleich zu schon vorhandenen Studien erwarteten Prozentsatz.

Als Vergleich dazu wurde die Entwicklung zu einer IGT bei 27 % der Patientinnen nach 9,8 Jahren in einer neuen, umfangreichen Studie (N=481) beobachtet [Lauenborg et al. 2004].

Zu berücksichtigen ist bei unseren Werten die Möglichkeit einer kurzfristigen Blutzuckerschwankung als transientes Phänomen, das sich in einem pathologischen oGTT ausdrücken kann.

Die fehlende, klare Einschränkung der kognitiven Leistung je nach Glukosewert unserer Patientinnen entspricht dem Befund von Kanaya et al. (2004), der in ähnlichen neuropsychologischen Tests ebenfalls lediglich schlechtere Ergebnisse bei den Patientinnen zeigte, die an Typ-2-Diabetes mellitus erkrankt sind. Bei IGT-Patientinnen ergaben diese durchgeführten Tests ebenfalls keine eindeutigen Befunde.

### **4.3.2 Insulin**

In der GDM-Gruppe sowie in der Gruppe mit einer IGT konnte eine höhere Insulinkonzentration gemessen werden. Der Unterschied zwischen der IGT-Gruppe und der NGT-Gruppe ist hier signifikant.

Mit einem um 56 % erhöhten Wert steht das Insulin am meisten mit einem erhöhten oGTT 2' im Zusammenhang. Beim oGTT nü und oGTT 1' fallen die Unterschiede geringer aus (14,7 % und 8,6 %). Dieses bestätigt eine ähnliche Beobachtung, in der post-GDM-Patientinnen höhere Insulinspiegel aufweisen. Eine weitere Untersuchung bestätigt höhere Insulinwerte bei IGT-Patientinnen nach WHO Grenzwerten von 1985 [Vanhanen et al.1998, Xiong et al. 1999].

In der vorliegenden Studie hatten nur 10 % der Frauen einen IGT, und somit ist ein statistisch sinnvoller Vergleich mit den Kontrollen nicht durchführbar.

Der höhere Insulinspiegel in der IGT-Gruppe bestätigt die allgemein bekannte Pathophysiologie der zugrunde liegenden Hyperglykämie mit gleichzeitig auftretender Insulinresistenz.

Wie in der Einleitung geschildert, ist der Einfluss von Insulin auf die Kognition noch nicht umfassend geklärt. Wir fanden keine Veränderung kognitiver Leistungen durch Insulin. Im Vergleich zu den Vorarbeiten muss aber berücksichtigt werden, dass zahlreiche Variablen Testergebnisse beeinflussen und die Studien zu diesem Thema nicht ausreichend miteinander vergleichbar sind. Vor allem das Alter, welches mit zahlreichen Cofaktoren wie Morbidität, Medikamenteneinnahme, mikrovaskulärer Schädigung des Gehirns und physiologischen Alterungsprozessen



sen einhergeht, macht diese Studien untereinander schwer vergleichbar. Die vorliegende Studie zeigt bei einer jungen Patientengruppe keine Beziehung zwischen Insulinmenge und kognitiven Fertigkeiten. Die schon vorhandenen Studien beziehen sich auf ältere Menschen, Männer oder auf Patienten mit einem Morbus Alzheimer und sind damit nicht direkt mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar [Biessels et al. 2004, Convit et al. 2003, Craft et al. 1999, Gispén und Biessels 2000, Kern et al. 2001, Vanhanen et al. 1998].

### **4.3.3 Kortisol**

Die Gruppen haben unabhängig von ihrer Grunderkrankung (GDM) ähnliche Kortisolwerte. In der Kontrollgruppe weisen vier Patientinnen einen erhöhten Kortisolwert auf und in der GDM-Gruppe lediglich zwei. In der Gesamtgruppe unterscheiden sich die Kortisolwerte - wie erwartet - je nach Blutzuckerkonzentration. Bei jedem pathologisch erhöhten oGTT-Wert sind die durchschnittlichen Kortisolwerte ebenfalls erhöht. Hierbei ist zu bemerken, dass die Anzahl der Patientinnen mit höheren Blutzuckerwerten klein ist und daher die Ergebnisse trotz stark variierender Mittelwerte keine Signifikanz zeigen.

Der Kortisolwert bei erhöhtem oGTT nü und oGTT 2' liegt um 27 % bzw. 22,1 % höher. Bei Patientinnen mit lediglich einem hohen oGTT 1' liegt der Wert bei einem höheren Glukosewert paradoxerweise um 32 % niedriger. Diese Beobachtung bestätigt die überwiegend publizierte Meinung, dass eine Hyperglykämie meist zu einem veränderten Kortisolmetabolismus mit gesteigerter Kortisolsensitivität und -konzentration führt. Die Frage ist, ob die Beeinflussung des Kortisolmetabolismus auch die Glukoseutilisation positiv beeinflussen kann. Es gibt dazu noch keine eindeutigen Forschungsergebnisse [Andrews et al. 2002]. [cxxxii](#)

Bei der Aufteilung der Kortisolkonzentrationen in erhöhte Werte und Normalwerte zeigen 6 Probandinnen aus der Gesamtgruppe (10,3 %) höhere Werte.

In dieser Gruppe findet sich ein erhöhter Insulinspiegel, was mit dem Befund von Craft et al. übereinstimmt, in dem Insulin- und Kortisolkonzentrationen positiv korrelieren [Craft et al. 1999].

In den neuropsychologischen Tests können bei erhöhten Kortisolwerten vor allem schlechtere Ergebnisse im Verbal IQ, in der Symptom-Checkliste und im TMT beobachtet werden. Dieses bestätigt teilweise die Beobachtungen, in denen erhöhte Kortisolwerte mit einer verminderten zerebralen Glukoseutilisation [de Leon et al. 1997] zusammenhängen. Weiterhin gibt es Anhaltspunkte für den Zusammenhang von depressiver Symptomatik und erhöhten Kortisolwerten [Erlanger et al. 1999, Varghese und Brown 2001]. [cxxxiii](#), [cxxxiv](#)

Jedoch sind in der vorliegenden Studie bei keinem der oben beschriebenen Ergebnisse signifikante Unterschiede nachweisbar, und in fast allen übrigen durchgeführten neuropsychologischen Tests sind ebenfalls keine bemerkenswerten Unterschiede messbar. Natürlich ist hier die unterschiedliche Gruppengröße ein stark beeinflussender Faktor.

#### **4.4 Neuropsychologische Testergebnisse**

Die Testung der Patientinnen hat im Durchschnitt 5,6 Jahre nach der letzten Entbindung und somit nach der Erkrankung an einem Gestationsdiabetes stattgefunden.

Auswirkungen der Hyperglykämie seit Beginn wurden in bisherigen Studien vor allem in Bezug auf den Typ-1- und Typ-2- Diabetes mellitus dargestellt. Die vorliegende Arbeit prüft erstmals, ob ein GDM oder eine IGT nach einer Schwangerschaft zu einer kognitiven Dysfunktion führt. Die Zeiträume, in denen kognitive Veränderungen aufgrund von Hyperglykämie detektiert werden, variieren und sind bei älteren Menschen mindestens 4 Jahre nach einem Erkrankungsbeginn nachgewiesen worden [Kanaya et al. 2004, Convit et al. 2003]. Wie lange und in welchem Ausmaß eine diabetische Stoffwechselstörung vorliegen muss, damit es zu einer kognitiven Dysfunktion kommt, ist noch nicht bekannt.

In der Studie von Kanaya et al. (2004) wurden Frauen im Alter zwischen 42 und 89 Jahren in drei Gruppen (normale Glucosetoleranz, gestörte Glucosetoleranz und diabetische Stoffwechselsituation) eingeteilt und über 4 Jahre beobachtet. Die in der Studie durchgeführten, neuropsychologischen Tests waren deutlich weniger ausführlich als in der vorliegenden Studie. Kanayas Arbeit zeigte schlechtere Ergebnisse nur bei Patientinnen mit einer diabetischen Stoffwechsellage; diese Patientinnen hatten eine geringere Sprachgewandheit. Wie in der vorliegenden Studie zeigten sich bei Kanaya keine Unterschiede zwischen den Gruppen NGT und IGT. In der vorliegenden Arbeit wurde die Sprachgewandheit nicht berücksichtigt. Wie Kanaya haben wir jedoch ebenfalls Tests verwendet, die spezifisch auf Exekutivfunktionen und Gedächtnis abzielen.

Zusammenfassend fanden beide Studien (Kanaya und die vorliegende Arbeit) keine kognitiven Leistungseinbußen bei Frauen mit einem IGT im Vergleich zu Frauen mit einem NGT.

Der Altersdurchschnitt aller Probandinnen in der vorliegenden Studie liegt bei ca. 31 Jahren und ist im Vergleich zu bisherigen Studien als niedrig einzustufen. Das mittlere Alter unterscheidet sich in den Gruppen nicht wesentlich. Studien, in denen die IGT signifikante Auswirkungen auf die kognitive Leistung zeigt, schlossen stets Patientinnen in der zweiten Lebenshälfte ein. In der Studie von Convit et al. (2003) wurden Patientinnen zwischen 42-89 Jahren getestet und bei Kanaya et al. waren alle Probandinnen älter als 65 Jahre, was ein weit höheres Durchschnittsalter als in unserer Studie ist.

Das Alter beeinflusst den kognitiven Leistungsabfall, der durch den geringen Alterdurchschnitt in der vorliegenden Studie eine zu vernachlässigende Größe ist, bei vergleichbaren Studien aber eventuell beeinflussend wirkt.

#### **4.4.1 RAVLT**

Keine der Zielvariablen des RAVLT zeigt einen signifikanten Unterschied in den Gruppen. Die Läufe 1 bis 5 entsprechen eher den Leistungen des Kurzzeitgedächtnisses. Hier gibt es aus testpsychologischer Sicht Überschneidungen zum Missing Digit Test, welcher ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigt. Der Lauf 7 spiegelt eher aufmerksamkeitspezifische Leistungen wider (proaktive In-

terferenz) und zeigt auch keine Unterschiede. Der Lauf 8 (freie Reproduktion) ist ein sehr sensibler Marker für eine Gedächtnisstörung [Lezak 1983], da ohne externe Hilfestellung die zuvor gelernten Wörter nach einem Zeitintervall von 30 Minuten frei reproduziert werden müssen. Wenn Gedächtnisstörungen manifest werden, sollte dies in diesem Lauf deutlich werden. Es fanden sich bei uns keine signifikanten Unterschiede, welche den negativen Einfluss eines GDM oder einer IGT unterstreichen würden. Im Lauf 9 (cued recall) wird das passive Wiedererkennen eines gelernten Begriffes geprüft. Dies ist deutlich leichter für die Probandinnen als der freie Abruf. Auch in dieser Testphase fanden sich keine Unterschiede bei den Gruppenvergleichen zwischen GDM und Kontroll sowie IGT und NGT.

Folgende Vorstudien fanden einen Zusammenhang zwischen IGT und Gedächtnisleistung [Elias et al. 1997, Kanaya et al. 2004, Vanhanen et al. 1998]. Kanaya et al. fanden bei drei kognitiven Tests (TMT, Verbal IQ und Mini Mental State Examination) eine signifikante Verschlechterung vor allem der verbalen Fähigkeiten über einen Zeitraum von vier Jahren unter 1000 weiblichen Patientinnen mit einem IGT oder einem manifestem Typ-2-Diabetes mellitus.

In der Studie von Vanhanen et al. wurde in der NGT-Gruppe im Gegensatz zu der IGT-Gruppe ein besseres Ergebnis im Bereich des Langzeitgedächtnisses als einziger signifikanter Unterschied gemessen. Korrelationen zwischen Kortisolspiegel und Gedächtnisleistung wurden in folgenden Studien gemessen [Sandeep et al. 2004, Seeman et al. 1997]: In der Studie von Seemann et al. konnte bei Frauen zwischen 70 und 79 Jahren in einem follow-up nach 2,5 Jahren eine Langzeitgedächtniseinschränkung bei hoher Kortisolkonzentration beobachtet werden. Hier ist jedoch der Faktor Alter eine wichtige Einflussgröße. In der vorliegenden Studie ist dieser Faktor nicht so immanent, da unsere Patientinnen deutlich jünger waren.

Strachan et al. stellen hingegen in einer Zusammenfassung fest, dass in 11 von 19 Studien das Gedächtnis unter hohen Blutglukosespiegeln (IGT, DM) beeinträchtigt ist. In der umfangreichen Studie von Lindeman et al. konnte bei 883 Probanden ebenfalls keine signifikante Gedächtnisverschlechterung bei Vorliegen einer IGT oder Typ-2-Diabetes mellitus gemessen werden [Lindeman et al. 2001]. cxv Das Durchschnittsalter lag in dieser Studie bei über 65 Jahren und damit weit über dem unserer Patientengruppe. Die Kriterien einer Diabeteserkrankung

entsprachen denen, die von uns angewendet wurden. Eine IGT wurde bei Lindemann et al. bereits definiert, wenn der Nüchternblutglukosewert über 126 mg/dl lag.

Zusammenfassend kann man für diese Testergebnisse festhalten, dass der RAVLT ein sehr sensibler und im Vergleich zu den üblicherweise benutzten Tests sehr ausführlicher Test zur Prüfung von Gedächtnisfunktionen ist. In der vorliegenden Studie konnten dennoch keine Unterschiede gezeigt werden. Bei diesem Ergebnis ist die Beeinflussung durch mögliche Kovariablen wie Alter, Medikamenteneinnahme, Hypertonie u.a. zu berücksichtigen. Die 0-Hypothese, dass sich eine Gedächtnisstörung in der GDM-Gruppe aus den o.g. theoretischen Überlegungen zeigen könnte, wurde damit nicht bestätigt. Die vorliegende Studie hat gegenüber den genannten Untersuchungen den klaren Vorteil, dass Alter und damit eine Reihe von Faktoren wie z.B. Medikamenteneinnahmen und zerebrovaskuläre Erkrankungen keine relevanten Störgrößen sind.

#### **4.4.2 Stroop Color Test**

Der Stroop-Test untersucht Exekutivfunktionen. Interessant bei diesem Test ist, überprüfen zu können, ob der Proband irrelevante Informationen unterdrücken bzw. gewohnte Leseweisen ablegen kann. In den Analysen der vorliegenden Studie findet sich kein Unterschied zwischen IGT und NGT, aber auch nicht zwischen GDM-Gruppe und deren Kontrollen. Die Antwortinhibition wird über ein exekutives Netzwerk vermittelt, welches den präfrontalen Kortex (Brodmann Area 9 und 47), den anterioren cingulären Kortex und auch den parietalen Kortex mit einschließt. Darüber hinaus findet sich eine Aktivierung in subkortikalen Strukturen wie den Basalganglien [Leung et al. 2000]. [cxxxvi](#) Unsere Ergebnisse zeigen auf der Verhaltensebene, dass diese Strukturen in ihrer Funktionsweise auch bei erhöhten Blutzuckerkonzentrationen erhalten bleiben.

#### **4.4.3 TMT B**

In unserer Studie besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der GDM-Gruppe und der Kontrollgruppe. GDM; Kontroll (in Sekunden): 72,3+/-18;

73,6 $\pm$ 25 und einem höheren Median von 71,5 (42-110); 70 (30-165). Dieses entspricht  $p=0,94$ .

Die IGT-Patientinnen zeigen ein schlechteres Testergebnis; die Werte zeigen keine lineare Korrelation mit den Blutglukosewerten (70,7 sek. Kontroll zu 80,1sek. IGT). Hier ist bei  $p=0,4$  trotz des numerischen Unterschiedes keine Signifikanz feststellbar.

Die fehlende Signifikanz der Testergebnisse im TMT bestätigt auch nach der Einteilung in Gruppen nach IGT/NGT die Studie von Vanhanen et al. In dieser Studie wurden 980 Probanden im Alter von durchschnittlich 73 Jahren in zwei Gruppen (NGT und IGT) eingeteilt und im follow-up über 3,5 Jahre beobachtet. Im Test von Vanhanen et al., welcher mit unserem TMT vergleichbar ist, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Es wurde sogar zusätzlich eine Modifikation des TMT (Teil A) durchgeführt, bei der sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen fand. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Testwertunterschiede in der Gruppe der männlichen Probanden größer als in jener der weiblichen Probandinnen waren.

Die Beobachtung stimmt des Weiteren mit dem Ergebnis der bereits erläuterten Studie von Kanaya et al. (2004) überein, in der in einer Vierjahresstudie und bei einem älteren Patientenkontext im TMT-Test ebenfalls keine korrelativen Befunde in Bezug auf den Blutglukosewert festzustellen waren.

Die durchschnittliche Leistung unserer Patientinnen liegt unterhalb der bei Spreen und Strauss angeführten Normwerte dieser Altersklasse von 64, 0  $\pm$  23 [Spreen und Strauss 1998].

#### **4.4.4 Missing Digit Test**

Der Missing Digit Test wurde in die Testreihe aufgenommen, um das Arbeitsgedächtnis der Probandinnen zu prüfen. Auch die weiteren Tests mögen zwar eine Arbeitsgedächtniskomponente aufweisen, so z.B. die ersten 5 Läufe des RAVLT und Teile des RNG, doch diese Tests untersuchen vornehmlich andere kognitive Eigenschaften wie z.B. Gedächtnis (RAVLT) oder Exekutivfunktionen (RNG). Unterschiede in den genannten Gruppen konnten im Missing Digit Test nicht gefunden werden. In funktionellen Aktivierungsstudien findet sich eine signifikante

Aktivierung im dorsolateralen, präfrontalen Kortex [Petrides et al. 2002]. [cxxxvii](#)  
Diese Struktur ist Teil des exekutiven Netzwerkes.

#### **4.4.5 RNG**

Die Ergebnisse beim randomisierten Generieren von Zahlen zeigten weder beim GDM noch beim IGT im Gruppenvergleich zu den gesunden Kontrollen einen signifikanten Unterschied. Da die Zähl-Scores ein empfindliches Maß für Störungen in den Exekutivfunktionen sind, wurde der RNG-Test gewählt. Die Zähl-Scores lagen in allen untersuchten Gruppen tief. Hierbei können die höheren Testwerte in einer Studie von Daniels et al., in der dieser Test an gesunden Probanden durchgeführt wurde, mit unserer Studie verglichen werden [Daniels et al. 2003, Strenge und Bohm 2004]. [cxxxviii](#) Diese niedrigen Ergebnisse unterstreichen eine kompetente Unterdrückung der Zählgewohnheit der Probandinnen. Der RNG-Index (0-1) beschreibt die Zufälligkeit der Zahlenserie; Cs1 und Cs2 beschreiben die Tendenz, in einer aufsteigenden/absteigenden Reihenfolge zu zählen; der RNG-Score ist die Summe von Cs1 und Cs2. Je höher die Werte sind, desto schwerer fällt es den Probandinnen, eine Zählgewohnheit zu unterdrücken. Bei zahlreichen neurologischen Erkrankungsbildern (z.B. Morbus Parkinson, Alzheimer, Frontallappenschäden) findet sich als eine Störung, diese Zählgewohnheit zu unterdrücken [Horne et al. 1982, Spatt und Goldenberg 1993]. [cxxxix](#), [cxl](#) Vor allem Erkrankungen des dorsolateralen, präfrontalen Kortex, des lateralen, prämotorischen Kortex, des inferioren und superioren, parietalen Kortex sowie der zerebellaren Hemisphären sind mittels dieses Tests detektierbar.

### **4.5 Psychiatrische Testergebnisse**

#### **4.5.1 Beck-Depression-Inventar**

Im Selbstbeurteilungsbogen des Beck-Depression-Inventars gab es keine signifikanten Veränderungen, weder in den somatischen noch in den kognitiv-affektiven Bereichen. Man kann daraus schließen, dass die metabolischen Veränderungen, welche den GDM betreffen, keine richtungsweisenden Veränderungen in der Selbstbeurteilung auf den psychiatrischen Skalen in Bezug auf depressive Sym-

ptome hatten. Andererseits ist es wichtig, auszuschließen, dass sich in einer der Untersuchungsgruppen signifikant mehr Frauen mit Symptomen einer Depression befanden, da sich dies auf die neuropsychologischen Testergebnisse, aber auch auf die Kortisolkonzentration auswirken könnte.

Eine diagnostizierte, manifeste Depression hat einen großen Einfluss auf kognitive Leistungen. Somit war es wichtig, in den untersuchten Gruppen depressive Symptome abzubilden und zu vergleichen, was anhand des Beck-Depression-Inventares gemessen wurde.

Ob eine manifeste Depression vorliegt, kann aber effizienter anhand von Gesprächen und Untersuchungen von spezialisierten Fachkräften diagnostiziert werden. Daher ist die normierte Beurteilung einer Depression teilweise eingeschränkt.

Bestätigend ist die Studie von Yaffe et al.: Hier konnte ein signifikanter Unterschied in der Depressionsskala in den unterschiedlichen Glukosetoleranzgruppen beobachtet werden (NGT, DM, IGT). Es wurde jedoch eine andere Depressionsskala benutzt (Geriatric Depression Scale) bei einem insgesamt höheren Durchschnittsalter von über 50 Jahren.

Weiterhin ist das Risiko, eine manifeste depressive Verstimmung zu erleiden umso größer, je älter die Population ist. Beim Durchschnittsalter von 31 Jahren bei unseren Patientinnen ist das Risiko in diesem Kontext als relativ gering einzuschätzen [American Psychiatric Edition, 1994].

Im Review von Richter et al. (1998) wurde der Nachteil diskutiert, dass der Test geringe Validität der Ergebnisse bei einzeitiger Testung aufweist. Diese Testung wurde in unserer Studie angewendet.

#### **4.5.2 Symptom-Checkliste 90 (SCL)**

In der Symptom-Checkliste, die die psychische Symptombelastung erfasst, lassen sich Unterschiede sowohl in der GDM-Gruppe als auch in der IGT-Gruppe beobachten (55 % und 27,3 %).

Diese Gruppen, in denen durchschnittlich höhere Blutglukosewerte vorhanden sind, zeigen einen höheren Wert und damit eine stärkere Ausprägung der Symptombelastung.



Es kann kein Vergleich mit anderen Studien anhand des Tests gemacht werden, da er noch nicht im gleichen Kontext angewendet wurde.

Das Testergebnis stimmt jedoch mit der Aussage überein, dass eine psychische Beeinträchtigung mit chronischer Hyperglykämie im Zusammenhang steht.

Allerdings wird im Zusammenhang dieser Testart die Kritik angebracht, dass der Test sich nicht durch ausgeprägte Validität auszeichnet. Es werden des Weiteren sehr viele Bereiche bzw. Symptome in einem Test abgedeckt, deren Zusammenfassung in einem Ergebnis fragwürdig erscheint. Ein weiterer Kritikpunkt besteht in der fehlenden Normierung der SCL-90 durch eine repräsentative Bevölkerungsstichprobe [Hessel et al. 2001].

### **4.5.3 Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test/ Verbal IQ**

Der MWT B (Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test B) korreliert signifikant mit dem prämorbidem IQ [Lehrl et al. 1995]. Der Wortschatz korreliert mit der „kristallinen Intelligenz“, was zum Ausdruck bringen soll, dass Intelligenz kein starres Gefüge einer Anlage ist, sondern aus mehreren Komponenten („kristallinen und flüssigen“) besteht. In dieser Studie wurde dieser Test benutzt, um zu prüfen, ob beide Gruppen (GDM und Nicht-GDM) eine vergleichbare kristalline Intelligenz besitzen. Da beide Gruppen sich in diesem Test nicht signifikant unterscheiden, ist davon auszugehen, dass die prämorbidem Fertigkeiten bei beiden Gruppen gut vergleichbar sind. Diese Testung war wichtig, um zu gewährleisten, dass ein einheitliches Bildungsniveau vorliegt und Unterschiede in den weiteren neuropsychologischen Testergebnissen nicht die Folge ungleich vorgebildeter Untersuchungsgruppen sind.

## **4.6 Konsequenzen der neuropsychologischen und psychiatrischen Testergebnisse**

### **4.6.1 Bezogen auf den Gestationsdiabetes**

Eine IGT findet sich noch bei 34,4 % der Patientinnen nach einem GDM, auf metabolischer Ebene müssen hier also Patientin und Arzt wachsam bleiben. Diese Studie belegt, dass hinsichtlich affektiver Störungen nach einem Zeitraum von 5

Jahren postpartum keine Pathologika zu erwarten sind, wenngleich diese durch metabolische Störungen durchaus theoretisch existent sein könnten. 5 Jahre nach einem GDM finden sich keine kognitiven Defizite. Dies ist eine wichtige Information für den Gynäkologen für die adäquate und umfassende Beratung der betroffenen Patientinnen in Bezug auf die Risiken ihrer Erkrankung.

#### **4.6.2 Bezogen auf psychiatrische und kognitive Störungen bei einer IGT**

In diesem Modell des IGT finden sich keine psychiatrischen und keine kognitiven Störungen. Dieser Befund entspricht einer umfangreichen Studie von Lindeman et al., in der 883 männliche und weibliche Probanden mit IGT oder Typ-2-Diabetes mellitus und einem jeweils durchschnittlichen Alter von über 65 Jahren auf kognitive und psychiatrische Beeinträchtigungen getestet wurden. Auch hier konnten keine Unterschiede in Gedächtnisleistung und visomotorischen Tests gemessen werden. Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von Vorarbeiten wie von der von Lindeman et al. durch den niedrigen Altersdurchschnitt, die ledigliche Testung weiblicher Probandinnen, die Länge/Qualität der Stoffwechselstörung und die unterschiedlichen Testbatterien [Strachan et al. 1997, Lindeman et al. 2001].

Durch die Anwendung einer umfangreichen Testfolge kann davon ausgegangen werden, dass unsere Werte eine gute Repräsentationskraft durch ein breites Untersuchungsspektrum aufweisen. Der Bereich, der in Vorarbeiten als hauptsächlich beeinträchtigt gilt, ist das verbale Gedächtnis.

Diese kognitive Fähigkeit wurde hier durch lange Wortreihen im Gedächtnistest (Abfragen von 15 Wörtern im Vergleich zu dem meist überprüften Erinnern von lediglich drei Wörtern über fünf Minuten oder lediglich 10 Wörtern wie bei Vanhanen et al.) im ausreichenden Maße überprüft [Strachan et al. 1997].

## 4.7 Neuropsychologie von endokrinen und metabolischen Funktionen

Hormone interagieren mit dem Zentralen Nervensystem und beeinflussen daher auch Verhalten und Kognition. Eine Vielzahl von Hormonen wird in der heutigen Forschung auf ihren Einfluss auf das zentrale Nervensystem überprüft. Im Review von Erlanger et al. werden viele Hormone beschrieben, die nachweisliche Effekte auf kognitive Fähigkeiten (Lernen, Gedächtnis, Konzentration, Verbal-IQ, Stroop, TMT u.a.) und auf das psychische Befinden haben. Teilweise unterliegen psychische Schwankungen auch regelmäßigen Hormonezyklen (Gonadotrope Hormone, Östrogen, Progesteron) [Erlanger et al. 1999]. In der vorliegenden Studie wurden Kortisol und Insulin gemessen, die Auswirkungen eventueller Konzentrationsunterschiede weiterer Hormone wurden jedoch nicht einbezogen. In ähnlichen, zukünftigen Studien sollte dieses berücksichtigt und ein möglichst großes Spektrum an Hormonen einbezogen werden, um noch präziser beobachten zu können. In unserer Studie gehen wir davon aus, dass die Werte der Normalverteilung unterliegen.

Das Metabolische Syndrom führt in seiner Gesamtheit sowie in seinen Einzelfaktoren (Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie) zu einem Abfall der kognitiven Leistung. Durch die Nichterfassung aller Faktoren bei unseren Probandinnen kann eine eventuelle Beeinflussung durch diese Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden [Kuusisto 1993, Kumaria et al. 2000]. [cxli](#)

Als exogene Störfaktoren bei der Beeinflussung der Blutglukosewerte, die in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen sind, handelt es sich um äußere Faktoren wie Medikamenteneinnahme (z.B. orale Kontrazeptiva, Diuretika,  $\beta$ -Blocker), Duodenalulzera, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, unterschiedliche Kohlenhydratzufuhr an den vorausgehenden Tagen sowie körperliche und psychologische Belastung.

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Einleitung**

Häufig leiden Frauen mit vorhergehendem Gestationsdiabetes unter langfristigen metabolischen Störungen im Sinne einer eingeschränkten Glukosetoleranz (definiert durch einen oGTT 2'-Wert von  $>140$  mg/dl und  $< 200$  mg/dl), einem manifesten Typ-2-Diabetes mellitus oder einer Hyperinsulinämie.

Langfristige Kohlenhydratstoffwechselstörungen, die eine chronische Hyperglykämie verursachen, können zu kognitiven Defiziten in verschiedenen neuropsychologischen Tests führen.

### **Fragestellung**

In der vorliegenden Fall-Kontrollstudie sollen daher die kognitiven Fähigkeiten von 66 Patientinnen, von denen 51,5 % vor durchschnittlich 5,6 Jahren an einem GDM litten, miteinander verglichen werden. Es wird eine Glukosetoleranzstörung bei einem relevanten Anteil der Frauen nach einem GDM erwartet. Somit ist diese Patientengruppe gut geeignet, den Einfluss einer gestörten Glukosetoleranz und einer damit einhergehenden Hyperinsulinämie auf kognitive Leistungen zu prüfen. Neben den demographischen Daten der untersuchten Probandengruppen werden daher die Ergebnisse neuropsychologischer Tests sowie metabolische Marker wie Glukosetoleranz, Insulinkonzentration im nüchternen Zustand und Kortisolkonzentration erfasst.

### **Ergebnisse**

Gestationsdiabetikerinnen weisen in allen oGTT Ergebnissen durchschnittlich signifikant höhere Blutglukosewerte auf. 34,4 % der GDM-Patientinnen zeigen in der vorliegenden Studie einen IGT. Keine der Probandinnen weist einen manifesten Typ-2-Diabetes mellitus auf. Sowohl bei einer IGT als auch unter den Gestationsdiabetikerinnen sind höhere Insulinwerte nachweisbar.

Die Gruppen GDM/Kontroll unterscheiden sich in der Kortisolkonzentration nicht signifikant. Die IGT-Gruppe weist jedoch höhere Kortisolwerte auf, was den Zusammenhang von Glukose und Kortisol im Blut bestätigt.

In der Auswertung der neuropsychologischen und psychiatrischen Tests können keine linearen Korrelationen zwischen den Testergebnissen und Blutglukosewerten gemessen werden. Es bestehen in einigen Tests lediglich Tendenzen im GDM/Kontroll Vergleich sowie im IGT/NGT Vergleich. Im NGT/IGT Gruppenvergleich sind die unterschiedlichen Gruppenvolumina (48:14) ein wichtiger Störfaktor, der das Ergebnis mit Vorsicht betrachten lässt.

In der Differenzierung des Kortisolmetabolismus wurde bei sechs Patientinnen ein erhöhter Kortisolwert gemessen. Auch hier ergeben die Testergebnisse keine signifikanten Unterschiede bei unterschiedlichen Kortisolkonzentrationen. Die Gruppen sind hier ebenfalls unterschiedlich groß. Keines der Testergebnisse lässt Abhängigkeiten von der Insulinkonzentration feststellen.

Keine der neuropsychologischen und psychiatrischen Testergebnisse weisen eine klar signifikante Tendenz im Zusammenhang mit der jeweiligen metabolischen Situation auf. Nur die metabolische Situation selbst steht für einen chronisch veränderten Glukose-, Insulin- sowie Kortisolhaushalt unter ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen.

### **Schlussfolgerung**

Worauf schon die Literatur hinweist, kann mit dieser Studie bestätigt werden: Eine langfristige metabolische Kontrolle stellt einen essentiellen Faktor in der adäquaten Betreuung von GDM Patientinnen dar. Dies wird nicht nur durch eine IGT bei einem Drittel der Probandinnen, sondern auch durch durchschnittlich höhere Insulin- und Kortisolspiegel 5,5 Jahre nach der Erkrankung bestätigt.

Die Objektivierung einer psychiatrischen Beeinträchtigung oder Einschränkung neuropsychologischer Funktionen aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie konnte nicht eindeutig bestätigt werden. In Gedächtnistests sowie im subjektiven psychischen und somatischen Befinden konnten nur tendenzielle Unterschiede gemessen werden. Dies gilt auch in Abhängigkeit von der metabolischen Kontrolle unabhängig eines zu Grunde liegenden Gestationsdiabetes.

Auch wenn die Studie keine kognitive Beeinträchtigung nachweisen konnte, sind Störungen durch langfristige metabolische Dysfunktionen nicht auszuschließen. Bei der Durchführung weiterer derartiger Studien sind unbedingt die von uns ein-

bezogenen Stoffwechselfparameter (Kortisol, Insulin und Glukose) mit Einfluss auf die Kognition einzubeziehen.

Ein regelmäßiges Follow-Up der Schwangeren mit Gestationsdiabetes sollte in jedem Fall erfolgen, um einen postpartalen Typ-2-Diabetes mellitus rechtzeitig zu erkennen und therapieren zu können.

## **Danksagung**

Ganz besonderen Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater **PD Dr. Kai Bühling**, der mir durch Kompetenz, Idealismus und Ideenreichtum eine interessante Arbeit ermöglicht hat, an der ich große Freude hatte und die mich viel gelehrt hat. **Dr. Jutta Sidor** danke ich für die konstruktive Kritik im Diabetesteil.

Für die Unterstützung auf dem neurologischen Gebiet gilt mein großer Dank **Dr. Karsten Witt**, der keine Mühe gescheut hat, mich in die Geheimnisse der Neuropsychologie einzuführen und damit inhaltlich eine essentielle Hilfe war.

Für viel Geduld und die Beantwortung aller meiner Fragen bedanke ich mich sehr bei **Frau Ursula Stein** und **Frau Gerda Siebert** (Labor und Statistikberatung), die an der inhaltlichen Gestaltung maßgeblich beteiligt waren und immer eine freundliche Hilfe waren.

Für die intensive und liebevolle Begleitung während einer interessanten und wichtigen Zeit danke ich besonders meinen **Eltern, Irene**, meinen Brüdern **Carlos** und **Felix** und **Anna**.

## Lebenslauf

Tatjana Gräfin von Hardenberg  
geboren am 01.09.1976 in Hamburg

### Ausbildung

1996	Abitur Schule Louisenlund
1997-1999	Vorklinik Freie Universität Berlin
04/1999	Physikum Freie Universität Berlin
1999-2004	Humboldt Universität/ Charité zu Berlin
04/2000	1. Staatsexamen Humboldt Universität
2001-2002	Lund's Universität, Schweden
04/2003	2. Staatsexamen Humboldt Universität
04/2004	3. Staatsexamen und Approbation Humboldt Universität

### Berufserfahrung

07-09/1998	Famulatur in der Pädiatrie an der Pretoria University, Südafrika
04-10/1999	Forschung in der Kardiologie an der New York University (Prof. S. Sedlis)
2001	Famulatur in der Klinik für Geburtsmedizin, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin (Prof. J. Dudenhausen)
2003 PJ	- Chirurgie, Spital Zollikerberg, Schweiz (Prof. F. Frick) - Kinderkardiologie, Guy's Hospital, King's College London (Prof. R. Tulloh) - Pädiatrie, Kinderuniversitätsspital Zürich (Prof. R. Seger) - Innere Medizin, Spital Uster, Schweiz (Prof. M. Spiegel)
Seit 01/2005	Assistenzärztin der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie an der Wolfgang-Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main (Prof. T. Klingebiel)

### Sprachen

Englisch, Französisch, Schwedisch



## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich die komplett selbstständige Verfassung der vorliegenden Promotion, die eine in sich geschlossene Darstellung der Forschungsarbeit und ihrer Ergebnisse enthält. Es wurden alle angewendeten Hilfsmittel und Quellen vollständig angegeben und der Text der Dissertation wurde bisher noch nicht veröffentlicht. Die Arbeit stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar.

Tatjana Gräfin von Hardenberg

Berlin, 2. Dezember 2005

# Literaturquellen

---

- i [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Frauenarzt. 1993;34:13-14.](#)
- ii [Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes mellitus. Diabetes Care. 1998;16 \(21 suppl. 2\):B161-B167.](#)
- iii [Tamas G, Kerenyi Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109 \(suppl.2\):400-11.](#)
- iv [Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. J Am Med Assoc. 1993;269\(5\):609-615.](#)
- v [Statistisches Bundesamt \(Hrsg.\): Gesundheitsbericht für Deutschland. Metzler, Stuttgart. 1999:237-242.](#)
- vi [Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. Diabetes Care. 1998;\(suppl.2\):B19-26.](#)
- vii [Xiong X, Bian X, Huang X. Observation of the long-term serum insulin level in women with gestational diabetes history. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1999;34\(8\):465-6.](#)
- viii [Kumakura S, Maddux BA, Sung CK. Overexpression of membrane glycoprotein PC-1 can influence insulin action at post-receptor site. J Cell Biochem. 1998;68\(3\):366-377.](#)
- ix [Tomazic M, Janez A, Sketelj A, Kocijancic A, Eckel J, Sharma PM. Comparison of alterations in insulin signalling pathway in adipocytes from Type II diabetic pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 2002;45\(4\):502-8.](#)
- x [Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, Gómez P, Paz-Rojas E, Montilla P, Marín C, Velasco MJ, Blanco-Molina A, Jiménez Perepérez JA, Ordovás JM. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. Diabetologia. 2001;44\(11\):2038-2043.](#)
- xi [Ramachandran A, Snehalatha C, Kapur A, Vijay V, Mohan V, Das AK, Rao PV, Yajnik CS, Prasanna Kumar KM, Jyotsna D. High prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in India. Diabetologia. 2001;44\(9\):1094-1101.](#)
- xii [Kerenyi Z, Tabak AG, Stella P, Bosnyak Z, Simon K, Karadi I, Tamas G. Association between socioeconomic factors and the metabolic syndrome in women with prior gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2000;23\(9\):1444-1445.](#)
- xiii [Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cucuru I, Ghio A, Chatzianagnostou K, Bottone P, Teti G, Del Prato S, Benzi L. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. Diabetes Res Clin Pract. 2003;62\(2\):131.](#)

- 
- [xiv](#) Bühling KJ, Sidor J, Kemper I, Dudenhausen JW. Gestationsdiabetes: Screening , oraler Glukosetoleranztest und Blutzuckertagesprofil. *Dtsch Med Wochenschrift*. [2003;128\(25-26\):1408-1411](#).
- [xv](#) Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal Age and Screening for Gestational Diabetes, A Population Based Study. *Obstet Gynecol*. [1989;73\(4\):557-561](#).
- [xvi](#) Weiss PA, Walcher W, Scholz H. Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. *Geburtsh Frauenheilk*. [1999;59:535-544](#).
- [xvii](#) Weiss P. Diabetes in pregnancy: Lessons from the fetus. In: Dornhorst A, Hadden D: *Diabetes and Pregnancy: An international Approach to Diagnosis and Management*, Wiley, Chichester. [1996:221-240](#).
- [xviii](#) Shushan A, Ezra Y, Samueloff A. Early treatment of gestational diabetes reduces the rate of fetal macrosomia. *Am J Perinatol*. [1997;14\(5\):253-256](#).
- [xix](#) Drexel H, Bichler A, Sailer S, Breier C, Lisch HJ, Braunsteiner H, Patsch JR. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. [1988;11\(10\):761-768](#).
- [xx](#) Salzberger M, Liban E. Diabetes and antenatal fetal death. *Isr J Med Sci*. [1975;1\(6\)1:623-628](#).
- [xxi](#) Damm P, Kuhl C, Hornnes P, Molsted-Pedersen L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. [1995;18\(5\):654-665](#).
- [xxii](#) Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, Loch H, Pedersen O, Damm P. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*. [2004;27\(5\):1194-1199](#).
- [xxiii](#) Damm P. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. [1998;45\(5\):495-509](#).
- [xxiv](#) O'Sullivan J. The Boston Gestational Diabetes Studies: Review and Perspectives. In: Sutherland H, Stowers J, Pearson D: *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn IV*. Springer, London. [1989:287-294](#).
- [xxv](#) Major C, DeVeciana M. Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*. [1998;179\(4\):1038-1042](#).
- [xxvi](#) Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C. Follow-up of women with previous GDM. Insulin, C-peptide, and proinsulin responses to oral glucose load. *Diabetes*. [1991;40\(suppl.2\):136-141](#).
- [xxvii](#) O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA*. [1982;248\(8\):949-952](#).
- [xxviii](#) Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. [1991;165\(4\):914-919](#).

- 
- [xxix](#) Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Tyzbit E, Sims EA. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; [155\(6\):1255-62.](#)
- [xxx](#) Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* [1992;167\(3\):607-16.](#)
- [xxxii](#) Dornhorst A, Paterson C., Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Medicine.* [1992;9\(9\):820-825.](#)
- [xxxiii](#) Oats J. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: overview and commentary on first session. *Diabetes Care.* [1998;21\(suppl.2\):B58-59](#)
- [xxxiiii](#) Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes.* [1999;48\(4\):848-854.](#)
- [xxxv](#) Damm P, Vestergaard H, Kuhl C, Pedersen O. Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* [1996;174\(2\):722-9.](#)
- [xxxvi](#) Bergman RN, Ader M, Hücking K, Van Citters G. Accurate Assessment of  $\beta$ -Cell Function. *Diabetes.* [2002;51\(suppl.1\):212-220.](#)
- [xxxvii](#) Basu R, Breda E, Oberge AL, Powell CC, Man CD, Basu A, Vitton JL, Klee GG, Arora P, Jensen MD, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes.* [2003;52\(7\):1738-1748.](#)
- [xxxviii](#) Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of Pregnancy and progeny. *Diabetes.* [1980;29\(12\):1023-1035.](#)
- [xxxix](#) Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics.* [1998;101\(2\):E9.](#)
- [xl](#) Silverman B, Landsberg L, Metzger B. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers: association with the subsequent development of childhood obesity. *Ann N Y Acad Sci.* [1993;699:36-45.](#)
- [xli](#) Seidman DS, Laor A, Stevenson DK, Sivan E, Gale R, Shemer J. Macrosomia does not predict overweight in late adolescence in infants of diabetic mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* [1998;77\(1\):58-62.](#)
- [xlii](#) Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Diabetes and Obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care.* [1993;16\(1\):310-314.](#)
- [xliii](#) Plagemann A. Fetal Programming and functional teratogenesis: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med.* [2004;32\(4\):297-305.](#)
- [xliv](#) Gunderson EP. Intensive nutrition therapy for gestational diabetes. *Diabetes Care.* [1997;20\(2\):221-226.](#)

- 
- [xliv](#) Wang Y, Storlien LH, Jenkins AB, Tapsell LC, Jin Y, Pan JF, Shao YF, Calvert GD, Moses RG, Shi HL, Zhu XX. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care*. [2000;23\(4\):460-464](#).
- [xlv](#) American Diabetes Association: Gestational Diabetes mellitus. *Diabetes Care*. [2001;24\(suppl.1\):77-79](#).
- [xlvi](#) Langer O. When diet fails: insulin and oral hypoglycemic agents as alternatives for the management of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. [2002;11\(4\):218-25](#).
- [xlvii](#) Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. [1998;11\(3\):263-268](#).
- [xlviii](#) Homko CJ, Reece EA. Self-monitoring of blood glucose in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. [2002;12\(6\):389-95](#).
- [xlix](#) Fontaine P. Self-monitoring of blood glucose in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. [2003;29\(2\):S37-41](#).
- [l](#) Thomas-Dobersen D. Nutritional Management of Gestational Diabetes and Nutritional Management of Women With a History of Gestational Diabetes: Two Different Therapies or the Same? *Clinical Diabetes*. [1999;17\(4\):1556-64](#).
- [li](#) Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. [1989;161\(2\):415-419](#).
- [lii](#) Arbeitsgemeinschaft Diabetes u. Schwangerschaft der DDG: Die ärztliche Betreuung der schwangeren Diabetikerin. *Diabetologie Informationen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. [1997;4:275-281](#).
- [liii](#) Schäfer U, Songster G. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. [1997;177\(5\):1165-1171](#).
- [liv](#) Schäfer-Graf U. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. *Frauenarzt*. [2003;44\(4\):439-441](#).
- [lv](#) Langer O. A spectrum of glucose thresholds may effectively prevent complications in the pregnant diabetic patient. *Semin Perinatol*. [2002;26\(3\):196-205](#).
- [lvi](#) Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bleys R, Gispen WH. Ageing and Diabetes. *European Journal of Pharmacology*. [2002;441\(1-2\):1-14](#).
- [lvii](#) MacLeod KM, Hepburn DA, Deary IJ, Goodwin GM, Dougall N, Ebmeier KP, Frier BM. Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. [1994;37\(3\):257-263](#).
- [lviii](#) Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during chronic and acute hyperglycemia. *Stroke*. [1987;18\(1\):52-58](#).
- [lix](#) McCall AL. The Impact of Diabetes on the CNS. *Diabetes*. [1992;41\(5\):557-570](#).

- 
- [lx](#) Foster JK, Lidder PG, Sünram SI. Glucose and memory: fractionation of enhancement effects. *Psychopharmacology*. 1998;137(7):259-270.
- [lxi](#) Korol DL, Gold PE. Glucose, Memory and Ageing. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(suppl.):764-771.
- [lxii](#) Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neuroscience*. 2000;23(11):542-549.
- [lxiii](#) Arvanitakis Z, Wilson RD, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. *Arch Neur*. 2004;61(5):661-666.
- [lxiv](#) Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K. Change in Cognitive Function by Glucose Tolerance Status in Older Adults. a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1327-33.
- [lxv](#) Messier C, Tsiakas M, Gagnon M, Desrochers A, Awad N. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. *Neurobiology of Ageing*. 2003;24(7):985-1003.
- [lxvi](#) Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkänen L, Helkala EL, Hänninen T, Riekkinen P, Soininen H, Laakso M. Cognitive Function in an Elderly Population With Persistent Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 1998;21(3):398-402.
- [lxvii](#) Awad N, Gagnon M, Desrochers A, Tsiakas M, Messier C. Impact of peripheral glucoregulation on memory. *Behav Neurosci*. 2002;116(4):691-702.
- [lxviii](#) Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, Luby J, Dagogo-Jack A, Alderson A. Memory Improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Ageing*. 1996;17(1):123-130.
- [lxix](#) Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving Influence of Insulin on Cognitive Functions in Humans. *Neuroendocrinology*. 2001;74(4):270-280.
- [lxx](#) Biessels GJ, Bravenboer B, Gispen WH. Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease. *European Journal of Pharmacology*. 2004;490(1-3):14.
- [lxxi](#) Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50(1):164-168.
- [lxxii](#) Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive functioning. The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1997;20(9):1388-1395.
- [lxxiii](#) Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD, Cherrier MR, Lofgreen C, Latendresse S, Petrova A, Plymate S, Raskind M, Grimwood K, Veith RC. Enhancement of Memory in Alzheimer Disease With Insulin and Somatostatin, but Not Glucose. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1135-1140.

- 
- [lxxxiv](#) Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon MJ, Alkon DL. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *Neuroscience Letters*. [1996;208\(1\):53-56](#).
- [lxxxv](#) Palovcik AR, Phillips MI, Kappy MS, Mohan K, Raizada. Insulin inhibits pyramidal neurons in hippocampal slice. *Brain Research*. [1984;309\(1\):187-191](#).
- [lxxxvi](#) Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, Porte D, Dorsa DM. Insulin and the brain. *Annu Rev Psychol*. [1987;49\(3\):335-347](#).
- [lxxxvii](#) Dantz D, Beversdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkmann W, Born J, Fehm HL, Peters A. Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. [2002;87\(2\):835-840](#).
- [lxxxviii](#) Peters A, Schweiger U, Fruehwald-Schultes B, Born J, Fehm HL. The neuroendocrine control of glucose allocation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. [2002;110\(5\):199-211](#).
- [lxxxix](#) Kimura T, Takamatsu J, Ikeda K, Kondo A, Miyakawa T, Horiuchi S. Accumulation of advanced glycation end products of the Maillard reaction with age in human hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*. [1996;208\(1\):53-56](#).
- [lxxx](#) Li YM, Dickson DW. Enhanced binding of advanced glycation endproducts (AGE) by the ApoE4 isoform links the mechanism of plaque deposition in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. [1997;226\(3\):155-158](#).
- [lxxxxi](#) Kumari M, Brunner E, Fuhrer R. Minireview: Mechanisms by Which the Metabolic Syndrome and Diabetes Impair Memory. *Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. [2000;55\(5\):B228-B232](#).
- [lxxxii](#) Asimakopoulou KG, Hampson SE, Morrish NJ. Neuropsychological functioning in older people with Type II diabetes: the effect of controlling for confounding factors. *Diabetic Medicine*. [2002;19\(4\):311-316](#).
- [lxxxiii](#) Gold PE. Role of glucose in regulating the brain and cognition. *American Journal of Clinical Nutrition*. [1995;61\(suppl.4\):987-995](#).
- [lxxxiv](#) Donohoe RT, Benton D. Glucose tolerance predicts performance on tests of memory and cognition. *Physiology and Behaviour*. [2000;71\(3-4\):395-401](#).
- [lxxxv](#) Welsh B, Wecker L. Effects of Streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res*. [1991;16\(4\):453-460](#).
- [lxxxvi](#) Harik SI, Gravina SA, Kalaria RN. Glucose transporter of the blood-brain barrier and brain in chronic hyperglycemia. *J Neurochem*. [1988;51\(6\):1930-1934](#).
- [lxxxvii](#) Gjedde A, Crone C. Blood-brain glucose transfer: repression in chronic hyperglycemia. *Science*. [1981;214\(4519\):456-457](#).

- 
- [lxxxviii](#) Hasselbalch SG, Knudsen GM, Capaldo B, Postiglione A, Paulson OB. Blood-Brain Barrier Transport and Brain Metabolism of Glucose during Acute Hyperglycemia in Humans. *J Clin End Met.* [2001](#); [86\(5\)](#):[1986-1990](#).
- [lxxxix](#) Stewart R, Liolitsa D. Type 2 Diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet. Med.* [1999](#); [16\(2\)](#):[93-112](#).
- [xc](#) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Is type 2 Diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical Review of published studies. *Diabetes Care.* [1997](#); [20\(3\)](#):[438-445](#).
- [xci](#) Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci.* [2003](#); [100\(4\)](#):[2019-2022](#).
- [xcii](#) Mankovsky BN. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *J. Diabet. Complic.* [1997](#); [10\(4\)](#):[228-242](#).
- [xciii](#) Levy J, Gavin JR, Sowers JR. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Neuroendocrinology.* [1994](#); [96\(3\)](#):[260-273](#).
- [xciv](#) Biessels GJ, Ter Laak AP, Hamers F, Gispen WH. Neuronal Ca<sup>2+</sup> dysregulation in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol.* [2002](#); [447\(2-3\)](#):[201-209](#).
- [xcv](#) Spinedi E, Gaillard RC. Stimulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis by the central serotonergic pathway: involvement of endogenous corticotropin-releasing hormone but not vasopressin. *J Endocrinol Invest.* [1991](#); [14\(7\)](#):[551-557](#).
- [xcvi](#) Ockenfels JS, Porter L, Kirschbaum C, Hellhammer DH, Stone AA. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology.* [1998](#); [23\(4\)](#):[353-370](#).
- [xcvii](#) Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.* [1996](#); [58\(17\)](#):[1475-83](#).
- [xcviii](#) Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology.* [1994](#); [19\(4\)](#):[313-33](#).
- [xcix](#) Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview Department of Clinical and Physiological Psychology, University of Trier. *Neuropsychobiology.* [1989](#); [22\(3\)](#):[150-69](#).
- [c](#) Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Alber MS, Rowe JW. Increase in Urinary Cortisol Excretion and Memory Declines: MacArthur Studies of successful Ageing. *J Clin Endocrinol Metab.* [1997](#); [82\(8\)](#):[2458-2465](#).



- 
- ci Sandeep TC, Yau JL, MacLulich AM, Noble J, Deary IJ, Walker BR, Seckl JR. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(17):6734-6739.
- cii Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 1984;5(1):25-44.
- ciii Horner HC, Packan DR, Sapolsky RM. Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinology.* 1990;52(1):57-64.
- civ de Leon MJ, McRae T, Rusinek H, Convit A, De Santi S, Tarshish C, Golomb J, Volkow N, Daisley K, Orentreich N, McEwen B. Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3251-3259.
- cv Sturm W, Herrmann, Wallesch. Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie, Aufgaben und Strategien der neuropsychologischen Diagnostik, 2000.
- cvi Lezak MD. Neuropsychological Assessment, New York, 2nd edition, Oxford University Press, 1983.
- cvi Llorente, Vizcano A, Cejudo-Bolivar JC. Memories and Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2001;32(12):1163-72.
- cvi Koss E. Neuropsychology an Alzheimer's disease. *Clin Geriatr Med.* 1994;10(2):299-313.
- cix Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Ten-Point Clock Test: a correlation analysis with other neuropsychological tests in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(4):347-53.
- cx Andres P, Van der Linden M. Are central executive functions working in patients with focal frontal lesions? *Neuropsychologia.* 2002;40(7):835-45.
- cx Arbizu J, Larumbe R, Gamez C, Marti J, Martinez-Lage J, Richter J. Correlations between brain SPECT and neuropsychology assessments in mild and moderate stages of Alzheimer's disease. *Rev Esp Med Nucl.* 1999;18(4):252-60.
- cxii Robbins TW, Elliott R, Sahakian BJ. Neuropsychology-dementia and affective disorders. *Br Med Bull.* 1996;52(3):627-43.
- cxiii Miller EN, Satz P, Visscher B. Computerized and conventional neuropsychological assessment of HIV-1-infected homosexual men. *Neurology.* 1991;41(10):1608-16.
- cxiv Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8.
- cxv Björntorp P, Holm E, Rosmond R. Hypothalamic arousal, Insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(5):373-83.

- 
- cxvi Delaney RC, Prevey ML, Cramer J, Mattson RH. Test-retest comparability and control subject data for the Rey-Auditory Verbal Learning Test and Rey-Osterrieth/Taylor Complex Figures. *Arch Clin Neuropsychology*. 1992;7(6):523-528.
- cxvii Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press, 1998.
- cxviii Amodio P, Wenin H, Del Piccolo F, Mapelli D, Montagnese S, Pellegrini A, Musto C, Gatta A, Umilta C. Variability of Trail making Test, symbol digit Test and line trait test in normal people. A normative Study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Ageing Clin Exp Res*. 2002;14(2):117-131.
- cxix Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacona M, Capitani E. Trail making Test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci*. 1996;17(4):305-309.
- cxx Martin TA, Hoffmann NM, Donders J. Clinical Utility of the trail making test ratio score. *Appl Neuropsychology*. 2003;10(3):163-169.
- cxxi Daniels C, Witt K, Wolff S, Jansen O, Deuschl G. Rate dependency of the human cortical network subserving executive functions during generation of random number series – a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*. 2003;345(1):25–28.
- cxxii Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the Validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology*. 1998;31(3):160–168.
- cxxiii Endler NS, Rutherford A, Denisoff E. Beck Depression inventory: exploring its dimensionality in a non-clinical population. *J Clin Psychol*. 1999;55(10):1307-1312.
- cxxiv Shenal BV, Harrison DW, Demaree HA. The Neuropsychology of Depression: A Literature Review and Preliminary Model. *Neuropsychology Review*. 2003;13(1):33-42.
- cxxv MacLeod C, Mathews A. Cognitive-experimental approaches to the emotional disorders. In Martin PR: Handbook of behavior therapy and psychology science: an integrative approach. Oxford: Pergamon Press, 1991.
- cxxvi Hessel A, Schumacher J, Geyer M, Brähler E. Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*. 2000;47:27-49.
- cxxvii Balkau B, Eschwège E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Ducimetière P. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. *BMJ*. 1993;307(6899):295-299.
- cxxviii Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3(2):463-524.

- 
- [cxxxix](#) Kenny S, Aubert R, Geiss L. Prevalence and incidence of non-insulin-dependent diabetes, *Diabetes in America*, [2nd Edition](#). Bethesda, MD: NIH Publication. 95–1468;47–68, [1995](#)
- [cxxx](#) Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. [1998](#); [147\(6\)](#):[574–580](#).
- [cxxxix](#) Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, Sturis J. Defects in Insulin Secretion and Action in Women with a History of Gestational Diabetes. *Diabetes*. [1995](#); [44\(5\)](#):[506-512](#).
- [cxxxixii](#) Andrews RC, Herlihy O, Livingstone DEW, Andrew R, Walker B. Abnormal Cortisol Metabolism and Tissue Sensitivity to Cortisol in Patients with Glucose Intolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. [2002](#); [87\(12\)](#):[5587-5593](#).
- [cxxxixiii](#) Erlanger DM, Kutner KC, Jacobs AR. Hormones and Cognition: Current Concepts and Issues in Neuropsychology. *Neuropsychology Review*. [1999](#); [9\(4\)](#):[175-206](#).
- [cxxxixiv](#) Varghese FP, Brown ES. The Hypothalamic-Pituitary Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry*. [2001](#); [3\(4\)](#):[151-155](#).
- [cxxxixv](#) Lindeman RD, Romero LJ, LaRue A, Yau CL, Schade DS, Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ. A Biethnic Community Survey of Cognition in Participants With Type 2 Diabetes, Impaired Glucose Tolerance, and Normal Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. [2001](#); [24\(9\)](#):[1567-1572](#).
- [cxxxixvi](#) Leung HC, Skudlarski P, Gatenby JC, Peterson, BS, Gore JC. An Event-related Functional MRI Study of the Stroop Color Word Interference Task. *Cerebral Cortex*. [2000](#); [10\(6\)](#):[552-560](#).
- [cxxxixvii](#) Petrides M, Alivisatos B, Frey S. Differential activation of the human orbital, mid-ventrolateral, and mid-dorsolateral prefrontal cortex during the processing of visual stimuli. *Proc Natl Acad Sci*. [2002](#); [99\(8\)](#):[5649-5654](#).
- [cxxxixviii](#) Strenge H, Bohm J. Random Number Generation in native and foreign languages. *Percept Mot Skills*. [2004](#); [98\(3Pt2\)](#):[1153-1161](#).
- [cxxxixix](#) Horne RL, Evans FJ, Orne MT. Random number generation, psychopathology and therapeutic change. *Arch Gen. Psychiatry*. [1982](#); [39\(6\)](#):[680–683](#).
- [cxli](#) Spatt J, Goldenberg G. Components of random generation by normal subjects and patients with dysexecutive syndrome. *Brain Cogn*. [1993](#); [23\(2\)](#):[231-42](#).
- [cxli](#) Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, Pyorala K, Riekkinen P, Laakso M. Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. *Hypertension*. [1993](#); [22\(5\)](#):[771-779](#).