

Fötale Programmierung:
Der Einfluss von pränatalem Stress auf Entwicklung,
Temperament und HHNR-Achsen-Funktion
des Säuglings –
eine prospektive Studie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Philosophischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von

Christin Haselbeck

Kiel

2012

Erstgutachter: Prof. Dr. Günter Köhnken
Zweitgutachter: Prof. Dr. Wolf-Dieter Gerber
Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2013
durch den zweiten Prodekan Prof. Dr. Krieger
zum Druck genehmigt am: 31.01.2013

DANKSAGUNG

Meine Doktorarbeit hat mich in den letzten fünf Jahren meines Lebens begleitet. Auf diesem Weg haben mich viele Personen auf die ein oder andere Art unterstützt und hierfür möchte ich all diesen Personen von Herzen danken.

Bei allen Müttern und deren Säuglingen, die an meiner Studie teilgenommen haben, bedanke ich mich von Herzen für ihr Vertrauen und ihre große Zuverlässigkeit. Ohne sie wäre diese Doktorarbeit nicht zustande gekommen.

Bei Prof. Gerber bedanke ich mich besonders dafür, dass er mir in den letzten fünf Jahren die Möglichkeit gegeben hat, mich an seinem Institut sowohl im Rahmen dieser Doktorarbeit, als auch durch meine psychologisch-psychotherapeutische Tätigkeit und die weiteren vielfältigen Aufgaben am IMPS beruflich und persönlich weiter zu entwickeln.

Bei Prof. Köhnken bedanke ich mich sehr dafür, dass er mich als Doktorandin auf dem Feld der klinischen Psychologie auf meinem Weg zur Promotion am Psychologischen Institut in Kiel gerne unterstützt hat.

Bei Frau Dr. Gerber-von Müller bedanke ich mich für die vier gemeinsamen Jahre in der Kinder- und Jugendambulanz ViFa des IMPS, in denen ich sehr viel lernen durfte und in denen mich ihre Begeisterung und Freude an der Arbeit mit Kindern und deren Eltern angesteckt hat.

Bei Dr. Uwe Niederberger bedanke ich mich sehr herzlich für die große Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Arbeit. Seine Rückmeldungen zu allen Teilen der Arbeit sowie seine motivierenden Worte beim „Endspurt“ waren sehr wertvoll.

Bei Frau Prof. Holterhus und Dr. Alexandra Kulle bedanke ich mich für die Auswertung meiner Kortisoldaten in der Kinderklinik des UK-SH und für die angenehme Zusammenarbeit. Es war sehr interessant, einen Einblick in die Arbeit des endokrinologischen Labors zu bekommen.

Bei meiner ehemaligen Kollegin Dr. Yvonne Radtke bedanke ich mich für ihre Unterstützung insbesondere in der Planungsphase meiner Doktorarbeit. Es

war mir zu Beginn eine große Hilfe, auf ihre Erfahrungen mit Kortisoldatenerhebungen aufbauen zu können.

Bei Dipl.-Psych. Franziska Damm bedanke ich mich ebenfalls für die Unterstützung in der Planungsphase meiner Arbeit. Es war sehr interessant, einen Einblick in die Durchführung ihres Projekts mit Säuglingen in Bremen zu bekommen.

Bei Dr. Christine Otto-Morris bedanke ich mich für die Einführung in die Anwendung der Bayley Scales im Rahmen einer Untersuchung in der Kinderklinik. Dies war eine wichtige Vorbereitung für meine eigenen Untersuchungen.

Bei meiner Ausbildungskollegin Dipl.-Psych. Jessica Gottwald bedanke ich mich sehr, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Untersuchungen mit Emil zu trainieren und somit im Umgang mit Säuglingen vertrauter zu werden.

Bei den (ehemaligen) HiWis Eva Sothen, Christoph Block, Wienke Voss und Henning Silkenstedt bedanke ich mich sehr für die tatkräftige Unterstützung bei der umfangreichen Dateneingabe in SPSS. Sie haben hierbei wertvolle Unterstützung geleistet.

Bei meinem Studienkollegen und Freund Dr. Ole Traupe bedanke ich mich für die fruchtbaren Diskussionen in der Planungsphase der statistischen Auswertung meiner Daten.

Bei meinen ehemaligen Kolleginnen und Freundinnen Dipl.-Psych. Sabine Kobs, Dipl.-Psych. Elisabeth Steinmann und Dr. Brigitte Rentmeister bedanke ich mich für ihre fachliche und unersetzliche emotionale Unterstützung während der gesamten Zeit. Dank ihnen habe ich so manches Motivationstief überwunden.

Bei meinen Freundinnen Elena, Kristina und Simone bedanke ich mich sehr für ihr Verständnis während der gesamten Zeit der Erstellung meiner Arbeit und dafür, dass sie mir immer wieder gezeigt haben, dass es noch ein Leben außerhalb der Doktorarbeit gibt.

Bei meiner Familie – meiner Mutter, meinem Vater und Hanne sowie meinem Opa – bedanke ich mich für Ihren Glauben an mich. Papa und Hanne danke

ich besonders auch für die großzügige finanzielle Unterstützung während der Jahre, in denen ich parallel zur Doktorarbeit meine VT-Ausbildung absolviert habe.

Bei Til bedanke ich mich für seine großartige Unterstützung während dieser manchmal anstrengenden Zeit. Ich bin dankbar, mit Dir an meiner Seite durchs Leben zu gehen und freue mich auf alles, was wir noch gemeinsam erleben werden.

Ich bin dankbar für die herzlichen Menschen, die mich auf meinem Weg begleiten, für die schönen Momente und ebenso für die Herausforderungen, an denen ich wachsen kann.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	13
2	THEORETISCHER UND EMPIRISCHER HINTERGRUND.....	15
2.1	STRESS	15
2.1.1	Definitionen und Modelle	15
2.1.2	Stressphysiologie, HHNR-Achse und Kortisol.....	20
2.1.3	Stressinduktion und Still-Face-Paradigma	28
2.2	ENTWICKLUNG DES FÖTUS UND SÄUGLINGS	33
2.2.1	Entwicklung des ZNS und der HHNR-Achse	33
2.2.2	Entwicklung beobachtbaren Verhaltens	37
2.2.3	Mutter-Kind-Physiologie während der Schwangerschaft.....	41
2.3	FÖTALE PROGRAMMIERUNG.....	45
2.3.1	Definition „Fötale Programmierung“ und Historie des Konzepts	45
2.3.2	Fötale Programmierung durch Stress.....	49
2.3.3	Epigenetik und fötale Programmierung	55
2.3.4	Tierstudien zur fötalen Programmierung durch Stress.....	63
2.3.5	Humanstudien zur fötalen Programmierung durch Stress	77
3	ZUSAMMENFASSUNG UND ABLEITUNG DER FRAGESTELLUNG	101
4	EMPIRISCHE UNTERSUCHUNG	115
4.1	VERSUCHSPLANUNG UND OPERATIONALISIERUNG DER VARIABLEN	115
4.1.1	Unabhängige Variable	115
4.1.2	Abhängige Variablen	116
4.1.3	Störvariablen und Maßnahmen der Kontrolle.....	117
4.2	UNTERSUCHUNGSABLAUF	125
4.3	UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....	128
4.3.1	Still-Face-Paradigma	128
4.3.2	Speichelkortisolmessung.....	131
4.3.3	Fragebögen	137
4.3.4	Bayley Scales of Infant Development III.....	141
4.3.5	Sonstige Erhebungs- und Informationsbögen	142
4.3.6	Statistische Auswertung	143
4.4	STICHPROBE	143
4.4.1	Ein- und Ausschlusskriterien	143
4.4.2	Rekrutierung	144

4.4.3	Allgemeine Stichprobenbeschreibung	144
4.4.4	Gruppeneinteilung	150
4.4.5	Vergleichende Stichprobenbeschreibung nach Gruppeneinteilung	152
5	ERGEBNISSE	157
5.1	ERGEBNISSE ZUR PRÄNATAL BERICHTETEN GESAMTSTRESSBELASTUNG	157
5.1.1	Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und Entwicklung	157
5.1.2	Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und Temperament	160
5.1.3	Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und basales Kortisol der Säuglinge.....	161
5.1.4	Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und Kortisolreaktion der Säuglinge	163
5.2	ERGEBNISSE ZUR PRÄNATAL MITTLEREN BASALEN KORTISOLAUSCHÜTTUNG.....	165
5.2.1	Pränatale basale Kortisolausschüttung und Entwicklung.....	165
5.2.2	Pränatale basale Kortisolausschüttung und Temperament.....	168
5.2.3	Pränatale basale Kortisolausschüttung und basales Kortisol der Säuglinge	168
5.2.4	Pränatale basale Kortisolausschüttung und Kortisolreaktion der Säuglinge	169
5.3	ERGEBNISSE ZUR ZEITPUNKTABHÄNGIGEN BERICHTETEN STRESSBELASTUNG	170
5.3.1	Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und Entwicklung	170
5.3.2	Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und Temperament.....	173
5.3.3	Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und basales Kortisol der Säuglinge ...	175
5.3.4	Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und Kortisolreaktion der Säuglinge	175
5.4	ERGEBNISSE ZUR ZEITPUNKTABHÄNGIGEN BASALEN KORTISOLAUSCHÜTTUNG.....	176
5.4.1	Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und Entwicklung	176
5.4.2	Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und Temperament	181
5.4.3	Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und basales Kortisol der Säuglinge	181
5.4.4	Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und Kortisolreaktion der Säuglinge	182
5.5	ERGEBNISSE ZUR VORHERSAGE DURCH PRÄNATALEN STRESS	183
5.5.1	Vorhersage der Entwicklung durch pränatalen Stress	183
5.5.2	Vorhersage des Temperaments durch pränatalen Stress.....	186
5.5.3	Vorhersage basalen Kortisols der Säuglinge durch pränatalen Stress	187
5.5.4	Vorhersage der Kortisolreaktion der Säuglinge durch pränatalen Stress	189
5.6	KONTROLLE DER POSTNATAL BERICHTETEN STRESSBELASTUNG.....	190
5.7	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	192
6	DISKUSSION	193
6.1	PRÄNATALER STRESS UND ENTWICKLUNG	194
6.1.1	Grobmotorische Entwicklung	194
6.1.2	Feinmotorische Entwicklung	197
6.1.3	Kognitive Entwicklung.....	197
6.2	PRÄNATALER STRESS UND TEMPERAMENT	199

6.3	PRÄNATALER STRESS UND BASALE KORTISOLAUSSCHÜTTUNG	201
6.4	PRÄNATALER STRESS UND STRESSKORTISOLAUSSCHÜTTUNG	203
6.5	LIMITATIONEN UND AUSBLICK	207
6.5.1	Stichprobenziehung	207
6.5.2	Multiples Testen	208
6.5.3	Häusliche Kortisolatenerhebung	208
6.5.4	Stressinduktion und Kortisolreaktion	209
6.5.5	Postnatale Umwelt	210
6.5.6	Kurzfristige und langfristige Stressfolgen	210
6.5.7	Zusammenhang berichteter und physiologischer Stress	211
6.6	SCHLUSSFOLGERUNG	212
7	ZUSAMMENFASSUNG	215
8	LITERATUR	217
9	ANHANG	235

1 Einleitung

Die Hypothese der „Fötalen Programmierung“ geht allgemein davon aus, dass die intrauterinen Umweltbedingungen, denen ein Fötus im Mutterleib ausgesetzt ist, das Auftreten späterer Erkrankungen beeinflussen und somit bereits während der pränatalen Entwicklung die Weichen für die Gesundheit im späteren Leben gestellt werden. Diese Hypothese wurde bereits in den 80er Jahren von David J. P. Barker aufgestellt. Im Hinblick auf Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erwies sich das Modell der fötalen Programmierung als äußerst fruchtbarer Erklärungsansatz. Studien auf diesem Gebiet legen nahe, dass vorgeburtliche Einflüsse eine wichtige Rolle im Hinblick auf die spätere Auftretenshäufigkeit und Krankheitsentwicklung spielen.

Ein solcher pränataler Faktor, von dem angenommen wird, dass er sich ungünstig auf die spätere Gesundheit auswirkt, ist Stress. Die Bedeutung von Stress in der Schwangerschaft wurde im Hinblick auf verschiedene Geburtsparameter bereits gut untersucht. So zeigen sich klare Zusammenhänge zwischen pränatalem Stress und Schwangerschaftsdauer sowie Geburtsgewicht. Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht sind wiederum beides bekannte Risikofaktoren für spätere Entwicklungsverzögerungen. Tierexperimentelle Studien zeigen zudem einen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und einer veränderten Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-Achse) des Neugeborenen. Für den Menschen legen epidemiologische und eine bislang geringe Zahl an prospektiven Studien ebenfalls einen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und späteren Entwicklungsauffälligkeiten im kognitiven, psychomotorischen und emotionalen Bereich, sowie einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten psychischer Erkrankungen nahe.

In verschiedenen Modellen zur fötalen Programmierung durch Stress wird angenommen, dass intensive Stressbelastung während der Schwangerschaft u.a. über die erhöhte mütterliche Kortisolausschüttung, die HHNR-Achsen-Funktion des Fötus nachhaltig verändert. Die Programmierung während sensibler Phasen der fötalen Entwicklung ermöglicht evolutionsbiologisch betrachtet eine Anpas-

sung an die vermeintlich zu erwartende stressige und gefahrenvolle Umwelt nach der Geburt. Dieser Überlebensvorteil in einer frühen Lebensphase durch eine darauf angepasste HHNR-Achsen-Funktion geht mit einer erhöhten Stressreagibilität einher, die langfristig negative Gesundheitsfolgen stressassoziierter körperlicher und psychischer Erkrankungen nach sich ziehen kann.

Prospektive Studien, welche subjektives Stresserleben und Kortisolausschüttung der Schwangeren mit der HHNR-Achsen-Aktivität ihrer Säuglinge direkt in Beziehung setzen, fehlen bislang. Die vorliegende Studie möchte diese Lücke ein kleines Stück weit schließen und untersucht, inwieweit sich Stress und die damit assoziierte Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft auf die Funktion der HHNR-Achse des Säuglings und dessen Entwicklung sowie Temperament auswirkt. Eine genaue Kenntnis dieser Zusammenhänge ermöglicht langfristig die Etablierung effektiver Präventionsmaßnahmen.

2 Theoretischer und empirischer Hintergrund

2.1 Stress

2.1.1 Definitionen und Modelle

Stress kennt jeder – und die Worte „Ich bin grad im Stress!“ hat wohl jeder schon mal formuliert. Doch was ist Stress eigentlich? Nicht nur in der Allgemeinbevölkerung wären die Antworten auf diese Frage so unterschiedlich wie die Menschen, die sie beantworten, auch im wissenschaftlichen Bereich liegen zahlreiche verschiedene Definitionen vor. Allen Definitionen gemeinsam ist die Vorstellung, dass Stress entstehen kann, wenn eine Person mit Anforderungen konfrontiert ist, an die sich der Organismus anpassen muss. Stresskonzepte beinhalten daher mindestens zwei Komponenten: **Stressor** und **Stressreaktion**. Stressoren stellen in einer weit gefassten Definition von Mc Ewen (2000) potentiell Stress auslösende Anforderungen dar, die physikalischer, physiologischer oder psychologischer Natur sein können. Die Stressreaktion kann entsprechend der Definition von Steptoe (2000) auf vier Ebenen erfolgen: auf kognitiver, emotionaler, physiologischer und Verhaltensebene. Im Folgenden werden einige dieser Arbeit zu Grunde liegende (bio-)psychologische Stressmodelle vorgestellt, die jeweils unterschiedliche Aspekte des Stressbegriffs hervorheben.

Zu Beginn des letzten Jahrhunderts prägte **Cannon** (1932) als einer der Pioniere der Stressforschung den Begriff der „fight-or-flight“ Reaktion. Diese Reaktion bezeichnet eine unspezifische Notfallreaktion, die den Körper durch Aktivierung des Sympathikus und gleichzeitige Hemmung des Parasympathikus in Alarmbereitschaft versetzt und eine schnelle Reaktion - Kampf oder Flucht - ermöglicht und somit das Überleben in Gefahrensituationen sichert. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin umfasst eine Vielzahl körperlicher Reaktionen, u.a. die Beschleunigung der Atmung und der Herzfrequenz, Anspannung der Muskeln und Umwandlung von gespeichertem Zucker aus der Leber (Glykolyse) zur Bereitstellung von Energie.

Selye (1956) beschäftigte sich mit den Folgen chronischer Belastungen und beschreibt in seinem Modell das allgemeine Adaptationssyndrom als Reaktion auf chronischen Stress. Diese Reaktion verläuft nach Selye in drei Phasen: 1) Der Phase der Alarmreaktion, 2) der Phase der Resistenz mit optimaler Anpassung und 3) bei anhaltender Belastung der Phase der Erschöpfung, in der die Anpassung nicht mehr ausreichend erfolgen kann und Krankheitssymptome auftreten. Selye betont in seinem Modell die Bedeutung der HHNR-Achse für die Anpassungsreaktion. In verschiedenen Tierstudien konnte er zeigen, dass der Organismus auf unterschiedliche Stressoren jeweils mit der Ausschüttung von Glukokortikoiden reagiert.

Mason (1971) betonte in seinem Stressmodell die Art des Stressors und postulierte, dass eine Aktivierung der HHNR-Achse insbesondere dann erfolgt, wenn eine Situation unvorhersehbar ist. Ähnlich unterscheiden **Levine und Ursin** (1991) in ihrem Stressmodell Stressstimulus, Stressverarbeitung und Stressreaktion. Demzufolge wird ein Stimulus erst nach einem Verarbeitungs- bzw. Bewertungsprozess zu einem Stressor und löst nur dann eine Stressreaktion aus.

Mc Ewen (1998) hebt in seinem Stressmodell zur allostatistischen Belastung Anpassungsleistungen des Körpers auf wiederholten bzw. anhaltenden Stress („chronischen Stress“) und daraus resultierende Erkrankungen als langfristige Folge hervor. Die Idee der allostatistischen Regulation bedeutet Stabilisierung durch Veränderung. Die allostatistische Belastung („Allostatic Load“) bezeichnet die Kumulation sämtlicher physiologischer Anpassungen, die der Körper im Laufe seines Lebens als Reaktion auf wiederholte oder andauernde Anforderungen vorgenommen hat. Das Sympatho-adrenerge System und die HHNR-Achse sind die wichtigsten endokrinen Systeme der allostatistischen Regulation. Beginnend bei der wahrgenommenen Belastung erfolgt die allostatistische Regulation zunächst über Ausschüttung von Adrenalin und Kortisol, die primär eine kurzfristige Anpassung des Körpers an die Anforderungen ermöglichen. Als sekundäre Effekte werden bei chronischen Anforderungen entsprechend dem Modell resultierende anhaltende Veränderungen in Effektorsystemen angenommen (z.B. dauerhaft veränderte Blutdruckwerte) und als tertiäre Effekte manifeste Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck). Allostatistische Systeme sichern somit kurzfristig das Überleben des Orga-

nismus, langfristig können jedoch genau diese Anpassungsprozesse zur Überlebenssicherung eine Krankheitsentwicklung begünstigen.

Ein wichtiges Modell, das im Sinne eines multidimensionalen Stresskonzepts psychologische, soziale und physiologische Komponenten umfasst, ist das Stressmodell von **Lazarus und Folkman** (1984). Dieses betont die kognitive Bewertung von Umweltreizen sowie der vorhandenen Bewältigungsstrategien einer Person, wodurch interindividuelle Unterschiede in der Reaktion auf dieselben Umweltreize erklärt werden können. Das Modell beschreibt drei zeitlich aufeinander folgende Stresskomponenten: 1) *Anforderungen*, die potentiell Stress erzeugen und aus besonderen Ereignissen („life-events“) oder Alltagsbelastungen („daily hassles“) bestehen können; 2) *Bewertung* der Anforderungen im Hinblick auf die vorhandenen Ressourcen der Person zur Bewältigung („Coping-Strategien“), die darüber entscheiden, ob etwas überhaupt als Stress wahrgenommen wird und das Ausmaß der darauf folgenden Stressreaktion beeinflussen; 3) *Stressreaktion* der Person, die auf mehreren Ebenen (physiologisch, emotional, und behavioral) abläuft und somit sowohl physiologische Reaktionen wie Adrenalin- und Kortisolausschüttung umfasst, als auch emotionale Reaktionen wie Angst und Depressivität. **Stephoe** (2000) ergänzt die Stressreaktion um die Ebene der kognitiven Reaktionen, wie die wahrgenommene Belastung („perceived stress“). Neben diesen kurzfristigen Stressreaktionen beschreibt das Stressmodell von Lazarus und Folkman zusätzlich *langfristige Stressfolgen* für Gesundheit und Wohlbefinden. Im Sinne des Modells von Lazarus und Folkman kann somit auch ein Ereignis, wie die Schwangerschaft selbst, Stress auslösen („schwangerschaftsspezifischer Stress“).

Wie im Stressmodell von Lazarus und Folkman (1984) beschrieben, spielen kognitive Bewertungen der Anforderungen vor dem Hintergrund bestehender Bewältigungsstrategien eine entscheidende Rolle für die Entstehung und das Ausmaß der Stressreaktion. Psychologische **Stresscopingstrategien** werden nach Folkman und Moskowitz (2004) als Gedanken und Verhaltensweisen definiert, auf die wir zurückgreifen, um mit den Anforderungen einer als stressvoll erlebten Situation umzugehen. Im Stressmodell von Lazarus und Folkman wird Coping dabei als ein Prozess verstanden, bei dem unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen die erste Bewertung des Stressors eventuell korrigiert wird. Stellt die

betreffende Person beispielsweise fest, dass sie für die Situation über ausreichende Bewältigungsmöglichkeiten verfügt, wird der Stressor im Vergleich zu vorher als weniger bedrohlich bewertet. Ist die Bewältigungsstrategie hingegen weniger hilfreich als erwartet, wird umgekehrt die Situation als bedrohlicher bewertet (Lazarus & Folkman, 1984). Entsprechend dem Modell führen adäquate Copingstrategien zu Kontrollerleben in Bezug auf die zu bewältigende Situation. Mangelnde Copingstrategien führen demnach zu einem gewissen Kontrollverlust, welches bei wiederholtem Auftreten nach Seligman (1975) im Sinne der Theorie der Erlernten Hilflosigkeit zu verstärkter depressiver Verstimmung führen kann. Copingstrategien werden als relativ stabile Reaktionsstile verstanden, die eine Person entsprechend einer (erworbenen) Disposition in einer Stresssituation typischerweise anwendet.

Folkman und Lazarus unterscheiden zwischen zwei verschiedenen Arten von Copingstrategien: problemfokussiertes und emotionsfokussiertes Coping. Problemfokussiertes Coping zielt darauf ab, etwas zu tun, um das Problem zu lösen bzw. die stressauslösende Situation zu verändern. Das emotionsfokussierte Coping zielt hingegen darauf ab, den emotionalen Stress zu reduzieren, indem beispielsweise die eigenen Gefühle anderen gegenüber zum Ausdruck gebracht werden oder die Situation positiv umbewertet wird. Nach Folkman und Lazarus findet problemfokussiertes Coping insbesondere dann statt, wenn die Person zu der Auffassung gelangt ist, dass etwas getan werden kann, um die auslösende Situation aktiv zu verändern. Emotionsfokussiertes Coping findet hingegen eher Anwendung, wenn die Person das Gefühl hat, dass die Situation an sich nicht verändert werden kann und durch Aushalten bewältigt werden muss (Folkman & Lazarus, 1980). Carver und Kollegen (1989) kritisierten diese klassische Unterscheidung der Copingstrategien, da bei diesem Konzept unberücksichtigt bleibt, ob eine Strategie günstig oder wenig hilfreich zur Bewältigung der Situation ist. Sie erweiterten das Konzept daher um die Dimension ungünstiger Copingstrategien, die insbesondere durch Vermeidungsverhalten und Ablenkung durch andere Aktivitäten gekennzeichnet ist. Vermeidung verschafft der betreffenden Person zwar eine kurzfristige Stressreduktion, stellt jedoch langfristig eine ungünstige Strategie zur Bewältigung der Anforderungen dar.

O'Donnell und Kollegen untersuchten in einer Studie den Zusammenhang zwischen Copingstilen und Speichelkortisolwerten. Hierzu erfassten sie anhand eines Fragebogens die drei Copingstile Problemfokussiertes Coping, Coping durch Soziale Unterstützung sowie Coping durch Vermeidung und erfassten verschiedene Parameter der Kortisolausschüttung im Tagesprofil. Für die Copingstile Problemlösung und Suche nach sozialer Unterstützung zeigte sich ein negativer Zusammenhang mit der Gesamtkortisolausschüttung im Tagesverlauf. Personen, die diese Bewältigungsstrategien anwendeten, hatten im Vergleich zu denen, die Vermeidungsverhalten zeigten niedrigere Kortisolwerte (O'Donnell, Badrick, Kumari & Steptoe, 2008). Auch andere Studien bestätigen einen negativen Zusammenhang zwischen wahrgenommener sozialer Unterstützung und Kortisol- sowie ACTH-Werten (Wadhwa, Dunkel-Schetter, Chicz-DeMet, Porto & Sandman, 1996; Wadhwa, Sandman & Garite, 2001).

An dieser Stelle sei noch auf ein generelles Problem der Stressforschung hingewiesen: das Problem der eher niedrigen Korrelationen zwischen der subjektiv-verbale und physiologischen Ebene der Stressreaktion. Zwar wurden signifikante Korrelationen zwischen wahrgenommenem Stress und erhöhten Kortisol- und ACTH-Konzentrationen gefunden, das subjektive Stresserleben klärte jedoch nur 13% des Kortisollevels bzw. 36% des ACTH-Levels auf (Wadhwa et al., 2001). Fahrenberg (2000) beschreibt diese Schwierigkeit im Kontext der Forschung und empfiehlt in diesem Zusammenhang eine Revision theoretischer Konzepte und multimodale Diagnostik. Im folgenden Abschnitt wird die Funktionsweise der HHNR-Achse als physiologische Ebene der Stressreaktion näher betrachtet.

2.1.2 Stressphysiologie, HHNR-Achse und Kortisol

2.1.2.1 Stressphysiologie

Die physiologische Stressreaktion erfolgt über zwei psycho-biologische Systeme: das sympatho-adrenerge System und die HHNR-Achse. Beide Systeme sind über direkte und indirekte Bahnen eng miteinander verknüpft und beeinflussen sich wechselseitig. Abbildung 1 zeigt beide Stress-Reaktions-Systeme und ihre vielfachen Verbindungen zu anderen Systemen und Strukturen, wie dem kortikolimbischen dopaminergen System, der Amygdala und dem Hippocampus. Der Input von Amygdala, Hippocampus und Kortex spielen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der Stressachsen. Im Sinne des Modells von Lazarus und Folkman (1984) wird in diesen Strukturen zunächst ein Stimulus „wahrgenommen“ und im Hinblick auf emotionale Bedeutsamkeit, vergangene Erfahrungen und verfügbare Bewältigungsstrategien hin bewertet, bevor eine entsprechende Aktivierung des Körpers zur Reaktionsbildung erfolgt (Sakanaka, Shibasaki & Lederis, 1986; Wallace, Magnuson & Gray, 1989). Wurde eine Situation als bedrohlich bewertet, werden über neuronale Projektionen zum einen der Hypothalamus und folglich die HHNR-Achse, sowie zum anderen der Locus coeruleus und somit das sympatho-adrenerge System aktiviert.

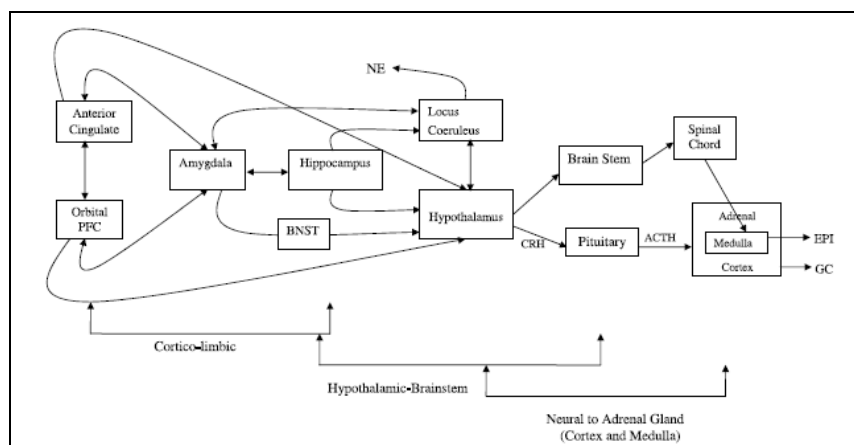


Abb. 1: Zwei Stress-Reaktions-Wege nach Gunnar und Fisher (2006)

Wird ein Stimulus von Kortex, Amygdala und Hippocampus als bedrohlich bewertet erfolgt die Aktivierung der beiden Stress-Reaktions-Wege der Sympathikus-Aktivierung und der HHNR-Achse: Ausgehend vom Locus coeruleus wird die Ausschüttung von Noradrenalin und die Aktivierung des Sympathikus über Hypothalamus, Hirnstamm (brain stem), Rückenmark (spinal cord) und Nebennierenmark (medulla) mit Ausschüttung von Adrenalin (EPI) angeregt. Parallel wird ausgehend vom Hypothalamus über die Hypophyse (pituitary) und Nebennierenrinde (adrenal cortex) die Ausschüttung von Kortisol (GC) angeregt.

Die **Sympathikus-Aktivierung** bewirkt eine direkte Ausschüttung von Noradrenalin über den Locus coeruleus sowie eine Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark. Diese wird über eine Aktivierung des Hypothalamus, des Hirnstamms und des Rückenmarks vermittelt. Die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin bewirkt eine Reihe von Reaktionen an peripheren Effektororganen. Es erfolgen Körperreaktionen wie Erhöhung der Herzrate, des Blutdrucks, der Atemfrequenz sowie Energiebereitstellung durch Glykolyse und Lipolyse. Zusätzlich wird über die Noradrenalinausschüttung auch die Aktivität des dopaminergen Systems beeinflusst (Chrousos, 1998). Die Sympathikusaktivierung ermöglicht somit die oben beschriebene fight-or-flight-Reaktion und gewährleistet eine schnelle Reaktion und Sicherung des Überlebens in Gefahrensituationen (Birbaumer & Schmidt, 2006).

2.1.2.2 HHNR-Achse

Parallel zur Sympathikus-Aktivierung findet eine etwas langsamer ablaufende Aktivierung der **HHNR-Achse** statt. Die Ausschüttung des Glukokortikoids Kortisol gilt in der Stressforschung als zentraler Indikator für physiologische Aktivierung im Zusammenhang mit Stress. Die HHNR-Achse umfasst den Hypothalamus, die Hypophyse und die Nebennierenrinde. Die Aktivierung des Nucleus paraventricularis (PVN) im Hypothalamus durch vorgeschaltete Projektionsbahnen (aus Kortex und Amygdala) bewirkt die Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH). Das CRH gelangt über die Blutbahn in die Hypophyse und bewirkt dort die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Das ausgeschüttete ACTH aktiviert wiederum in der Nebennierenrinde die Synthese von Kortisol, welches schließlich in die Blutbahn ausgeschüttet wird (Sawchenko, Li & Ericsson, 2000).

Die Aktivität der HHNR-Achse unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Die Ausschüttung von CRH, ACTH und Kortisol folgt somit ähnlich wie auch die Körpertemperatur oder der Schlaf-Wach-Rhythmus einem inneren Rhythmusgeber, der durch äußere Reize wie Licht und Temperatur gesteuert wird. Abbildung 2 zeigt die **zirkadiane Rhythmik** der Ausschüttung von CRH, ACTH und Kortisol.

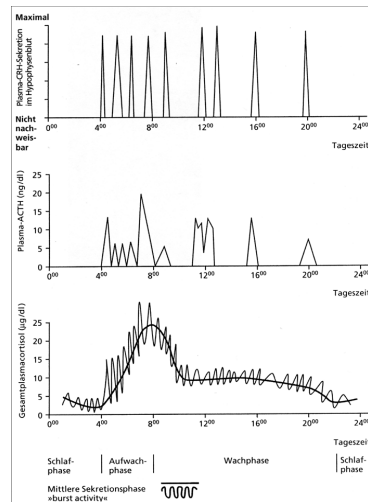


Abb. 2: Zirkadiane Rythmik der CRH-, ACTH- und Kortisolausschüttung nach Hatz (1998)

Die Ausschüttung des Cortikotropen Releasing Hormons CRH und des adrenokortikotropen Hormons ACTH erfolgt pulsatil mit Häufung in den frühen Morgenstunden vor dem Erwachen. Daraus resultierend ergibt sich die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung mit der höchsten Amplitude am Morgen.

Die Freisetzung von CRH und ACTH erfolgt innerhalb von 24 Stunden pulsatil in mehreren Phasen, mit einer deutlichen Häufung der Ausschüttung in den frühen Morgenstunden vor dem Erwachen (Hatz, 1998). Auf Basis der CRH und ACTH Ausschüttung ergibt sich die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung, in deren typischem Verlauf bei gesunden Personen die höchsten Amplituden in den frühen Morgenstunden und die niedrigsten in den späten Abendstunden auftreten (Born et al., 1986; Hatz, 1998; Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Zusätzlich kann die HHNR-Achse in einer Stresssituation aktiviert werden und weiteres Kortisol ausschütten. In diesem Fall kumulieren sich die ausgeschütteten Kortisolmengen auf. Die Kortisolausschüttung in Stresssituationen ist u.a. von der Basiskortisolkonzentration abhängig. Sie fällt geringer aus, wenn der Basiskortisolspiegel im zirkadianen Verlauf – am Morgen – bereits relativ hoch ist (Kirschbaum & Hellhammer, 2000).

Die Kortisolausschüttung wird zudem über **negative Feedbackschleifen** reguliert. Die negativen Feedbackschleifen regulieren die Aktivität der HHNR-Achse nach Stimulation wieder auf das basale Aktivitätsniveau herunter. Alle der Nebennierenrinde vorgeschalteten Strukturen wie Hypophyse, Hypothalamus, Hippocampus und Amygdala verfügen hierfür über Gluckokortikoid- und Mineralo-

kortikoidrezeptoren zur Erfassung der aktuellen Kortisolkonzentration im Blut. Wurde die HHNR-Achse durch übergeordnete Strukturen aktiviert, wird vermehrt CRH, ACTH und Kortisol ausgeschüttet. Wird die HHNR so lange angeregt, bis ein gewisser Schwellenwert (Sättigungswert der Rezeptoren) erreicht ist, wird die CRH-, ACTH- und Kortisolausschüttung wieder etwas reduziert. Die erhöhte Kortisolkonzentration wird nun aufrechterhalten, wenn von den übergeordneten neuronalen Strukturen weiterhin eine Aktivierung der HHNR angeregt wird. Findet keine weitere Anregung der HHNR statt, wird die Aktivität der HHNR-Achse wieder auf das basale Aktivitätsniveau heruntergeregelt (Kirschbaum, 1991). Abbildung 3 zeigt die HHNR-Achse mit ihren negativen Feedback-Schleifen.

An der Regulation der HHNR-Achse sind zwei Arten von **Rezeptoren** beteiligt: Mineralokortikoidrezeptoren (MR) und Glukokortikoidrezeptoren (GR). MR haben eine 10-fach höhere Affinität für Glukokortikoide als GR. Unter basaler Aktivität der HHNR-Achse sind die MR, die besonders häufig im Hippocampus vorkommen, fast voll besetzt. Sie sind wesentlich für die basale Kortisolaktivität unter nicht-Stress-Bedingungen verantwortlich.

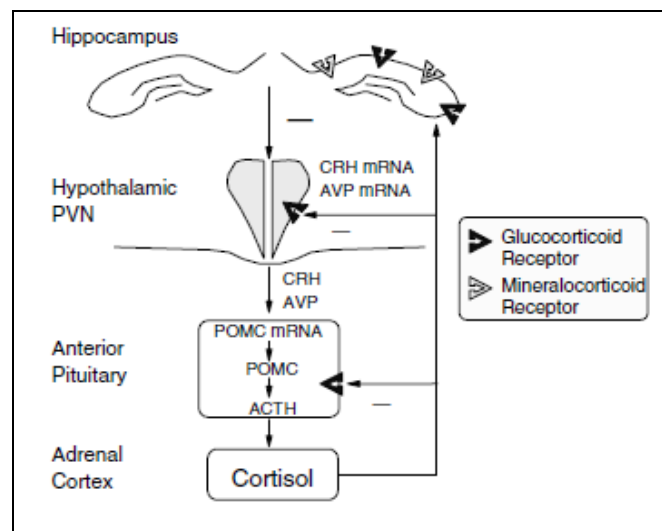


Abb. 3: Die HHNR-Achse und ihre negativen Feedbackschleifen nach Kapoor, Dunn, Kostaki, Andrews & Matthews (2006)

Im hypothalamischen Nucleus paraventricularis (PVN) wird Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin (AVP) ausgeschüttet, welches an der Hypophyse (pituitary) die Ausschüttung von Adrenokortikotropem Hormon (ACTH) und in der Nebennierenrinde (adrenal cortex) die Ausschüttung von Kortisol bewirkt. Über negative Feedbackschleifen (-) wird die weitere Ausschüttung von ACTH, CRH, Vasopressin (AVP) und Kortisol bei Erreichen eines Schwellenwertes gehemmt.

Die GR, welche über das gesamte Gehirn verstreut zu finden sind, sind bei niedrigen Kortisolkonzentrationen im Blut unter basalen Bedingungen nur gering besetzt. Lediglich am Morgen, wenn die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung ihre höchsten Werte erreicht, wird auch ein Teil der GR unter basalen Aktivierungsbedingungen besetzt. Erst bei Aktivierung der HHNR-Achse durch einen Stressor werden auch die GR nahezu voll besetzt (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl & Joëls, 1998; Huizink, Mulder & Buitelaar, 2004).

Die Aktivität der HHNR-Achse in Stresssituationen und deren Rückregulation durch negative Feedbackschleifen wird somit wesentlich über die Besetzung der Glukokortikoidrezeptoren vermittelt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass länger anhaltend erhöhte oder verringerte Glukokortikoidspiegel die Anzahl und Sensibilität der GR verändern können. Lowy (1991) zeigte, dass eine länger anhaltende Kortikosterongabe im Tierexperiment zu einer Reduktion der GR im Hippocampus führte. Eine Adrenalektomie führte hingegen zu einer Erhöhung der Anzahl an GR im Hippocampus. Es ist denkbar, dass eine länger anhaltende Aktivierung der HHNR-Achse, z.B. durch chronische Stressbelastung bzw. eine längere Phase, in der das Gehirn erhöhten Kortisolspiegeln ausgesetzt ist, auch beim Menschen unter bestimmten Bedingungen zu einer Veränderung der Rezeptorzahlen und damit einer Veränderung der Feedbacksensibilität der HHNR führen kann. So könnte man beispielsweise annehmen, dass die Kortisolemengen, denen ein Fötus während der Entwicklung und Ausbildung der HHNR-Achsen-Funktion ausgesetzt ist, die Zahl der ausgebildeten Rezeptoren beeinflusst und somit ebenfalls die spätere Funktion der HHNR-Achse. Die Entwicklung der HHNR-Achse und deren „Programmierung“ während der Fötalzeit wird in den Abschnitten 2.2 und 2.3 näher beschrieben.

Die HHNR-Regulation ist auch **genetisch** determiniert. Zwillingsstudien zeigen eine erhöhte Konkordanz im basalen Kortisolspiegel bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen (Kirschbaum & Hellhammer, 2000; Kirschbaum, Wüst, Faig & Hellhammer, 1992). Es wird angenommen, dass bestimmte Gen-Polymorphismen, also kleine natürliche Variationen in der DNA-Sequenz, die in der Bevölkerung in einem gewissen Prozentsatz vorkommen, mit unterschiedlicher HHNR-Aktivität in Zusammenhang stehen. Anhand von Kandida-

tengen-Assoziationsstudien wird untersucht, welche Polymorphismen Unterschiede in der HHNR-Aktivität erklären könnten. Wüst und Kollegen konnten beispielsweise zeigen, dass Träger des Polymorphismus N363S des Glukokortikoidrezeptor-Gens eine stärkere Kortisolausschüttung auf psychologischen Stress hin aufweisen als Träger des Wildtyps. Träger des Polymorphismus BcII hingegen wiesen eine geringere Kortisolausschüttung auf, verglichen mit dem Wildtyp (Wüst et al., 2004).

2.1.2.3 Kortisol

Kortisol wird in der Nebennierenrinde gebildet und hat lipophile Eigenschaften. Das ausgeschüttete Kortisol bindet zum größten Teil an Transportereiwiese. Im Blutplasma sind rund 65% des Kortisols an kortikosteroidbindendes Globulin (CBG) gebunden, 20% an Albumin und 5% an rote Blutkörperchen. Etwa 10% des ausgeschütteten Kortisols bleiben frei, können an GR an verschiedenen Organen im ganzen Körper binden und dort ihre Wirkung entfalten (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Das Kortisolmolekül diffundiert passiv durch die Zellmembran und bindet im Zellinneren an Rezeptoren. Der so entstehende Hormon-Rezeptor-Komplex wandert nun in den Zellkern und stimuliert oder inhibiert – je nach Rezeptortyp - die Synthese von Proteinen. Nur das ungebundene Kortisol kann durch die Zellmembran diffundieren und die entsprechenden Effekte auslösen.

Das in die Blutbahn ausgeschüttete Kortisol hat im Körper ganz unterschiedliche **Wirkungen**. Die Wirkung des Hormons ist dabei sowohl von der Menge ungebundenen Kortisols, als auch von der Anzahl der Rezeptoren am Wirkort abhängig. Metabolisch ist Kortisol an der Energieversorgung beteiligt und regt die Glukoneogenese in der Leber an. Gleichzeitig reduziert es den Glukoseverbrauch und unterstützt somit die vermehrte Bereitstellung von Zucker (Birbaumer & Schmidt, 2006). Immunologisch spielt Kortisol eine wichtige Rolle: Kortisol wirkt entzündungshemmend und begrenzt die Reaktion im Rahmen der Immunabwehr. Es wirkt im Entzündungsgebiet gefäßverengend und begrenzt die Ödembildung. Zusammenfassend drosselt Kortisol die Immunabwehr, insbesondere die Abwehr körperfremder Proteine, durch eine Reduktion der Antikörperbildung (Birbaumer & Schmidt, 2006). Über diese Kortisolwirkung lässt sich erklären, weshalb chronisch

erhöhte Kortisolspiegel (z.B. durch chronische Stressbelastung) die Entstehung von Infekten begünstigen.

Der Kortisolspiegel kann über Proben von Blut, Urin oder Speichel erfasst werden. Jede **Messmethode** zur Erfassung des Kortisolspiegels hat bestimmte Vor- und Nachteile und ist je nach Zweck unterschiedlich gut geeignet. Bei allen Proben interessiert letztlich die Menge des ungebundenen, biologisch aktiven Kortisols. Während die 24-Stunden Sammelmessung des Urins lediglich eine Aussage über die gesamte Kortisolausschüttung innerhalb von 24 Stunden ermöglicht, erlauben Mehrfachentnahmen von Blut- und Speichelproben genauere Beschreibungen des Tagesverlaufs. Der größte Nachteil der Entnahme einer Blutprobe ist die potentielle Stressinduktion durch die invasive Messmethode selbst. Die nicht-invasive Kortisolmessung im Speichel bietet daher eine interessante und wertvolle Methode, Kortisolwerte zu bestimmen und Kortisolprofile zu erstellen. Das Kortisol gelangt über passiven Transport in den Speichel. Die Messung ist daher nicht vom Speichelfluss abhängig. Da nur ungebundene Kortisolmoleküle in den Speichel diffundieren können, spiegelt sich im Speichel im Wesentlichen der Anteil freien Kortisols wieder, wie er auch im Blut zu finden ist (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Der im Speichel messbare Anteil freien Kortisols fällt jedoch geringfügig niedriger aus, als der im Blutplasma, da das Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase einen geringen Anteil zu biologisch inaktivem Kortison abbaut. Eine Vielzahl von Studien belegen hohe Korrelationen von Kortisolwerten im Speichel und im Blut (Kirschbaum & Hellhammer, 1989; Kumar, Solano, Fernandez & Kumar, 2005; Negrao, Porcionato, de Passille & Rushen, 2004). Dieser hohe Zusammenhang zeigte sich nicht nur bei Erwachsenen, sondern konnte auch bei Neugeborenen (Gunnar, Connors & Isensee, 1989) sowie Kindern und Jugendlichen (Woodside, Winter & Fisman, 1991) nachgewiesen werden. Die Korrelationen lagen zwischen .71 und .96, wobei berücksichtigt werden muss, dass in der Mehrheit der Studien die Gesamtkortisolkonzentration im Blut und nicht die ungebundene Kortisolmenge erfasst wurde, wodurch die Korrelation zwangsläufig etwas geringer ausfällt. Es ist daher davon auszugehen, dass die wahre Korrelation von freiem Kortisol im Blut und im Speichel noch etwas höher sein dürfte.

Da die Kortisolausschüttung aufgrund der zirkadianen Rhythmik Schwankungen unterliegt, kann eine einzige Messung keine zuverlässige Aussage über den basalen Kortisolspiegel liefern. Interessant sind daher Erfassungen von Tagesverläufen der Kortisolausschüttung, die dann anhand der Bildung verschiedener **Kortisolmaße** Aussagen über die ausgeschüttete Gesamtkortisolmenge, den maximalen Tageskortisolwert und die Schnelligkeit des Anstiegs oder Abfalls von Kortisolwerten (und den Zusammenhang zu spezifischen Ereignissen) ermöglichen. In stressassoziierten Studien werden entweder mehrere Messungen im Verlauf des ganzen Tages durchgeführt und somit ein Kortisoltagesprofil als Stressmaß erstellt (Kunz-Ebrecht, Kirschbaum & Steptoe, 2004; Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid & Hellhammer, 2003) oder der Kortisolanstieg am Morgen nach dem Erwachen - die sogenannte Cortisol-Awakening-Response CAR - als Stressmaß erfasst (Federenko et al., 2004; Kudielka & Kirschbaum, 2003; Wüst, Federenko, Hellhammer & Kirschbaum, 2000; Wüst, Wolf et al., 2000). Sowohl für die Erstellung eines Tagesprofils, als auch der CAR gibt es noch keinen verbindlichen Konsens über die Anzahl der notwendigen Messzeitpunkte und Erhebungsintervalle. Für die Erhebung des Tagesprofils wurden häufig vier bis fünf Messungen im Verlauf zwischen 8 Uhr und 22 Uhr durchgeführt, für die Erfassung der CAR meist drei bis fünf Messungen im Verlauf der ersten Stunde nach dem Erwachen. Die Kombination von Tagesprofil und CAR – unter Abwägung von Praktikabilitätsaspekten - ermöglicht insgesamt jedoch eine umfassende und zuverlässige Erfassung der basalen Kortisolausschüttung.

Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei der Erfassung der Kortisolausschüttung in Reaktion auf ein spezifisches Ereignis hin erforderlich. Der maximale Wert der akuten Kortisolstressreaktion ist ungefähr 30 Minuten nach Konfrontation mit dem Stressor zu erwarten (Linden, Earle, Gerin & Christenfeld, 1997). Da häufig jedoch nicht nur die maximale Kortisolausschüttung von Interesse ist, sondern auch die Dauer der physiologischen Reaktion bis zur vollständigen Erholung bzw. Rückkehr auf den Basiskortisolwert, ist es von Vorteil neben einem Basiskortisolwert und dem Maximalwert auch ein Verlaufprofil mit mehreren Messungen zu erstellen. Eine Studie von Ramsay und Lewis (2003) untersuchte die Speichelkortisolreaktion von sechs Monate alten Säuglingen nach einer Impfung. Hierzu wur-

den 15, 20, 25 und 30 Minuten nach dem Nadelstich Speichelproben entnommen. Bei den Säuglingen zeigte sich kein einheitlicher Zeitpunkt, zu dem der maximale Kortisolwert erreicht wurde, vielmehr ergaben sich mehrere Subgruppen, die zu den jeweiligen Messzeitpunkten ihren Maximalwert erreichten. Bei der Untersuchung von Säuglingen scheint es daher von besonderer Relevanz zu sein, bei der Erfassung der Kortisolstressreaktion eine Verlaufsmessung mit hinreichender Länge durchzuführen. Erst so wird eine Aussage über die ausgeschüttete Kortisolmenge und Dauer der Stressreaktion möglich.

2.1.3 Stressinduktion und Still-Face-Paradigma

2.1.3.1 Stressinduktion allgemein

Die Stressreagibilität einer Person kann unter Laborbedingungen mit Hilfe von standardisierten Stresstests untersucht werden. Zur Untersuchung Erwachsener können unterschiedliche Arten von Stress induziert werden. Einige Studien verwenden zur Stressinduktion eher körperbezogene Stressoren, wie Schmerz oder unangenehme sensorische Situationen durch Kälte, Hitze oder Lärm (Hartikainen-Sorri, Kirkinen, Sorri, Anttonen & Tuimala, 1991; Kammerer, Adams, Castelberg & Glover, 2002; Pirhonen, Vaha-Eskeli, Seppanen, Vuorinen & Erkkola, 1994). Andere Studien induzieren psychischen Stress durch kognitive Tests wie den Stroop-Test oder Kopfrechenaufgaben (DiPietro, Costigan & Gurewitsch, 2003; Monk et al., 2000) sowie psycho-sozialen Stress mit Hilfe von Paradigmen wie dem Trierer Stresstest (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993). Möchte man zur Untersuchung der Stressreagibilität bei Säuglingen gezielt Stress induzieren, ergeben sich eine Reihe von Beschränkungen, nicht zuletzt über die Frage, was zu wissenschaftlichen Zwecken ethisch vertretbar ist und unter welchen Voraussetzungen Mütter in die Studienteilnahme ihres Kindes überhaupt einwilligen.

2.1.3.2 Stressinduktion bei Kindern

Zur Untersuchung der Stressreaktion von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern wurden in bisherigen Studien ebenfalls physiologische und psycho-soziale Stressoren verwendet. Als körperliche Stressoren wurden häufig ohnehin notwendige Untersuchungen des Kindes herangezogen und die begleitende Kortisol-

reaktion zusammen erhoben. Bei Neugeborenen wurde beispielsweise die Reaktion auf einen Fersenstich oder auf eine körperliche Routineuntersuchung erhoben (Egliston, McMahon & Austin, 2007; Keenan, Gunthorpe & Young, 2002; Spangler & Scheubeck, 1993), bei Säuglingen wurde die Stressreaktion auf die erste Impfung erfasst (Ramsay & Lewis, 2003).

Als psychosoziale Stressoren wurden meist Paradigmen im Laborsetting verwendet, welche die Trennung von Mutter und Kind beinhalten, wie das Louisville Temperament Assessment (Matheny & Wilson, 1981), die Fremde Situation nach Ainsworth (Ainsworth & Wittig, 1969) oder eine 30-minütige Trennung von der Mutter. In einer Studie von Gunnar und Kollegen an neun und 13 Monate alten Säuglingen mit dem Louisville Temperament Assessment und dem Fremde-Situations-Test zeigte, dass nur bei den neun Monate alten Säuglingen eine signifikante Erhöhung in den Kortisolwerten zu finden war (Gunnar, Mangelsdorf, Larson & Hertsgaard, 1989). Ähnlich führte die 30-minütige Trennung von der Mutter in einer neuen Umgebung mit einer unbekannt, jedoch freundlich zugewandten Betreuungsperson, bei den neun Monate alten Säuglingen zu erhöhten Kortisolwerten. Bei den 13 Monate alten Säuglingen zeigte sich hingegen keine erhöhte Kortisolausschüttung (Gunnar, Larson, Hertsgaard, Harris & Brodersen, 1992; Larson, Gunnar & Hertsgaard, 1991). In Studien mit jüngeren Säuglingen wurden häufiger Varianten des Still-Face-Paradigmas von Tronick (Tronick, Adamson, Als & Brazelton, 1975) als sozial-interaktivem Stressor verwendet (Haley & Stansbury, 2003; Lewis & Ramsay, 2005).

2.1.3.3 Still-Face-Paradigma

Der Still-Face-Effekt wurde von Tronick et al. (1975) erstmals vorgestellt. Er zeigte auf einer Konferenz ein Videoband, auf dem zunächst eine Mutter und ihr Säugling während einer gewöhnlichen, entspannten Interaktion zu sehen sind. Im Anschluss daran folgte eine Sequenz, in der die Mutter für drei Minuten nicht mehr auf das Kind reagiert und im Gesicht völlig emotions- und ausdruckslos bleibt („Still-Face“). Das Kind reagierte zunächst irritiert und versuchte, die Mutter wiederholt zu aktivieren, um das gewohnte Interaktionsverhalten hervorzurufen. Schließlich wendete sich das Kind mit unglücklichem Gesichtsausdruck vom Anb-

lick der Mutter ab (Abb. 4). Diese Reaktion wird als der Still-Face-Effekt beschrieben. Das Still-Face-Paradigma wurde seitdem als experimentelles Paradigma in mehr als 45 Studien an Säuglingen zur Erforschung von Auswirkungen mütterlicher Depression, der Entstehung individueller Unterschiede im Bindungsverhalten sowie der Entwicklung von geschlechts- und kulturspezifischen Unterschieden in der Kommunikation verwendet (Adamson & Frick, 2003).

In den verschiedenen Studien wurde das Paradigma hinsichtlich der Dauer der Still-Face-Phase und des Verhaltens der Bezugsperson zwischen den Phasen variiert. Gemeinsames Merkmal ist das Vorhandensein einer Phase, in der die Bezugsperson (meist die Mutter) für eine kurze Zeit weder verbal noch in Mimik und Gestik auf das Kind reagiert. In der ersten von Tronick und Kollegen veröffentlichten Studie bestand das Paradigma aus drei Phasen. In Phase 1 erfolgte eine normale Interaktion („Face-to-Face“) zwischen Mutter und Säugling ohne Spielzeug mit der Instruktion: „Spielen sie mit ihrem Kind, wie immer“.

In Phase 2, der Experimentalbedingung („Still-Face“), wurden die Mütter instruiert, ihr Kind drei Minuten lang mit einem „neutralen Gesicht“ zu betrachten. In Phase 3, der „Wiedervereinigungs-Phase“ („Face-to-Face/ Reunion“), kehrten die Mütter zu einer normalen Interaktion (wie in Phase 1) zurück. Zwischen den Phasen verließ die Mutter kurz den Raum und kehrte wieder zurück (Tronick, Als, Adamson, Wise & Brazelton, 1978).



Abb. 4: Ausschnitt einer Videoaufzeichnung des Still-Face nach Adamson & Frick (2003)

Die Mutter mit „neutralem“ Gesichtsausdruck. A: das Kind versucht die Mutter zu aktivieren, B: Irritation und Abnahme positiver Affekte, C+D: Blickabwendung.

In nachfolgenden Studien mit Anwendung des Still-Face-Paradigmas variierte die Dauer des „Still-Face“ zwischen 45 und 180 Sekunden, wobei die meisten Studien mit einem 120 Sekunden anhaltendem „Still-Face“ arbeiteten (Abb. 5). Das Verhalten der Bezugsperson zwischen den einzelnen Phasen variierte ebenfalls: sie drehten sich kurz weg, verließen den Raum und kehrten zurück, sprachen mit dem Untersuchungsleiter oder es gab keine Pause zwischen den Phasen.

Wie Adamson & Frick (2003) in einem Review berichten, zeigte sich in nahezu allen Studien der klassische Still-Face-Effekt mit der Abnahme positiver Affekte, vermehrter Blickabwendung und Zunahme negativer Affekte (Tronick et al., 1978). Zudem zeigt sich ein „Carry-Over-Effekt“ in die Wiedervereinigungsphase: auch hier weisen die Säuglinge weiterhin weniger positive und mehr negative Affekte im Vergleich zur Baselinemessung in der ersten Face-to-Face Phase auf. Zusätzlich wurden wiederholt eine Zunahme der motorischen Aktivität des Säuglings (Jamieson, 2004; Lamb, Morrison & Malkin, 1987) und eine Zunahme der taktilen Selbststimulation (Moszkowski & Stack, 2007; Tronick, 2005) beobachtet.

Der Still-Face-Effekt ist sehr robust und zeigte sich in Studien mit Säuglingen unterschiedlichen Alters (1-12 Monate), Geschlechts oder psychosozialen Hintergrund sowie bei den bereits genannten Variationen des Paradigmas (Adamson & Frick, 2003). Inzwischen haben mehrere Studien gezeigt, dass die mütterliche Sensibilität einen moderierenden Einfluss auf den Still-Face-Effekt haben kann. Eine größere **mütterliche Feinfühligkeit** geht dabei mit mehr positiven Affekten während der Still-Face-Phase einher (Braungart-Rieker, Garwood, Powers & Wang, 2001; Tronick, Ricks & Cohn, 1982). Das **Temperament** des Säuglings hat möglicherweise ebenfalls einen moderierenden Einfluss auf den Still-Face-Effekt. Braungart-Rieker et al. (2001) konnten in einer Studie an vier Monate alten Säuglingen zeigen, dass ein von den Eltern eingeschätztes schwieriges Temperament während der Still-Face-Phase mit geringerem Selbstberuhigungsverhalten einhergeht. Andere Studien konnten diesen Einfluss hingegen nicht zeigen (Fuerter, Lopes dos Santos, Beeghly & Tronick, 2006; Jamieson, 2004).

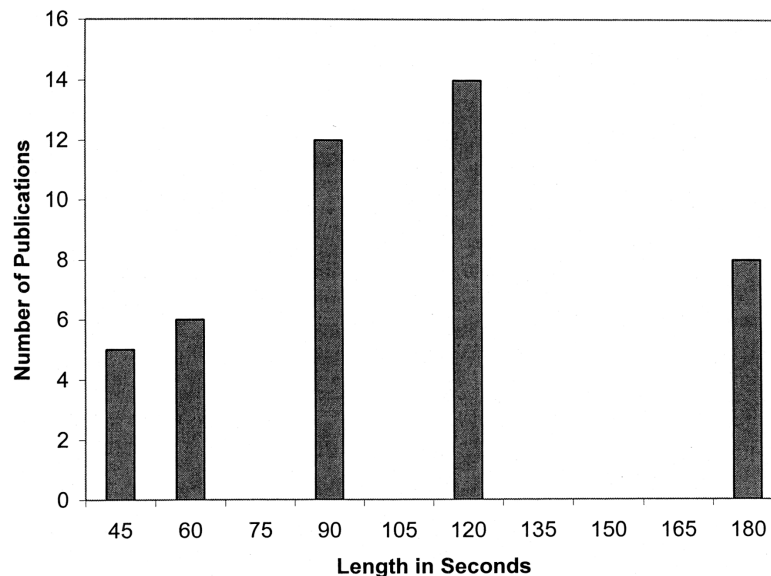


Abb. 5: Variationen der Dauer der Still-Face-Phase im Still-Face-Paradigma nach Adamson & Frick (2003)

Die X-Achse zeigt die Dauer der Still-Face-Phase in Sekunden, die Y-Achse die Anzahl der Publikationen. In den meisten Studien dauerte „Still-Face“ 120 Sekunden.

In fast allen Studien wurde zur Einschätzung des Verhaltens von Mutter und Kind während des Still-Face-Paradigmas auf Basis von Videoaufnahmen Codierungssysteme verwendet, die im 1-Sekunden-Takt von trainierten Ratern bewertet wurden. Auf diese Weise wurden die Häufigkeit der positiven und negativen Affekte im Gesichtsausdruck sowie die Häufigkeit der Blickabwendung erfasst. In zwei Studien wurde anstelle des sehr aufwändigen Auswertungsverfahrens im 1-Sekunden-Takt das Verhalten von Mutter und Kind ebenfalls auf Videobasis von trainierten Ratern global für jede der drei Phasen auf einer 4-stufigen Skala eingeschätzt (Kogan & Carter, 1996; Rosenblum, McDonough, Muzik, Miller & Sameff, 2002).

Das Still-Face-Paradigma kann bei Säuglingen zuverlässig eine Stressreaktion auslösen. Zwar fangen die Babys typischerweise nicht während der Still-Face-Phase an zu weinen, sie tun dies jedoch mit signifikant größerer Häufigkeit während der Wiedervereinigungsphase (Weinberg, Tronick, Crohn & Olson, 1999). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass der Still-Face-Effekt auch von physiologischen Reaktionen begleitet wird. Eine Reihe von Studien belegt die Zunahme der Herzrate in der Still-Face-Phase im Vergleich zur Baseline (Haley, Hand-

maker & Lowe, 2006; Haley & Stansbury, 2003; Ham & Tronick, 2006). Eine Studie untersuchte die Hautleitfähigkeit und stellte eine Zunahme der Leitfähigkeit im Verlauf des Still-Face-Paradigmas fest (Ham & Tronick, 2006). In drei Studien wurde die begleitende Kortisolreaktion durch Messung der Baseline unmittelbar vor Beginn, sowie durch Messung der Kortisolausschüttung 20-30 Minuten nach Stressinduktion erfasst. In diesen Studien zeigte sich bei Säuglingen im Alter von 3, 5 und 6 Monaten der klassische Still-Face-Effekt, begleitet von einem signifikanten Anstieg der Speichelkortisolwerte (Haley et al., 2006; Haley & Stansbury, 2003; Lewis & Ramsay, 2005).

2.2 Entwicklung des Fötus und Säuglings

Im folgenden Abschnitt werden die Entwicklung des ZNS und der HHNR-Achse sowie die Entwicklung des beobachtbaren Verhaltens dargestellt. Des Weiteren werden die physiologischen Verbindungen zwischen mütterlichem und fötalen Organismus aufgezeigt, über welche schädigende Faktoren die Entwicklung dieser Systeme beim Fötus beeinflussen können.

2.2.1 Entwicklung des ZNS und der HHNR-Achse

Welche Entwicklungsschritte finden während der Embryonal- und Fötalphase statt, die gestört oder durch äußere Faktoren, wie beispielsweise Stress, im Ablauf beeinflusst werden könnten? Das zentrale Nervensystem (ZNS) entwickelt sich während der Pränatalzeit besonders schnell und ist daher während dieser Zeit besonders empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen. Nowakowski und Hayes (1999) vergleichen die Entwicklung des ZNS in einem Bild mit dem Bau eines Hauses. So wie ein Bauplan die Vorgehensweise beim Hausbau vorgibt, gibt das Genom den Bauplan für das Gehirn vor. Ein Teil der DNA im Genom produziert Proteine, die Zellstrukturen aufbauen, während andere Teile des Genoms den richtigen Ablauf des Aufbauprozesses steuern. Die Entwicklung der verschiedenen Hirnregionen folgt einem präzise vorgegebenem Ablauf, bei dem phylogenetisch ältere Regionen, wie das limbische System, sich vor den komplexeren Strukturen, wie dem Neokortex, entwickelt. Die Entwicklung des ZNS ist jedoch ein äußerst komplexer Prozess, bei dem genetisch gesteuerte biologische Prozesse und Umweltfaktoren

interagieren. Die einzelnen Hirnstrukturen sind besonders anfällig für Schädigungen durch Umweltfaktoren während der Zeitfenster, in denen sie sich schnell entwickeln und wachsen (Dobbing & Sands, 1979). Der Zeitpunkt eines schädigenden Einflusses spielt daher möglicherweise eine wichtige Rolle für das Ausmaß der Schädigung der jeweiligen Struktur (Dombrowski & Martin, 2009).

Während des ersten Trimenon entwickelt sich nach der Befruchtung die Neuralplatte. Diese besteht aus drei Schichten von Zellen, aus denen sich die inneren Organe, Muskulatur und Skelett sowie das ZNS entwickeln. Die ZNS-Entwicklung beginnt mit der Bildung des Neuralrohrs. Der obere Teil des Neuralrohrs entwickelt sich weiter zum Gehirn, der mittlere Teil wird Hirnstamm. Die Unterteilung des Gehirns in Proencephalon, Mesencephalon und Rhombencephalon ist in seiner Struktur bereits in der 5. Gestationswoche erkennbar. Eine Störung der Hirnentwicklung während dieser frühen Phase hat schwere Folgen. Typischerweise entstehen ZNS-Anomalien, die so gravierend sind, dass der Fötus stirbt oder mit schweren geistigen und körperlichen Behinderungen geboren wird (Dombrowski & Martin, 2009).

Während der weiteren Pränatalzeit finden Zellproliferation, Zellmigration und Zelldifferenzierung statt. Die Zellproliferation ist der Prozess bei dem die beiden Zelltypen Neuronen und Gliazellen, die das Nervensystem bilden, aufgebaut werden. Sie beginnt nach Bildung des Neuralrohrs etwa um den 40. Tag nach der Zeugung und ist im 6. Gestationsmonat fast abgeschlossen (Dombrowski & Martin, 2009). Die meisten Neurone werden während des zweiten Trimenon gebildet. Im Neokortex endet die Zellproliferation in der 17. Gestationswoche. Abbildung 6 zeigt den zeitlichen Ablauf der ZNS Entwicklung. Bei der Zellmigration wandern die Zellen vom Produktionsort zu ihrem Bestimmungsort. Zeitpunkt und letztendlicher Bestimmungsort scheinen genetisch determiniert zu sein. Der Hauptzeitpunkt der Migration liegt zwischen der 8. und 16. Gestationswoche, dauert aber noch bis zur 25. Woche an. Die Zelldifferenzierung beginnt, wenn die Zellen ihren Bestimmungsort erreicht haben. Sie startet ungefähr in der 25. Gestationswoche und endet erst in der Adoleszenz. Während der Zelldifferenzierung findet das „Fine-Tuning“ von Axonen und Dendriten statt, die Zellen bilden sich zu spezialisierten Systemen aus und nehmen schließlich ihre Funktion auf.

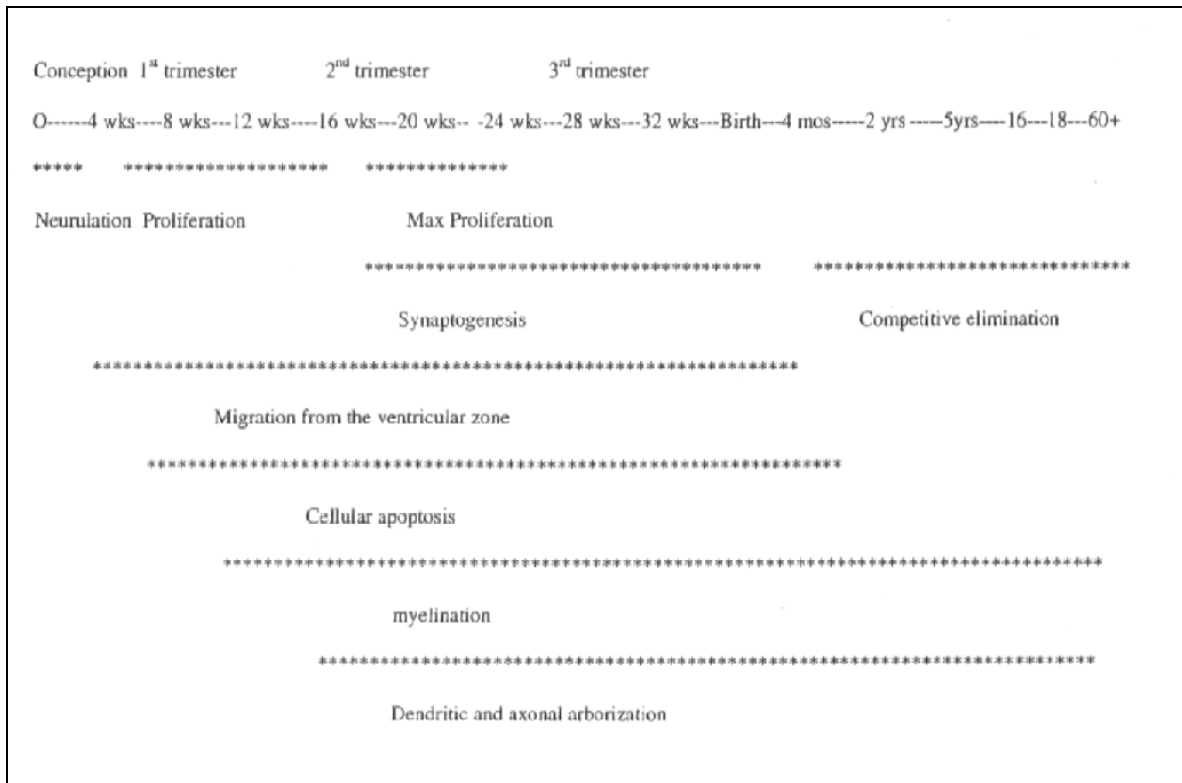


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der Zellentwicklung im ZNS nach Dombrowski & Martin (2009)

Während der ersten vier Wochen bildet sich die Grundstruktur des Gehirns aus (Neurulation), im Anschluss folgen Zellproliferation, Zellmigration und Zelldifferenzierung (Synaptogenesis). Zellaxone werden myelinisiert. Zelltod (Cellular apoptosis) sorgt für den Abbau überflüssiger Neurone.

Bis zum 3. Lebensjahr werden deutlich mehr Synapsen produziert, als später benötigt werden. Die neuronale Differenzierung ist ein wichtiger Prozess im Hinblick auf die spätere Entwicklung von Neurotransmittern und spezifischer Rezeptorzellen (Dombrowski & Martin, 2009). Gleichzeitig mit der Zelldifferenzierung beginnt auch die Myelinisierung der Axone. Auch diese ist erst in der Adoleszenz vollständig abgeschlossen. Bei der Myelinisierung wird das Axon mit Myelin ummantelt, welches für eine schnellere Übermittlung der Nervenimpulse sorgt. Vor der Myelinisierung ist die Übertragung ungefähr 50-100 Mal langsamer. Die Myelinisierung unterliegt ebenfalls einer vorgegebenen Abfolge: sensorische Bahnen werden vor motorischen myelinisiert. Beispielsweise wird die visuelle Bahn, die notwendig ist für eine Reaktion des Säuglings auf Lächeln, drei Monate nach der Geburt myelinisiert. Die Axone des Motorkortex hingegen erst zu Ende des ersten Lebensjah-

res. Die feinmotorische Entwicklung der Säuglinge hängt unmittelbar mit dem Prozess der Myelinisierung zusammen (Dombrowski & Martin, 2009).

Während der Zellproliferation werden wesentlich mehr Zellen produziert, als später für das reife ZNS benötigt werden. Etliche Zellen müssen daher wieder entfernt werden. Zellen, die keine relevante Verbindung aufgebaut haben, sterben an Zelltod. Die Apoptose ist entscheidend für die ordnungsgemäße Hirnentwicklung. Läuft dieser Prozess z.B. durch Störung von außen nicht ordnungsgemäß ab und sterben auch benötigte Neuronenverbände ab, hat dies schwerwiegende Folgen für die weitere Entwicklung (Dombrowski & Martin, 2009). Werden die beschriebenen Schritte der Hirnentwicklung mit Zellproliferation, Zellmigration, Zelldifferenzierung, Myelinisierung und Zelltod gestört, hat dies, je nach Ausmaß und Zeitpunkt der schädigenden Störung, mehr oder weniger stark auffällige psychische und behaviorale Folgen (Dombrowski & Martin, 2009).

Der Zeitpunkt der vollständigen Ausreifung und Funktionsaufnahme der HHNR-Achse hängt von der Entwicklung des ZNS ab und folgt einem vorgegebenen Zeitplan, der sich zwischen verschiedenen Spezies unterscheidet. Der genaue Zeitpunkt der Funktionsaufnahme der fötalen HHNR-Achse beim Menschen ist nicht bekannt. Als Meilenstein der Entwicklung des fötalen neuroendokrinen Systems gilt jedoch der exponentielle Anstieg an fötaler ACTH- und Kortisolausschüttung gegen Ende der Schwangerschaft, der mit einer verstärkten Expression von CRH mRNA im Hypothalamus des Fötus in Verbindung gebracht wird. Es ist anzunehmen, dass die HHNR-Achse beginnt, sich mit der Zelldifferenzierung auszubilden und sie bis zum Ende der Schwangerschaft ihre volle Funktionsfähigkeit aufnimmt (Kapoor et al., 2006; Tortoriello, 2002).

Neugeborene weisen jedoch noch nicht die typische Rhythmizität der Kortisolausschüttung Erwachsener auf. Vielmehr sind bei ihnen über den Tag hinweg zwei Kortisolpeaks zu beobachten (Francis et al., 1987). Spangler (1991) untersuchte in einer Studie mit Säuglingen, die von Geburt an bis zum 7. Lebensmonat wiederholt untersucht wurden, die Entstehung der zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung. Dabei zeigten die meisten Säuglinge im Alter von drei Monaten eine zirkadiane Rhythmik, wie sie auch bei Erwachsenen zu finden ist. Zudem kor-

relierte die Entstehung der zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung mit der Entstehung eines zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus sowie einer zirkadianen Rhythmik der Nahrungsaufnahme. Auch de Weerth und Kollegen konnten einen klaren Zusammenhang in der Entstehung der zirkadianen Rhythmik von Kortisolausschüttung und zirkadianer Schlaf-Wach-Rhythmik feststellen (de Weerth, Zijl & Buitelaar, 2003).

2.2.2 Entwicklung beobachtbaren Verhaltens

Dank moderner Ultraschalltechnik kann bereits das Verhalten des Fötus systematisch beobachtet werden. Erste Bewegungsmuster sind bereits ab der 15. Gestationswoche erkennbar. Der Fötus zeigt bereits Rumpfbewegungen, Atembewegung, Schluckauf sowie Bewegungen von Armen, Beinen, Kopf und Mund. Mit fortschreitender Schwangerschaft werden Ruhe-Aktivitäts-Zyklen sichtbar, die sich in der 30. bis 40. Gestationswoche zu ultradianen Schlaf-Wach-Zyklen weiterentwickeln (Visser, Mulder & Prechtel, 1992). Im Ultraschall können unter Bezug auf die Parameter Herzrate, Körperbewegungen und Augenbewegungen des Fötus vier Verhaltenszustände beobachtet werden. Diese im Verhalten beobachtbare Entwicklung erfolgt parallel zur Entwicklung des fötalen Gehirns. Im Verlauf sind zunehmend Phasen ruhigen Schlafs und wacher Zustände beobachtbar, während unklare Zwischenstadien verschwinden. Diese Verhaltenszustände werden als Vorläufer des voll ausgereiften Schlaf-Wach-Rhythmus betrachtet und unterliegen der Kontrolle der Neurotransmitter und Rezeptoren, die den Schlaf-Wach-Rhythmus steuern (Pace-Schott & Hobson, 2002). Neuronale Netzwerke, die u.a. den Hypothalamus umfassen und aus exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern, -modulatoren und -peptiden bestehen, kontrollieren den Schlaf-Wach-Rhythmus. Ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus ist ein häufiges Symptom bei verschiedenen psychischen Erkrankungen wie beispielsweise Depression. Die beiden Systeme zur Schlaf- und Stressreaktionssteuerung teilen einige Kerngebiete im Gehirn, u.a. den locus coeruleus und einige Strukturen im Frontalhirn (Van den Bergh, Mulder, Mennes & Glover, 2005). Ein Neugeborenes schläft ca. 16 Stunden pro Tag auf ca. 8 Schlafepisoden verteilt. Anfangs sind die Schlaf- und Wachphasen noch gleichmäßig auf Tag und Nacht verteilt, im weiteren Verlauf

werden die einzelnen Episoden weniger, dauern entsprechend länger an und die Schlafphasen verlagern sich zunehmend auf die Nacht (Zanden, 1985).

Viele physiologische Parameter des Menschen schwanken im Tagesverlauf und unterliegen einer zirkadianen Rhythmik. Bei Neugeborenen ist die typische zirkadiane Rhythmik für den Schlaf, aber auch für andere Parameter wie die Kortisolausschüttung noch nicht beobachtbar. Nach etwa acht Wochen zeichnet sich für den Schlaf langsam ein zirkadianes Muster ab, im Alter von etwa 16 Wochen schläft der Säugling täglich in etwa zur selben Uhrzeit ein (Krombholz, 1999).

Im folgenden Abschnitt soll ein Überblick über die motorische Entwicklung des Säuglings während der ersten fünf Lebensmonate gegeben werden, die aufgrund der engen Verknüpfung jedoch immer im Zusammenhang mit der allgemeinen körperlichen Entwicklung sowie der sensorischen und kognitiven Entwicklung zu sehen ist. So bezeichnet die Psychomotorik das Zusammenspiel von Wahrnehmung, Kognition und Motorik.

Bei Neugeborenen lassen sich zunächst ungerichtete und zielgerichtete Bewegungsarten unterscheiden. Die ungerichteten werden als Zeichen von Unbehagen und motorischer Unruhe gesehen, die zielgerichteten hingegen als Zeichen motorischer Reaktionen auf bestimmte Reize. Diese Reaktionen sind zunächst unwillkürlich, sie sind angeborene Reflexe. Neugeborene können bereits über alle Sinnesorgane Informationen ihrer Umwelt aufnehmen. Einige Teilsysteme wie beispielsweise die Retina sind nach der Geburt noch nicht voll entwickelt, reifen jedoch im ersten Lebensjahr heran. Im Verlauf des ersten Lebensjahres entwickelt sich das ZNS weiter und dem Säugling gelingt es zunehmend, Bewegungen willkürlich zu steuern. In dieser Zeit lernt er, selbständig den Kopf zu halten, ihn anzuheben, nach Gegenständen zu greifen, sich aufzustützen, zu drehen und schließlich zu krabbeln, zu stehen und zu laufen. Die Entwicklung der Motorik ist dabei eng an die allgemeine körperliche Entwicklung geknüpft und erst die Reifung der Muskeln und des ZNS ermöglicht diese Entwicklungsschritte im motorischen Bereich (Krombholz, 1999).

Auch die Feinmotorik entwickelt sich zunehmend. So sind die Bewegungen des Säuglings anfangs ungenau und verfehlen häufig den gewünschten Gegen-

tand, werden aber zunehmend zielsicherer und genauer. Das Greifen nach Objekten und das Hantieren mit Gegenständen unter Augenkontrolle stellen einen wichtigen Aspekt der kognitiven Reifung bzw. der psychomotorischen Entwicklung des Kindes dar. Im Alter von drei bis vier Monaten beginnt der Säugling seine eigenen Hände zu betrachten und die sich bewegende Hand mit Augen- und Kopfbewegungen zu verfolgen. Gezielte Greifbewegungen nach einem Gegenstand, die jedoch noch nicht mit den Augen kontrolliert werden, finden ab dem 4. Lebensmonat statt. Ab diesem Zeitpunkt entwickelt sich die Auge-Hand-Koordination. Im Alter von fünf bis sechs Monaten kann die Bewegung der Hand schließlich so gut durch das Auge gesteuert werden, dass das gewünschte Objekt nahezu immer ergriffen werden kann. Beim Erblicken eines begehrten Gegenstandes werden zu diesem Zeitpunkt meist beide Hände geöffnet und zum Gegenstand hinbewegt, dieser berührt, ergriffen und, wenn möglich, zur genauen Erkundung zum Mund herangeführt (Krombholz, 1999).

Die Meilensteine der motorischen Entwicklung im ersten Lebensjahr, wie Kopf halten, sich Umdrehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Laufen, treten in einer festen Abfolge auf, variieren jedoch hinsichtlich ihres Zeitpunktes des Erstauftretens. Beispielsweise kann ein Kind sich erst von der Rücken- in die Bauchlage drehen, bevor es beginnt zu krabbeln. In Tabelle 1 sind die Meilensteine der motorischen Entwicklung der ersten sechs Monate mit Zeitangaben aufgeführt. Die Zeitangaben sind als Näherungswerte zu verstehen. Da das Erstauftretensalter einer einzelnen Fähigkeit jeweils deutlich variieren kann, ist bei der Beurteilung eines auffälligen Entwicklungsverlaufs nicht nur eine isolierte Fertigkeit, sondern immer die gesamte Entwicklung des Kindes in allen Teilbereichen zu berücksichtigen (Krombholz, 1999).

Im nachfolgenden Abschnitt wird die gemeinsame physiologische Organisation von Mutter und Fötus während der Schwangerschaft näher betrachtet. Erst über die Verbindung von mütterlichem und fötalem Kreislauf durch die Plazenta ist ein Austausch von Substanzen möglich, die sich potenziell negativ auf die Entwicklung des Fötus auswirken.

Tab. 1: Motorische Entwicklung des Säuglings in den ersten sechs Monaten modifiziert nach Krombholz (1999)

1. Monat	<ul style="list-style-type: none"> - zunehmende Kontrolle der Kopfhaltung - zunehmende Betrachtung der Umwelt - kurzzeitiges Anheben des Kopfes aus Rücken- oder Bauchlage - Arme und Beine vorwiegend angezogen - Hände zur Faust geschlossen - im Blickfeld: Verfolgen eines Gegenstandes mit den Augen
2. Monat	<ul style="list-style-type: none"> - kurzzeitiges Aufrechthalten des Kopfes - kräftiges Strampeln mit Beinen und heftige Armbewegungen - häufigeres Öffnen der Hände - Verfolgen sich vertikal bewogender Gegenstände mit den Augen - Suche nach Geräuschquellen mit den Augen - unterschiedliche Reaktion auf verschiedene Geräusche
3. Monat	<ul style="list-style-type: none"> - in Bauchlage Anheben von Kopf und Schultern und Aufstützen auf Unterarme - einminütiges Hochhalten des Kopfes im Winkel von 90 Grad - Rollen von Seite auf Rücken - Verfolgen sich horizontal bewogender Gegenstände mit den Augen - Betrachten der Hände und Finger und deren Bewegungen - kurzzeitiges Festhalten eines Gegenstandes - Versuch Gegenstände zum Mund zu führen - beginnt Handlungen absichtlich zu wiederholen (z.B. zufällig beührte Glocke, die erklingt, wird wiederholt berührt)
4. Monat	<ul style="list-style-type: none"> - Anheben des Kopfes aus Rückenlage - in Bauchlage Abstützen auf beide Unterarme und Anheben von Kopf und Brust von der Unterlage - Ergreifen und kurzzeitiges Festhalten von Gegenständen - zunehmendes Spielen mit den eigenen Fingern - genaues Betrachten eines Objekts mit den Augen - aufmerksames Betrachten neuer Umgebungen - suche nach Geräuschquelle mit Augen- oder Kopfbewegungen
5. Monat	<ul style="list-style-type: none"> - in Bauchlage beginnendes Abstützen auf Hände - in Bauchlage beginnendes Abstützen auf einen Arm und Greifen nach Gegenständen mit dem anderen Arm - Hantieren mit Gegenständen und häufiges zum Mund führen - verfolgt umhergehende Personen mit Augen- und Kopfbewegungen
6. Monat	<ul style="list-style-type: none"> - Sitzen mit Unterstützung - in Bauchlage vollständiges Abstützen des Oberkörpers auf Hände - Hände meist geöffnet - zielsicheres Greifen nach Gegenständen - hält in der Hand befindliche Gegenstände gut fest - schaut heruntergefallenem Gegenstand nach

2.2.3 Mutter-Kind-Physiologie während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sind mütterlicher und fötaler Blutkreislauf getrennt voneinander aufgebaut, über die **Plazenta** jedoch miteinander verbunden. Über die Plazenta wird das Blut des Fötus mit Nährstoffen, Sauerstoff und Hormonen versorgt und Stoffwechsel-Abbauprodukte aus dem fötalen Blut abtransportiert. Beispielsweise werden so von der Mutter über die Nahrung aufgenommene und verstoffwechselte Nährstoffe aus dem Blut der Mutter durch die Plazentasperre, eine dünne Stoffwechsellmembran, hindurch in den fötalen Blutkreislauf transportiert, wo sie verwertet werden können. Da der fötale Kreislauf vor schädigenden Substanzen geschützt werden soll, stellt die Plazenta gleichzeitig eine Barriere dar, die nicht von allen Substanzen passiert werden kann. Diese Plazentasperre wird u.a. durch an der Stoffwechsellmembran wirksame Enzyme gewährleistet und hat somit eine wichtige Schutzfunktion für die gesunde Entwicklung des Fötus (Thews & Vaupel, 2001). Es ist jedoch bekannt, dass verschiedene schädigende Substanzen, wie Nikotin, Alkohol und andere Schadstoffe die Plazentasperre passieren können und somit vom mütterlichen ins fötale Blut gelangen können und auf die Entwicklung des Fötus schädigenden Einfluss nehmen können (Wakschlag, Leventhal, Pine, Picket & Carter, 2006; Wessels & Winterer, 2008).

Die Plazenta stellt auch eine wichtige Schutzbarriere für den Fötus vor zu viel mütterlichem Kortisol dar. Sie schützt den Fötus vor der während der Schwangerschaft stetig ansteigenden Kortisolkonzentration im mütterlichen Blutkreislauf. Mütterliches Kortisol wird an der Plazentasperre vom Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase2 (11 β -HSD2) in die biologisch inaktive Form Kortison abgebaut. Dieser enzymatische Schutz beginnt etwa ab der 20. SSW. Kommt es vorher zu einem starken Anstieg an Kortisol oder funktioniert die enzymatische Spaltung aufgrund eines genetischen Defekts nicht, kann der Fötus einer stark erhöhten Kortisolkonzentration ausgesetzt sein (Hobel, Goldstein & Barrett, 2008). Darüber hinaus ist dieser enzymatische Schutz interindividuell unterschiedlich ausgeprägt, da zum einen verschiedene Gen-Polymorphismen existieren und zum anderen die Genexpression von 11 β -HSD2 durch Umweltfaktoren gesteuert wird (Mairesse et al., 2007). Abbildung 7 zeigt schematisch den Aufbau der Plazentasperre.

Aufgrund des enzymatischen Abbaus an der Plazentasperre ist das fötale Kortisollevel deutlich niedriger als das mütterliche. Es wird angenommen, dass dennoch 10-20% des biologisch aktiven mütterlichen Kortisols die enzymatische Barriere überwindet und den fötalen Kreislauf erreichen (Benediktsson, Calder, Edwards & Seckl, 1997; Seckl, 2004). Ein relativ kleiner Anstieg an mütterlichem Kortisol kann somit die Kortisolkonzentration im fötalen Kreislauf dennoch verdoppeln (Gitau, Cameron, Fisk & Glover, 1998; Gitau, Fisk, Teixeira, Cameron & Glover, 2001; Glover, Bergmann, Sarkar & O'Connor, 2009). Es wird angenommen, dass 30-40% der Varianz des fötalen Kortisols auf die Kortisolkonzentration im mütterlichen Blut zurückzuführen sind (Gitau et al., 2001).

Wie unter Punkt 2.1.2.2 beschrieben, aktiviert ein Stressor über vorgeschaltete kortikale Projektionsbahnen die Ausschüttung von CRH im Hypothalamus und somit die HHNR-Achse. Deren Aktivierung wird anschließend durch das ausgeschüttete Kortisol über negative Feedback-Schleifen wieder herunterreguliert, indem Kortisol die weitere Ausschüttung von CRH aus dem Hypothalamus hemmt.

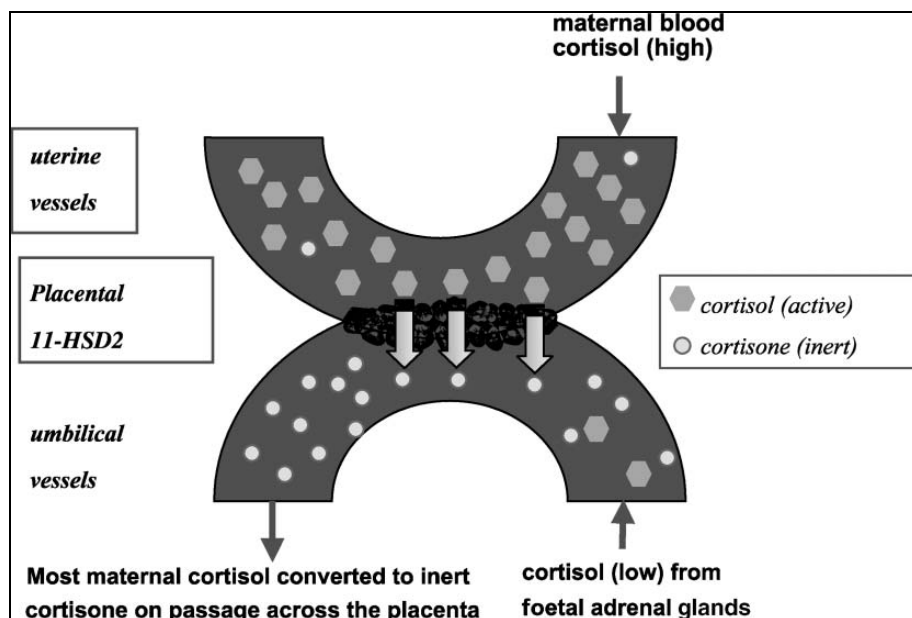


Abb. 7: Plazentasperre nach Seckl & Meaney (2004)

An der Plazentasperre wird ein großer Teil mütterlichen Kortisols durch das Enzym 11 β -HSD2 in die biologisch inaktive Form Kortison abgebaut, ein kleiner Teil (10-20%) passiert jedoch die Plazentasperre.

Während der Schwangerschaft werden diese negativen Feedback-Schleifen jedoch durch einen mit der Plazenta neu hinzukommenden **Feed-Forward-Mechanismus** überlagert, in dem das mütterliche Kortisol die Ausschüttung von CRH aus der Plazenta stimuliert. Das von der Plazenta ausgeschüttete CRH aktiviert wiederum sowohl die mütterliche als auch die fötale HHNR-Achse (Hobel et al., 2008). Es ist bekannt, dass die Konzentration von CRH, ACTH und Kortisol im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft (aufgrund dieses Feed-Forward-Mechanismus) kontinuierlich ansteigt. Die CRH-Konzentration im mütterlichen Blut erreicht bis zum Ende der Schwangerschaft die etwa 20-fache Menge der Konzentration des nicht-schwangeren Zustandes (Challis, Sloboda & Matthews, 2001). Dennoch bleibt die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung während der gesamten Schwangerschaft erhalten (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Abbildung 8 zeigt die Feedbackregulation der HHNR-Achse im schwangeren und nicht-schwangeren Zustand (Hobel et al., 2008).

Eine gewisse Kortisolkonzentration im fötalen Blut scheint für die normale Entwicklung und Organausreifung des Fötus notwendig zu sein. Kortisol hat die Eigenschaft, sich beschleunigend auf die Reifung von Organgewebe auszuwirken. Diese Eigenschaft von Kortikosteroiden wird auch therapeutisch zur Beschleunigung der Lungenausreifung bei drohender Frühgeburt eingesetzt (Seckl, 2004). Eine erhöhte Kortisolkonzentration im fötalen Kreislauf führt somit zu einer schnelleren Ausreifung überlebenswichtiger Organe (Seckl, 2004) und bereitet den Fötus auf die Geburt vor (Wadhwa, 2005).

CRH spielt insbesondere eine wichtige Rolle beim Auslösen von Wehen und bereitet auf die Geburt vor (Wadhwa, 2005). Wadhwa und Kollegen konnten zeigen, dass die CRH-Konzentration bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen deutlich erhöht war (Wadhwa et al., 2001). Die Menge des ungebundenen CRH wird zudem mit dem Risiko einer Frühgeburt in Verbindung gebracht. So konnte Hobel (1999) zeigen, dass Mütter von Frühgeborenen im zweiten Schwangerschaftstrimenon deutlich erhöhte CRH-Konzentrationen aufwiesen. Über diesen Mechanismus lässt sich somit der Einfluss von chronischem Stress auf Frühgeburtslichkeit erklären.

Ein Stressor führt über die Aktivierung der mütterlichen HHNR-Achse zur Freisetzung von Kortisol, das über den Feed-Forward-Mechanismus die Ausschüttung von CRH aus der Plazenta bewirkt. Die vermehrte Ausschüttung von CRH sowohl ins mütterliche als auch fötale Blut aktiviert in der Folge wiederum sowohl die mütterliche als auch die fötale HHNR-Achse. Die Kortisolwirkung im fötalen Blut beschleunigt die Organausreifung des Fötus und die CRH-Wirkung im mütterlichen und fötalen Blut das Einsetzen von vorzeitigen Wehen, mit dem damit verbundenen Risiko einer Frühgeburt (Hobel et al., 2008; Huizink et al., 2004; Seckl, 2004).

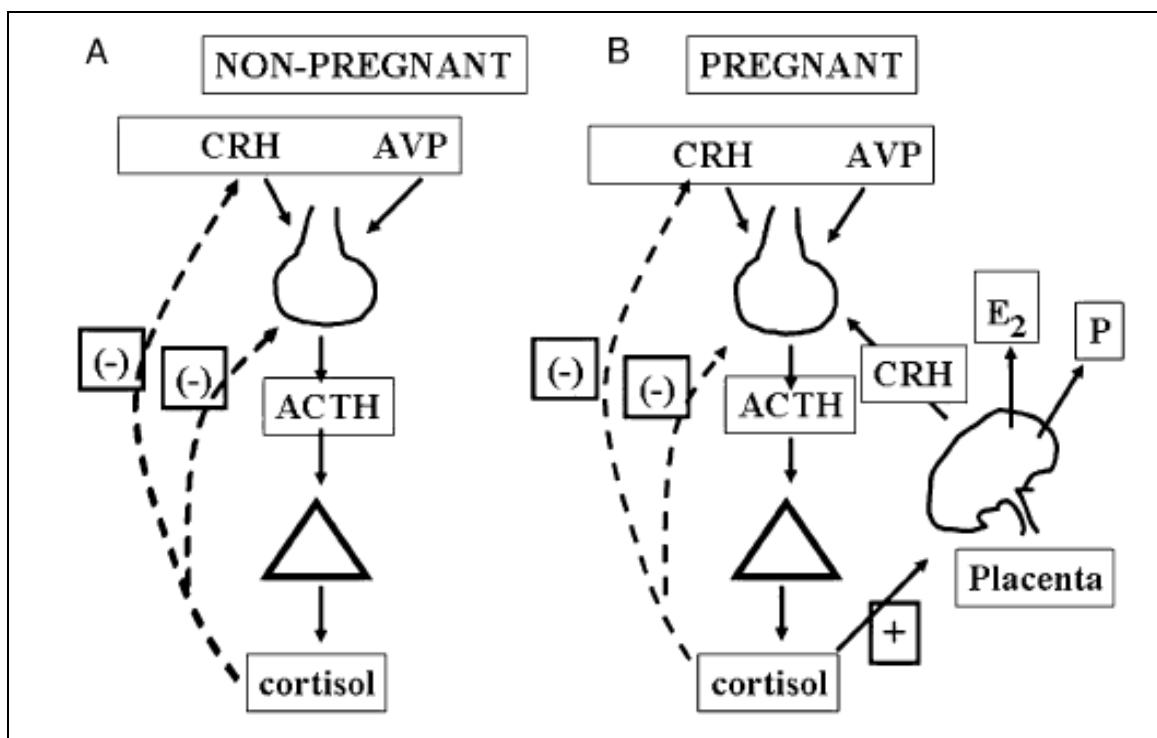


Abb. 8: Regulation der HHNR-Achse in- und außerhalb der Schwangerschaft nach Hobel (2008)

A (nicht schwanger): Über einen negativen Feed-Back-Mechanismus (-) inhibiert Kortisol die weitere Ausschüttung von CRH. B (schwanger): Über einen Feed-Forward-Mechanismus (+) stimuliert Kortisol die Ausschüttung von CRH aus der Plazenta. In der Folge steigt die CRH-Konzentration im Schwangerschaftsverlauf.

2.3 Fötale Programmierung

2.3.1 Definition „Fötale Programmierung“ und Historie des Konzepts

Der Gedanke, dass der emotionale Zustand der werdenden Mutter einen Einfluss auf das ungeborene Kind haben könnte, ist vermutlich so alt, wie die Menschheit. Bereits 400 v. Chr. beschreibt Hippocrates in seinen Aufzeichnungen die Bedeutung der mütterlichen Emotionen für die Entwicklung des ungeborenen Kindes (Ferreira, 1965). Im Zuge der medizinischen und technischen Möglichkeiten um die Jahrtausendwende unserer Zeit - mit 3-D-Ultraschall-Geräten, intrauterinen Operationen und Hormonbestimmungen aus kleinsten Speichelmengen - hat die moderne Forschung diese alte Fragestellung wieder aufgegriffen, um den angenommenen Zusammenhang einer empirischen Überprüfung zu unterziehen.

Die Frage, welche Bedeutung pränatale Faktoren für die fötale Entwicklung und die spätere Gesundheit des Menschen haben, wurde bereits seit den 40er Jahren wissenschaftlich untersucht (Ferreira, 1960). Weithin bekannte Ergebnisse dieser Forschung sind die vielfach belegten Zusammenhänge zwischen mütterlichem Alkohol-, Nikotin- oder Medikamentenkonsum während der Schwangerschaft und den negativen Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes mit Folgen, wie niedrigem Geburtsgewicht, fötalem Alkoholsyndrom oder Missbildungen (z.B. nach Conterganeinnahme).

Die **Hypothese der Fötalen Programmierung** besagt allgemein formuliert, dass der Zustand der intrauterinen Umwelt, in der sich der Fötus befindet, während sensibler Phasen der fötalen Entwicklung, die Struktur und Funktionsweise biologischer Systeme nachhaltig beeinflussen kann, so dass die Folgen dieser Beeinflussung auch nach der Geburt noch bestehen bleiben (Beinder, 2007; Chaoui, 2002; Davis & Norman, 2002; Hocher, 2007; Huizink et al., 2004; Nathanielsz, 1999; Schwab, 2009; Van den Bergh et al., 2005). Einer der Pioniere der wissenschaftlichen Erforschung pränataler Einflussfaktoren auf die Gesundheit des Menschen war David Barker. Barker (1995) definierte Fötale Programmierung als physiologische, neuroendokrinologische und metabolische Anpassung, die es dem Fötus ermöglicht, sich an die (zu erwartende) Umwelt im frühen Leben bestmöglich anzupassen. Diese Anpassung bzw. „Programmierung“ in Geweben, Or-

ganen und physiologischen Systemen sei relativ stabil. Zudem gehe eine zu einem frühen Zeitpunkt gute Anpassung möglicherweise auf Kosten einer schlechteren Anpassung im späteren Leben und kann somit pathologische Folgen für die Gesundheit haben (Barker, 1995). Die Anpassung der biologischen Systeme an die intrauterine und die vermeintlich zu erwartende postnatale Umwelt stellt somit evolutionsbiologisch betrachtet einen kurzfristigen Überlebensvorteil dar, langfristig (negative) Folgen spielen hierbei zunächst keine Rolle (Huizink et al., 2004; Van den Bergh et al., 2005). Darüber hinaus bringt ein solcher früher Überlebensvorteil unter den veränderten Lebensbedingungen unserer heutigen modernen Lebensumwelt unter Umständen weitere langfristige Nachteile mit sich. So stellten beispielsweise eine erhöhte Vigilanz, eine leichte Erregbarkeit der Aufmerksamkeit und eine leicht auslösbare Angstreaktion in einer Umwelt voller Gefahren und Fressfeinden einen Anpassungs- und Überlebensvorteil dar. Innerhalb unserer heutigen Zivilisationsstrukturen, ohne Fressfeinde, dafür z.B. mit den Erfordernissen konzentrierten Lernens und langen Stillsitzens während des Schulunterrichts, werden eben diese vermeintlichen evolutionsbiologischen Vorteile zum Hindernis (Talge, Neal & Glover, 2007) und treten als fehlangepasste Verhaltensweisen möglicherweise in Form von Angsterkrankungen und ADHS in Erscheinung (Schwab, 2009). Der Preis für solche überlebenssichernden Anpassungsprozesse sind Prädispositionen für Erkrankungen in genau den biologischen Systemen, in denen die pränatale Programmierung stattgefunden hat. Aus biologischer Sicht ist dies für die Selektion jedoch nicht bedeutsam, da zumindest diese langfristigen Krankheitsfolgen erst nach Beginn der Reproduktionsphase wirksam werden (Schwab, 2009). Schwab (2009) fasst die Bedeutung des Konzepts der fötalen Programmierung zusammen: „Das Konzept der fetalen Programmierung bedeutet einen Paradigmenwechsel in unserer Vorstellung von der Entstehung von Krankheiten. Die fetale Programmierung einer Prädisposition erklärt, warum Risikofaktoren häufig nur einen eingeschränkten prospektiven Wert für die Krankheitsmanifestation haben. Im Beispiel Myokardinfarkt ist weniger der Stress als die individuelle Stressempfindlichkeit bedeutend“.

Barker (1995) war einer der ersten Wissenschaftler, der in seinen epidemiologischen Studien den Zusammenhang zwischen pränatalen Faktoren und der

Gesundheit bzw. Krankheitsanfälligkeit im weiteren Lebensverlauf untersuchte und von der Bedeutung pränataler Umwelteinflüsse für die Gesundheit des Menschen im weiteren Leben überzeugt war. Zu Beginn seiner Forschungstätigkeit untersuchte Barker die regionalen Verteilungsmuster verschiedener Erkrankungen und Todesursachen in Großbritannien. 1984 machte er dabei eine überraschende Entdeckung: Barker stellte fest, dass koronare Herzerkrankungen in den 1970er Jahren bei Männern im Alter zwischen 35 und 75 Jahren am häufigsten in den armen Industrieregionen Großbritanniens auftraten. Und, dass dieses regionale Verteilungsmuster eine verblüffend hohe Übereinstimmung mit einem weiteren regionalen Verteilungsmuster, nämlich dem der Säuglingssterblichkeit (aufgrund eines zu niedrigen Geburtsgewichts) zu Beginn des 20. Jahrhunderts aufwies. Dies war in gewisser Weise doppelt überraschend, da man zu der Zeit annahm, dass koronare Herzerkrankungen eine Folge der Wohlstandsgesellschaft und deren ungünstigen Lebensstils mit einem zu hohem Konsum an tierischen Fetten und zu wenig körperlicher Betätigung wäre. Wäre diese Erklärung richtig, hätte man jedoch gerade in den ärmeren Industriegegenden Großbritanniens eine niedrigere Inzidenz an koronaren Herzerkrankungen erwarten müssen. Basierend auf diesen epidemiologischen Befunden formulierte Barker eine neue Annahme, die als die „Barker-Hypothese“ bekannt geworden ist: Menschen, die in der pränatalen Entwicklung als Fötus ungünstigeren Bedingungen (z.B. einer Unterernährung) ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko schon als Säuglinge (an Untergewicht) zu sterben oder - wenn sie überleben - ein höheres Risiko im Erwachsenenalter an einer koronaren Herzerkrankung zu leiden. Diese Hypothese konnte seither in zahlreichen Studien aus anderen Ländern bestätigt werden (Barker, 1995; Chaoui, 2002; Nathanielsz, 1999). Nathanielsz (1999) baut in seinen theoretischen Überlegungen und Studien auf der Hypothese Barkers auf und formulierte 10 allgemeine Prinzipien, die seiner Auffassung nach bei Fötaler Programmierung wirksam werden (Tab. 2). Nathanielsz geht damit noch einen Schritt weiter als Barker und postuliert, dass die Konsequenzen einer ungünstigen pränatalen Umwelt im Mutterleib später im Erwachsenenalter von einer Mutter wieder an ihr Kind, also die nächste Generation weiter vererbt werden könnten.

Tab. 2: Prinzipien der Fötalen Programmierung modifiziert nach Nathanielsz (1999)

1. Es gibt kritische Phasen fötaler Entwicklung. Die Auswirkungen physikalischer, chemischer oder hormoneller Einflüsse unterscheiden sich je nach Zeitpunkt des Auftretens.
2. Fötale Programmierung führt zu lang anhaltenden bzw. bleibenden Veränderungen.
3. Fötale Programmierung führt zu strukturellen Veränderungen in wichtigen Organen.
4. Die Entwicklung des Fötus muss für einen normalen Verlauf kontinuierlich fortschreiten.
5. Die Plazenta spielt eine zentrale Rolle.
6. Pränatale Kompensation hat ihren Preis: Kompensationsmechanismen auf mütterlicher oder fötaler Seite oder auf Seiten der Plazenta können Störfaktoren in der fötalen Umwelt ausgleichen, diese Kompensation hat jedoch negative (Langzeit-)Folgen.
7. Postnatale Kompensationsprozesse bringen zusätzliche negative Folgen mit sich.
8. Umwelteinflüsse haben auf den Fötus andere Auswirkungen als auf Kinder/ Erwachsene.
9. Umwelteinflüsse haben je nach Geschlecht unterschiedliche Auswirkungen.
10. Die Effekte Fötaler Programmierung werden an zukünftige Generationen weitergegeben.

Der Gedanke, dass erworbene Veränderungen an die nächste Generation weitergegeben werden kann, ist nicht neu. Lamarck, ein wissenschaftlicher Gegner Charles Darwins, postulierte in seiner Evolutionstheorie u.a. die Weitergabe erworbener Merkmale an die nächste Generation. Lange Zeit galt diese Annahme - auch als Lamarckismus bekannt - mit Darwins Evolutionstheorie als widerlegt und überholt. Darwins Evolutionstheorie besagt im Kern, dass durch zufällige Mutationen unterschiedliche Genvarianten entstehen und diese entscheidend für evolutionäre Entwicklung sind. Tritt in einer Population durch zufällige Mutation eine Art mit verändertem Merkmal auf und hat dieses Merkmal einen Vorteil, so erhöht sich die Überlebenschance. Das Wesen pflanzt sich fort und gibt das betreffende Merkmal und damit den Überlebensvorteil an die nächste Generation weiter, das Merkmal setzt sich durch. Das nicht nur Darwin Recht hatte und Merkmale über den genetischen Code weitergegeben werden, sondern möglicherweise auch Lamarck zumindest in Teilen rehabilitiert werden müsste, könnte eventuell in den kommenden Jahren das noch relativ neue Forschungsfeld der Epigenetik zeigen (Nathanielsz, 1999).

2.3.2 Fötale Programmierung durch Stress

Zur Erkundung der Mechanismen, über die pränataler Stress von der Mutter auf den Fötus übertragen wird, fokussierten sich erste Studien auf das sympathische System und Adrenalin. In den vergangenen Jahren ist jedoch die HHNR-Achse zunehmend ins Zentrum der biologisch-orientierten Forschung gerückt. Dennoch ist bis heute wenig bekannt über die konkreten Mechanismen, über die mütterlicher Stress die fötale Entwicklung beeinflusst (Huizink et al., 2004).

Es wird angenommen, dass pränataler Stress eine Veränderung der Feedbackregulation der HHNR-Achse und eine damit einhergehende Veränderung der basalen Kortisolwerte und der Stressreaktivität der HHNR-Achse bewirkt (Huizink et al., 2004). Ist die fötale HHNR-Achse während der sensiblen Phase ihrer Ausbildung einer hohen Kortisolkonzentration ausgesetzt (Hypothese eines Glukokortikoidexzesses), so werden diese Kortisolkonzentrationen als „normal bewertet“ und es findet eine SollwertEinstellung der negativen Feedbackschleifen auf höherem basalen Niveau und mit höheren Kortisolausschüttungen in Reaktion auf Stress statt. Diese fötale Programmierung der HHNR-Achsen-Funktion könnte auf einer Reduktion der Glukokortikoidrezeptoren im Hippocampus, Hypothalamus und der Nebennierenrinde (der HHNR-Achse) beruhen (Huizink et al., 2004). Bislang am besten untersucht ist der Einfluss von Stress auf die Anzahl der Glukokortikoidrezeptoren im Hippocampus. Es wird angenommen, dass pränataler Stress zu einer verstärkten Methylierung (s. Abschnitt 2.3.3), einer verringerten Genexpression und schließlich einer verringerten Anzahl an Glukokortikoidrezeptoren in der entsprechenden Hirnregion führt (Talge et al., 2007).

Abbildung 9 zeigt ein Modell fötaler Programmierung durch Stress nach Kajantie (2006). Der oben beschriebene Wirkmechanismus ist hervorgehoben. Es geht vom psycho-sozialen Stress der Mutter während der Schwangerschaft aus, nimmt eine damit einhergehende Glukokortikoidausschüttung im mütterlichen Organismus an, die durch Fötale Programmierung während sensibler Phasen zu lebenslangen Veränderungen der HHNR-Achsen-Funktion des Nachkömmlings führt. Eine daraus resultierende veränderte Stressreaktivität und Funktionsweise dieses biologischen Systems begünstigt das Auftreten von Erkrankungen wie Depression im späteren Leben (Kajantie, 2006).

Aktuelle Forschungsansätze gehen inzwischen von drei parallelen Wegen aus, über die sich mütterlicher Stress auf den Fötus überträgt und die fötale Entwicklung beeinflusst, die jeweils stark ineinander greifen: 1) mütterliche Stresshormone selbst passieren die Plazenta und gelangen in den fötalen Blutkreislauf; 2) mütterliche Stresshormone aktivieren die Ausschüttung von Stresshormonen aus der Plazenta und gelangen so in den fötalen Blutkreislauf; 3) mütterliche Stresshormone bewirken eine Reduktion der plazentalen Durchblutung, die wiederum ebenfalls zu einer vermehrten Stresshormonausschüttung aus der Plazenta führt (Huizink et al., 2004).

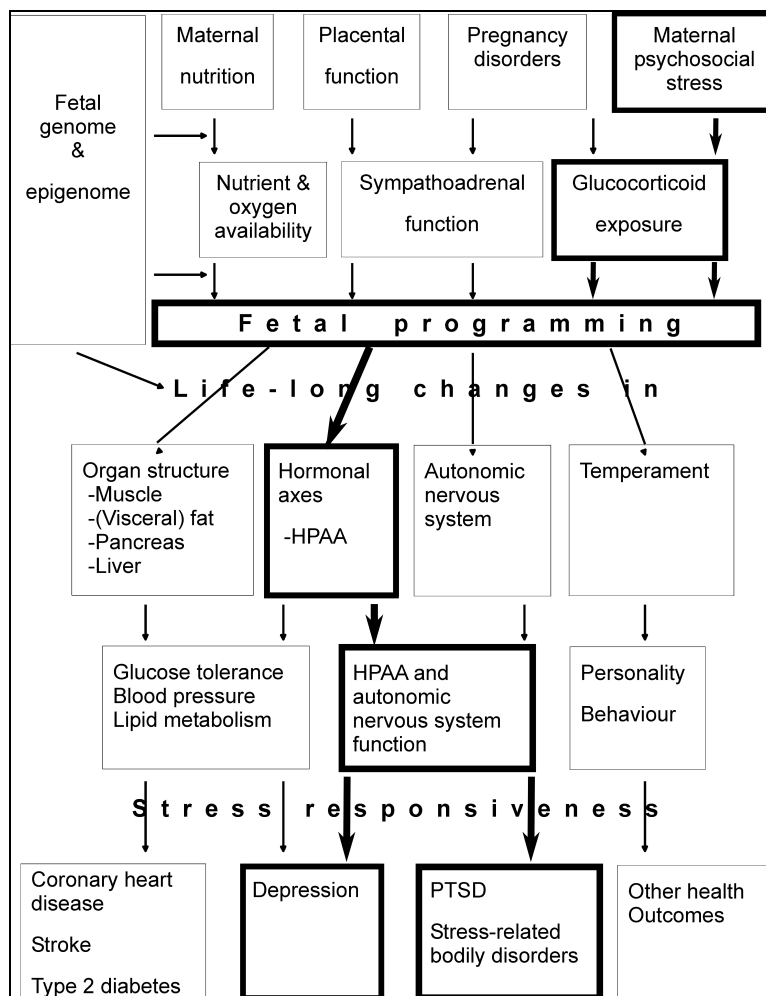


Abb. 9: Modell der Fötalen Programmierung (modifiziert nach Kajantie 2006)

Dicke Rahmen und Pfeile markieren den relevanten Pfad von pränatalem Stress der Mutter über die fötale Programmierung durch Glukokortikoide zu überdauernden Veränderungen in der HHNR-Achse und späteren psychischen Erkrankungen

Entsprechend dem ersten Wirkpfad passieren mütterliche Stresshormone die Plazentasperre zum Fötus. Dieser wird von den übermäßigen Kortisolmengen überschwemmt, die in die normale fötale Entwicklung eingreifen und bleibenden schädigenden Einfluss haben. In tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass mütterliches Kortikosteron sowohl die Plazenta, als auch die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren kann. Einen direkten Beleg für diese Hypothese lieferte eine Studie von Barbazanges und Kollegen (1996), in welcher bei den Nachkömmlingen pränatal gestresster Nager in einer Versuchsgruppe die Kortikosteronausschüttung durch Entfernen der Nebenniere unterbunden wurde und anschließend mit Kortikosteron zur Simulation des basalen Kortisolspiegels wieder substituiert wurde. Im Vergleich zeigten die pränatal gestressten Tiere der Gruppe ohne Nebennierenektomie eine verlängerte Kortikosteronausschüttung in Stresssituationen und eine Reduktion hippocampaler Kortikosteroidrezeptoren. In einer Subgruppe der an nebennierenektomierten Versuchstieren wurde zudem erhöhte Kortikosteronwerte durch Injektionen simuliert, um eine vergleichbare Situation zu den unoperierten Versuchstieren zu schaffen. Hier zeigten sich die gleichen Effekte mit einer verlängerten Kortikosteronreaktion in Stresssituationen und einer Reduktion an Kortikoidrezeptoren (Barbazanges et al., 1996; Huizink et al., 2004; Matthews & Phillips, 2012).

Im Unterschied zum Nager passiert beim nicht-menschlichen Primaten und beim Menschen das mütterliche Kortisol nicht einfach die Plazenta. Die Plazentasperre schützt mit Hilfe des Enzyms 11β -HSD2 den fötalen Organismus vor einer Überflutung mit Kortisol (s. Abschnitt 2.2.3). Benediktsson und Kollegen konnten jedoch in einer Studie an menschlichen Plazentas zeigen, dass es in der biologischen Schutzfunktion durch dieses Enzym große interindividuelle Unterschiede gibt. Während einige nur 50% des Kortisols in biologisch inaktives Kortison umwandeln, bauten andere bis zu 90% des Kortisols ab (Benediktsson et al., 1997). Eine aktuellere Studie an Ratten zeigte, dass pränataler Stress zu einer Reduktion der Expression des Enzyms 11β -HSD2 führt (Mairesse et al., 2007). Entscheidend ist, dass der fötale Organismus trotz wirksamer Plazentasperre nicht vollständig vor mütterlichen Stresshormonen geschützt ist. Ein Kortisolanstieg im mütterlichen Blut führt somit auch zu einem Kortisolanstieg im fötalen Blut. Gitau et al. (1998)

konnten in einer Studie an Schwangeren und deren Föten zeigen, dass mütterliche und fötale Kortisolkonzentrationen im venösen Blut linear ($r = .63$) zusammenhängen. Da die fötalen Kortisolkonzentrationen deutlich geringer sind, als die im mütterlichen Blut, kann bereits ein relativ geringer Anstieg im mütterlichen Blut die Kortisolkonzentration im fötalen Blut dennoch verdoppeln (Huizink et al., 2004; Matthews & Phillips, 2012).

Ein zweiter angenommener Wirkpfad der Übertragung von mütterlichem Stress auf den Fötus ist die Anregung der Ausschüttung von Stresshormonen aus der Plazenta. Wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, entsteht während der Schwangerschaft unter Beteiligung der Plazenta ein Feed-Forward-Mechanismus, bei dem eine Aktivierung der mütterlichen HHNR-Achse die Ausschüttung von CRH aus der Plazenta anregt. Das CRH stimuliert sowohl im mütterlichen, als auch im fötalen Blutkreislauf jeweils die HHNR-Achsen-Aktivität und damit die (weitere) Ausschüttung von Kortisol (Majzoub & Karalis, 1999). Eine häufige Stressbelastung der Mutter, die mit einer entsprechenden Kortisolausschüttung einhergeht, erhöht somit über den ausschließlich während der Schwangerschaft bestehenden Feed-Forward-Mechanismus zunehmend den Kortisolspiegel im mütterlichen Blut. Dies erhöht über den Weg der Plazentasperre wiederum die Kortisolwerte im fötalen Blut. Zudem bewirkt der Feed-Forward-Mechanismus zusätzlich einen zunehmenden Anstieg des Kortisolspiegels im fötalen Blut, sobald die fötale HHNR-Achse ihre Funktion aufgenommen hat.

Ein dritter angenommener Wirkpfad, der mütterlichen Stress auf den Fötus überträgt, ist eine Veränderung der utero-plazentären Durchblutung, da Kortisol vasokonstriktive Wirkung hat. Teixeira, Fisk & Glover (1999) konnten zeigen, dass ängstliche Schwangere eine reduzierte Plazentadurchblutung aufweisen. Ein reduzierter Transport von Sauerstoff und Nährstoffen zum Fötus stellt für den Fötus wiederum eine Stresssituation dar und bewirkt möglicherweise eine erhöhte CRH-Ausschüttung aus der Plazenta und somit eine Aktivierung der bekannten Feed-Forward-Mechanismen bei Mutter und Kind (Challis, Fraher, Oosterhuis, White & Bocking, 1989; Huizink et al., 2004). Alle drei beschriebenen Wirkmechanismen greifen somit ineinander und bedürfen noch weiterer Erforschung. Abbildung 10 veranschaulicht das Zusammenspiel der drei beschriebenen Wirkwege.

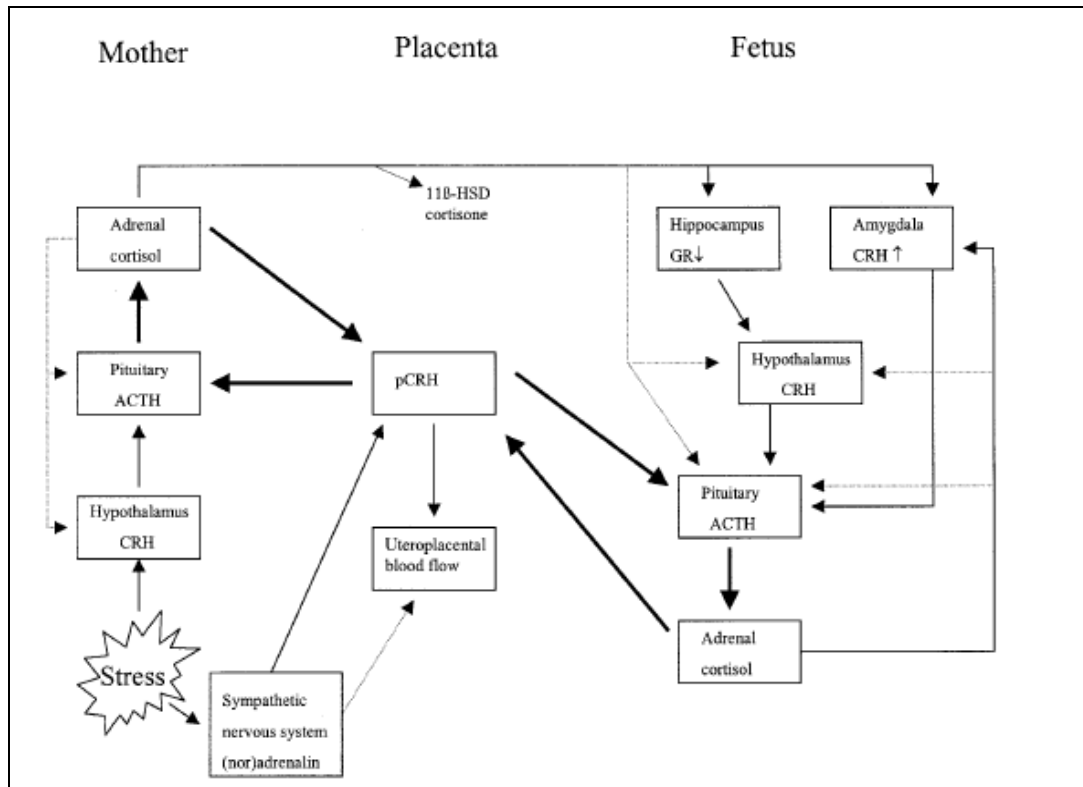


Abb. 10: Effekte mütterlichen Stresses auf Blutfluss und Hormonregulation von Mutter, Plazenta und Fötus (Huizink, (2004))

Die beiden Feed-Forward-Mechanismen werden durch fette Linien hervorgehoben. Normale Linien stellen aktivierende Einflüsse dar, gepunktete Linien inibierende Einflüsse. ACTH = adrenocorticotropes Hormon, (p)CRH = (placentäres) Corticotropin-Releasing-Hormon, 11βHSD = 11βHydroxysteroiddehydrogenase (Enzym), GR = Glukokortikoidrezeptoren (Huizink et al., 2004)

Die HHNR-Achse und Glukokortikoidwirkung ist das bislang am besten untersuchte biologische System, das pränatalen Stress und postnatale Gesundheit verknüpft. Es ist anzunehmen, dass pränataler Stress direkt oder indirekt in die Entwicklung weiterer biochemischer Systeme, wie die der **Neurotransmittersysteme**, eingreift. Veränderungen im Serotoninsystem werden u.a. mit Depressivität, Angsterkrankungen und Impulsivität in Verbindung gebracht. Das Serotoninsystem ist eng mit der HHNR-Achse verknüpft (Hanley & Van de Kar, 2003; Mitchell, Rowe, Boska & Meaney, 1990) und die Aktivität serotonerger Neuronen wird u.a. über Kortisol reguliert (Slotkin, Barnes, McCook & Seidler, 1996). Tierstudien zeigen, dass pränataler Stress postnatal mit einer Erhöhung der Serotoninausschüttung und einer Reduktion an Serotoninrezeptoren im Hippocampus einher gehen (Peters, 1986; Peters, 1988). Eine Veränderung der Soll-Werte der HHNR-Achse

und der basalen Kortisolspiegel beeinflusst somit auch das serotonerge System und stellt eine mögliche Verbindung zur Entstehung späterer Erkrankungen, beispielsweise einer Depression, dar (Schwab, 2009).

Das Noradrenalinsystem mit seinem Kerngebiet im Locus coeruleus stellt eine zentrale Komponente des sympathischen Stresssystems dar (s. Abschnitt 2.1.2.1) und ist ebenfalls eng mit der HHNR-Achse verknüpft (Hanley & Van de Kar, 2003). Es wird unter anderem mit Gedächtniskonsolidierung und Aufmerksamkeitsprozessen in Verbindung gebracht (Vermetten & Bremner, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass pränataler Stress ebenfalls die basale Noradrenalin-konzentration im Hypothalamus erhöht (Peters, 1982), was ebenfalls für eine durch pränatalen Stress induzierte Aktivierung des noradrenergen Systems sprechen würde (Huizink et al., 2004).

Das Dopaminsystem wird u.a. mit Motorik und verschiedenen kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht (Jaber, Robinson, Missale & Caron, 1996). Befunde, wie eine motorische Entwicklungsverzögerung oder Defizite in der Aufmerksamkeitsleistung nach pränatalem Stress könnten daher auch mit Veränderungen im Dopaminsystem in Zusammenhang stehen. In tierexperimentellen Studien konnte an pränatal gestressten Ratten eine erhöhte Aktivität des Dopaminsystems im rechten präfrontalen Kortex und eine reduzierte Dopaminaktivität im rechten Nucleus Accumbens nachgewiesen werden (Fride & Weinstock, 1988). Diese Befunde legen nahe, dass pränataler Stress auch zu Veränderungen im mesolimbischen und nigrostriatalen Dopaminsystem führen könnte, die das Risiko für eine spätere Depression erhöhen würden (Huizink et al., 2004) oder auch mit dem Auftreten eines ADHS oder einer späteren Schizophrenie in Zusammenhang stehen könnten.

Pränataler Stress scheint zudem die Funktionsweise der Amygdala zu verändern. Verhaltensauffälligkeiten und Angsterkrankungen im späteren Erwachsenenalter könnten auch mit einer veränderten Amygdalafunktion in Verbindung stehen, da die Amygdala eine zentrale Rolle bei der Ausbildung einer Angstreaktion spielt. Es konnte gezeigt werden, dass pränatale Stressbelastung mit erhöhten CRH-Werten in der Amygdala einhergeht (Cratty, Ward, Johnson, Azuaro

& Birkle, 1995). Da die Amygdala die HHNR-Achse über CRH-Ausschüttung stimuliert (siehe Abschnitt 2.1.2.2), könnte eine durch pränatalen Stress programmierte dauerhaft erhöhte CRH mRNA Expression und dadurch chronisch erhöhte CRH-Spiegel in der Amygdala ebenfalls eine Verbindung zur einer chronisch überaktiven HHNR-Achse darstellen (Seckl, 2004).

Durch pränatalen Stress induzierte Veränderungen in der HHNR-Achsen-Funktion und den Neurotransmittersystemen könnten somit mit dem Auftreten von psychischen Erkrankungen wie Depression und Angststörungen im späteren Leben in Zusammenhang stehen. Eine veränderte HHNR-Achsen-Funktion wird sowohl bei Depression als auch bei Angststörungen angenommen. Viele depressive Patienten weisen eine verschobene zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung und eine höhere Kortisolausschüttung im Tagesverlauf auf (Gold & Chrousos, 2002). Ein durch pränatalen Stress veränderter Set-Point der HHNR-Achse könnte möglicherweise das Risiko für eine spätere Angsterkrankung oder Depression erhöhen (Huizink et al., 2004). Die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Transmittersystemen und anderen hirnhysiologischen Systemen wie der HHNR-Achse sind komplex und machen weitere systematische Erforschung der Auswirkungen von pränatalen Stressfaktoren notwendig. Da die Neurotransmittersysteme im Gehirn des Menschen zur Erforschung jedoch nur schwer zugänglich sind, stellt die Erforschung der HHNR-Achse momentan den vielversprechendsten Forschungsansatz dar. Im folgenden Abschnitt sollen die ersten Forschungsergebnisse auf dem noch relativ jungen Gebiet der Epigenetik dargestellt werden.

2.3.3 Epigenetik und fötale Programmierung

Die Epigenetik, ein noch recht junger Wissenschaftszweig, untersucht die Mechanismen, mit denen Gene „an- und abgeschaltet“ werden und deren Vererbbarkeit. Während die Genetik unterschiedliche Variationen in der DNA-Sequenz auf einem Chromosom (d.h. Polymorphismen von Genen aufgrund von Mutationen) und deren Vererbung zum Gegenstand der Forschung hat, befasst sich die Epigenetik mit Zelleigenschaften und -zuständen auf einem Chromosom außerhalb der DNA-Sequenz, deren Veränderbarkeit durch die Umwelt und deren Vererbbarkeit (Ogren & Lombroso, 2008a). Die Zelleigenschaften, welche die DNA umgeben, ent-

scheiden darüber, ob ein Gen aktiviert ist oder nicht. Ist es aktiviert, findet Genexpression statt, also die Produktion von Proteinen entsprechend des Bauplans, den die DNA vorgibt. Ein Prozess, der die Genexpression steuert ist die Methylierung, d.h. der Prozess des Anhängens von Methylgruppen an einen DNA-Abschnitt. Die Methylierung fungiert dabei wie ein „Aus-Schalter“: Sind Methylgruppen an einem DNA-Abschnitt angehängt, findet keine Genexpression statt. Abbildung 11 veranschaulicht dieses Modell der epigenetisch gesteuerten Genaktivierung. Diese epigenetischen Steuerungsmechanismen werden wiederum durch Umweltfaktoren beeinflusst. Die Erforschung der Epigenetik konnte bislang zeigen, dass Umweltfaktoren wie Ernährung, Toxine und Stresshormone die Genaktivität über diese epigenetischen Steuerungsmechanismen verändern (Fagiolini, Jensen & Champagne, 2009; Franklin & Mansuy, 2009; Roth & Sweatt, 2011; Zhang & Meaney, 2010). Somit beeinflusst Verhalten und dessen Folgen über diesen epigenetischen Weg die (De-)Aktivierung bestimmter Gene, den Phänotyp und unsere Gesundheit im Sinne einer Anlage-Umwelt-Interaktion (Meaney, Szyf & Seckl, 2007; Ogren & Lombroso, 2008a; Schlager, 2009; Schwab, 2009).

Epigenetische Prozesse finden jedoch nicht erst nach der Geburt statt, sondern beginnen bereits pränatal. Schon die intrauterine Umwelt steuert epigenetische Anpassungen. Entsprechend der Hypothese der fötalen Programmierung können diese epigenetischen Veränderungen schon vor der Geburt eine stabile Disposition für die Entstehung von Erkrankungen im Erwachsenenalter etablieren. In sensiblen Phasen der fötalen Entwicklung wird die Funktionsweise physiologischer Systeme entsprechend der intrauterinen Umwelt durch die Genexpression angepasst. Solche sensiblen Phasen sind Zeiträume erhöhter neuronaler Plastizität, in denen sich neuronale Schaltkreise ausbilden, deren Form durch die Umwelt entscheidend beeinflusst werden kann. Verschiedene Milieufaktoren (z.B. in Form von Stresshormonkonzentrationen) steuern somit die Proteinsynthese und „programmieren“ damit Regelkreise und Sollwerte in verschiedenen biologischen Systemen (z.B. der HHNR-Achse). Hierdurch werden in diesen Phasen relativ überdauernde Hirnstrukturen und -funktionen geformt (Roth & Sweatt, 2011).

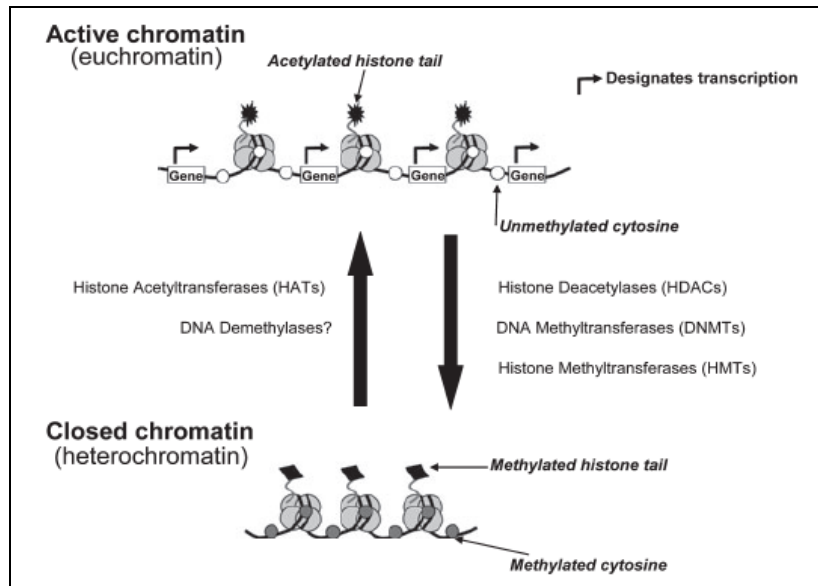


Abb.11: Epigenetische Prozesse im ZNS (Roth & Sweatt, 2011)

Ein aktives Gen (euchromatin) ist u.a. charakterisiert durch unmethylierte Cytosine (Unmethylated cytosine), ein deaktiviertes Gen (heterochromatin) u.a. durch methylierte Cytosine (Methylated cytosine) und Histone (Methylated histone tail). Die DNA-Methylierung unterdrückt die Gentranskription, das Gen wird „abgeschaltet“ (Roth & Sweatt, 2011).

Darüber hinaus scheint es zumindest möglich, dass sich über diesen epigenetischen Mechanismus die (negativen) Folgen von Verhalten, Ernährung und (intrauterinen) Umweltfaktoren an die nächste Generation weitervererben lassen. Somit würde das Verhalten der vorherigen Generation auch die Gesundheit der nächsten Generation beeinflussen. Pränatalen und frühen postnatalen Einflüssen wie der Mutter-Kind-Interaktion kommen daher eine besondere Bedeutung zu (Chaoui, 2002; Huizink et al., 2004; Matthews & Phillips, 2012; Nathanielsz, 1999; Ogren & Lombroso, 2008a; Roth & Sweatt, 2011; Schwab, 2009; Talge et al., 2007; Van den Bergh et al., 2005).

Die Annahme, dass epigenetische Veränderungen durch prä- und frühe postnatale Umwelteinflüsse eine langfristige Auswirkung auf die Gesundheit bzw. das Risiko haben, im späteren Leben psychisch zu erkranken, gewinnt zunehmend an Bedeutung und wird durch eine wachsende Zahl an Studien im **Tiermodell** bestätigt (Meaney et al., 2007; Roth & Sweatt, 2011). In einer Reihe von epigenetischen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass intrauterine Umwelteinflüsse und die frühe Mutter-Kind-Interaktion stabile Veränderungen in der Genaktivität

und im Verhalten hervorrufen. Pränatale und frühe postnatale Faktoren bewirken über den epigenetischen Prozess der Methylierung lebenslange Veränderungen. Diese Veränderungen zeigen sich auf morphologischer (Rezeptorenanzahl), funktionaler (z.B. HHNR-Feedback-Regulation) und auf Verhaltensebene (z.B. erhöhte Ängstlichkeit in neuen Situationen) (Ogren & Lombroso, 2008a; Roth & Sweatt, 2011).

Tierstudien zum **postnatalen mütterlichen Pflegeverhalten** zeigen, dass das Pflegeverhalten Einfluss auf epigenetische Prozesse beim Nachkömmling nimmt. Nachkömmlinge, die von Muttertieren mit häufigem Fellpflegeverhalten abstammen, weisen im Erwachsenenalter eine geringere HHNR-Achsen-Aktivität und weniger ängstliches Verhalten in neuen Situationen auf. Dies geht mit einer höheren Anzahl an Glukokortikoidrezeptoren (GR) im Hippocampus einher (Liu et al., 1997). Weaver und Kollegen (2004) konnten zeigen, dass die DNA-Methylierung des GR-Rezeptorgens im Hippocampus direkt auf das mütterliche Pflegeverhalten während der ersten postnatalen Woche zurückzuführen ist. Bei den Nachkömmlingen von Muttertieren mit häufigem Pflegeverhalten fand sich eine geringere DNA-Methylierung des hippocampalen GR-Genabschnitts und eine höhere Anzahl an GR im Hippocampus. Der positive Einfluss des mütterlichen Pflegeverhaltens wird mit aufsteigenden serotonergen Projektionsbahnen von den Raphekernen zum Hippocampus und dortiger Glukokortikoidrezeptor-Genexpression in Verbindung gebracht (Smythe, Rowe & Meaney, 1994; Yau, Noble & J.R., 1997). Durch eine Reihe weiterer, so genannter Cross-Fostering-Studien („Kreuz-Pflege-Studien“: die Nachkommen von Muttertieren mit geringem Pflegeverhalten werden nach der Geburt von Muttertieren mit häufigem Pflegeverhalten großgezogen und umgekehrt), konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede in der Methylierung der GR-Gene tatsächlich auf das Pflegeverhalten der Mutter, also epigenetische Prozesse zurückzuführen sind (Meaney et al., 2007; Ogren & Lombroso, 2008a; Roth & Sweatt, 2011).

Roth und Kollegen (Roth, Lubin, Funk & Sweatt, 2009; Roth & Sweatt, 2011) zeigten in Tierstudien darüber hinaus, dass frühe postnatale epigenetische Veränderungen zumindest teilweise reversibel sind und somit einen therapeutischen Ansatzpunkt liefern. Das BDNF Protein (brain-derived neurotrophic factor)

spielt eine wichtige Rolle bei der neuronalen Plastizität (Roth et al., 2009; Roth & Sweatt, 2011). Veränderungen in der BDNF Genexpression gelten ebenfalls als potenzieller Mechanismus, über welchen frühe Umweltfaktoren die Hirnstruktur und –funktion dauerhaft verändern könnten. In einer Cross-Fostering-Studie an Ratten konnten Roth und Kollegen zeigen, dass schlechte Behandlung durch ein Pflegemuttertier (z.B. häufiges Treten auf den Nachkömmling, nachdem das Pflegemuttertier selbst unter Stress gesetzt wurde) während der ersten Lebenswoche zu einer erhöhten DNA-Methylierung des BDNF-Genabschnitts und einer verringerten Genexpression führte und dass diese Veränderung bis ins Erwachsenenalter der Nachkömmlinge dauerhaft bestehen blieb (Roth et al., 2009; Roth & Sweatt, 2011). Darüber hinaus zeigte die gleiche Arbeitsgruppe, dass die gleichzeitige Gabe von Zebularin, einer Substanz, welche die Methylierung inhibiert, die oben beschriebenen Effekte früher postnataler Misshandlung aufhebt. Diese Daten zeigen am Tiermodell, dass frühe ungünstige Mutter-Kind-Interaktionen die Genexpression lebenslang verändern können und dass Effekte dieser ungünstigen Interaktion therapeutisch modifizierbar sind (Roth et al., 2009; Roth & Sweatt, 2011).

Schließlich konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die Weitergabe der beobachteten epigenetischen Veränderungen an die nächste Generation zumindest möglich ist (Roth et al., 2009; Roth & Sweatt, 2011). Sie stellten fest, dass die weiblichen Nachkömmlinge der misshandelten Gruppe später ihrem eigenen Nachwuchs gegenüber die selben ungünstigen Verhaltensweisen zeigten und dass dieser Nachwuchs dieselben Methylierungsmuster am BDNF-Genabschnitt aufwies wie die Muttertiere. Um nun herauszufinden, ob die epigenetischen Veränderungen an die nächste Generation vererbt wurden oder ob die epigenetischen Veränderungen allein auf das (ungünstige) mütterliche Verhalten dem Nachwuchs gegenüber zurückzuführen ist, wurden Cross-Fostering-Studien durchgeführt. Hierzu wurden die Nachkömmlinge misshandelter Weibchen von normalen Weibchen groß gezogen und umgekehrt. Diese Studien erbrachten einen bemerkenswerten Befund: Die Kreuzpflege hob in der nachfolgenden Generation die veränderte DNA-Methylierung nicht vollständig auf bzw. induzierte auch keine starke Methylierung (Roth et al., 2009; Roth & Sweatt, 2011). Es scheint demnach, dass

die gefundenen Muster der DNA-Methylierung nicht ausschließlich durch postnatale Faktoren erklärt werden können, sondern zusätzlich pränatale Faktoren wirksam werden. Da die misshandelten Weibchen erhöhte Ängstlichkeit aufwiesen, könnte pränataler Stress hier eine entscheidende Rolle spielen (Roth et al., 2009; Roth & Sweatt, 2011). Die Ergebnisse beinhalten zumindest die Möglichkeit, dass die erworbenen epigenetischen Veränderungen der ersten Generation an die zweite Generation weitergegeben werden könnten, auch wenn der genaue Mechanismus noch ungeklärt ist (Ogren & Lombroso, 2008b; Roth & Sweatt, 2011).

Für eine Übertragung epigenetischer Programmierungen auf die nächste Generation werden aktuell zwei Wege angenommen: 1) eine veränderte endokrinologische Funktionsweise der Mutter in Reaktion auf eine Schwangerschaft und 2) eine Mitvererbung epigenetischer Veränderungen an die nächste Generation. Abbildung 12 veranschaulicht die angenommene Übertragung epigenetischer Veränderungen über mehrere Generationen hinweg. Für den ersten Übertragungsweg wird angenommen, dass Stress während der Schwangerschaft in Generation 1 zu weiblichen Nachkommen führt, deren HHNR-Achsen-Funktion verändert ist und diese sich somit ebenfalls an eine Schwangerschaft anders anpasst.

Die veränderte Reaktion der HHNR-Achse auf eine Schwangerschaft in Generation 2 würde bewirken, dass deren Fötus ebenfalls veränderten mütterlichen Glukokortikoidkonzentrationen ausgesetzt ist und somit auch in Generation 3 zu einer Programmierung der HHNR-Achsen-Funktion führt, auch ohne dass Generation 2 besonderen Stressbedingungen ausgesetzt war (Matthews & Phillips, 2012). Für den zweiten, umstritteneren Übertragungsweg, wird angenommen, dass die epigenetische Veränderung, also die DNA-Methylierung, mitvererbt wird (Drake, Walker & Seckl, 2005; Matthews & Phillips, 2012; Meaney et al., 2007).

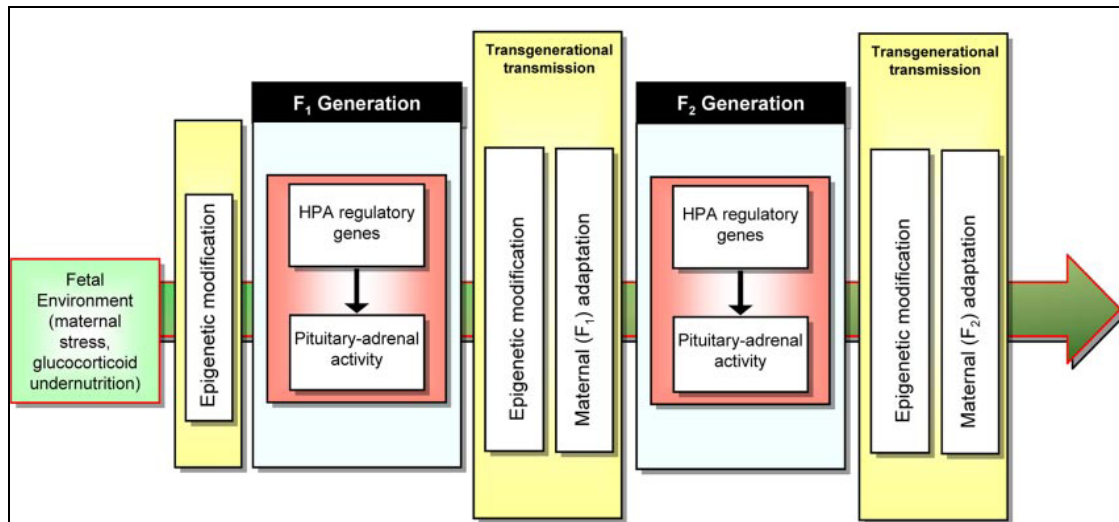


Abb. 12: Transgenerationale Programmierung der HHNR-Achsen-Funktion (Matthews & Phillips, 2012)

Angenommene Wege der generationsübergreifenden Programmierung der HHNR-Achsen-Funktion durch pränatalen Stress in Ursprungsgeneration (F₀). Eine veränderte fötale Umwelt beeinflusst die Entwicklung neuroendokriner Strukturen wie der HHNR-Achse über epigenetische Prozesse. Eine veränderte HHNR-Achsen-Funktion bei den Nachkommen (F₁) bewirkt auch Veränderungen in den endokrinen Anpassungsprozessen an eine Schwangerschaft. Dies wiederum beeinflusst die Entwicklung der HHNR-Achse bei der nachfolgenden Generation (F₂). Dieser Prozess könnte sich über weitere Generationen fortsetzen (Matthews & Phillips, 2012).

Epigenetische Modifikationen können jedoch nicht nur postnatal durch mütterliche Pflege, sondern bereits pränatal durch Stress auftreten. Mueller und Bale (2008) zeigten in einer Studie an Mäusen, dass der Einfluss pränatalen Stresses auf die HHNR-Achsen-Funktion und das spätere Verhalten des Tieres durch epigenetische Mechanismen vermittelt wird. Die Tiere wurden einem chronischen, variablen Stressor ausgesetzt. Männliche Nachkömmlinge, die im ersten Trimenon dem Stressor ausgesetzt waren, zeigten später in einem Forced-Swimming-Paradigma schlechtere Verhaltensanpassung an die Stresssituation, im Sinne eines depressiven Verhaltens. Dieses Verhalten ging mit einer erhöhten Kortikosteroidausschüttung und einer reduzierten Methylierung des CRF-Gens einher.

Eine entscheidende Frage ist, inwieweit die tierexperimentellen Befunde auf den **Menschen** übertragbar sind und ob solche epigenetischen Prozesse auch beim Menschen eine Rolle spielen. Es ist bekannt, dass Misshandlung in der frühen Kindheit beim Menschen mit einer erhöhten Auftretenshäufigkeit von psychischen Erkrankungen wie Depression, Persönlichkeitsstörung und Schizophrenie

assoziiert ist (Bremner, 2003). Neuere Studien bestätigen zunehmend, dass psychiatrische Erkrankungen mit veränderten epigenetischen Gen-Aktivierungen assoziiert sind. So wird die Schizophrenieerkrankung mit einer reduzierten GAD1-Gen-Expression aufgrund einer erhöhten Methylierung assoziiert (Costa et al., 2009). Darüber hinaus legen funktionelle Bildgebungsstudien an Erwachsenen, die in der frühen Kindheit misshandelt wurden, Veränderungen u.a. im frontalen Kortex, der Amygdala, dem Hippocampus und der HHNR-Achse nahe (De Bellis, 2005). In einer Studie an Suizidopfern, die in der Kindheit misshandelt wurden, untersuchten McGowan und Kollegen die Methylierung des GR-Genabschnitts im Hippocampus und fanden geringere mRNA des hippocampalen GR sowie eine erhöhte Methylierung (McGowan et al., 2009).

Eine bemerkenswerte Studie von Oberlander et al. (2008) zeigte erstmals am Menschen, dass Säuglinge von Müttern, die in der Schwangerschaft im dritten Trimenon viel Angst und Depressivität berichteten, eine erhöhte Methylierung des GR-Genabschnitts im Nabelschnurblut aufwiesen. Dies weist darauf hin, dass die Erlebenswelt der werdenden Mutter und die intrauterine Umwelt des Fötus Einfluss auf epigenetische Prozesse nimmt (Roth & Sweatt, 2011). Darüber hinaus konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Expression von Schlüsselgenen, die an der Regulation der HHNR-Achse beteiligt sind, wie des GR-Gens, des CRH-Gens und des 11 β -HSD2-Gens, epigenetisch reguliert wird (Alikhan-Koopaei, Fouladkou, Frey & Frey, 2004; Matthews & Phillips, 2012; Oberlander et al., 2008; Weaver et al., 2004). Die Forschung zur epigenetischen fötalen und frühen postnatalen Programmierung hat gerade erst begonnen, diese ersten Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass ähnliche Prozesse der epigenetischen Programmierung im Allgemeinen, sowie der HHNR-Achsenfunktion im Speziellen auch beim Menschen stattfinden (Matthews & Phillips, 2012).

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand bei Tier- und Humanstudien zum Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und der fötalen bzw. postnatalen Entwicklung bis ins Erwachsenenalter gegeben. Hierbei soll aufgezeigt werden, inwieweit Entwicklung, Verhalten und physiologische Parameter durch pränatalen Stress beeinflusst werden.

2.3.4 Tierstudien zur fötalen Programmierung durch Stress

Tiermodelle sind bei der Untersuchung von pränatalem Stress von großer Bedeutung, da sie – im Unterschied zu Humanstudien – eine experimentelle Herangehensweise erlauben, eine Standardisierung der Stressinduktion ermöglichen und andere Einflussfaktoren, die nicht von Interesse sind, besser kontrolliert werden können. Tierexperimentelle Befunde sollen daher in einem ersten Schritt dargestellt werden und schließlich deren Bedeutung und Grenzen im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf den Menschen betrachtet werden. Der Darstellung einer Vielzahl an Einzelbefunden sollen zunächst einige Überlegungen vorangestellt werden: Alle Tierstudien zu pränatalem Stress haben gemeinsam, dass trächtige Muttertiere einer experimentell kontrollierten Stresssituation ausgesetzt wurden, die Veränderungen in der physiologischen Aktivität des Muttertiers herbeigeführt haben und somit die intrauterine Umwelt verändert haben. Die Folgen dieser veränderten intrauterinen Umwelt wurden anhand verschiedener Maße zum „Schwangerschaftsergebnis“ erfasst. Hierzu wurden u.a. Geburtsgewicht oder eventuelle Fehlbildungen erfasst, sowie die physiologische und verhaltensmäßige Reaktion des Nachkommens auf eine standardisierte Testsituation. Die zahlreichen tierexperimentellen Studien unterscheiden sich jedoch beträchtlich hinsichtlich ihrer Operationalisierungen von Stress sowie der untersuchten Ergebnisvariablen. Dies erklärt die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der Studien und macht die Studienlage insgesamt relativ unübersichtlich. Vorab sollen daher einige wichtige Aspekte betrachtet werden, welche die uneinheitliche Studienlage zum Teil erklären könnten (Huizink et al., 2004).

Zum einen wurde die Variable Stress in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich operationalisiert. Um die Muttertiere während der Schwangerschaft Stress auszusetzen, wurden die Tiere u.a. von der Gruppe isoliert (Takahashi, KHaglin & Kalin, 1992), mit anderen Tieren auf besonders engem Raum gehalten (Dahlof, Hard & Larson, 1978), einer fremden Population ausgesetzt (Schneider & Coe, 1993), festgebunden (Ward & Weisz, 1984) oder in der Bewegungsfreiheit durch kleine Käfige stark eingeschränkt (Deminière et al., 1992). In anderen Studien wurden die Tiere wiederholt elektrischen Schlägen (Takahashi et al., 1992) oder starkem Lärm (Clarke, Wittwer, Abbott & Schneider, 1994) ausgesetzt oder

bekamen z.B. Kochsalzlösung injiziert (Cratty et al., 1995). Die Stressoren unterscheiden sich somit qualitativ. Bei den einen steht die soziale Komponente im Vordergrund, bei den anderen der physische Aspekt. Es ist daher anzunehmen, dass die verschiedenen Stressoren möglicherweise jeweils leicht unterschiedliche körperliche Stressreaktionen beim Tier auslösen (Huizink et al., 2004).

Zum anderen scheint der Zeitpunkt, die Häufigkeit und die Dauer der Stressinduktion eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Auswirkungen zu spielen (Weinstock, Fride & Hertzberg, 1988). Je nach Zeitpunkt in der Schwangerschaft könnte derselbe Stressor bei den Nachkommen unterschiedliche Folgen haben. Fride und Weinstock (1984a) untersuchten hierzu die Auswirkung von Stress durch Licht und Lärm. Hierzu verglichen sie die Auswirkungen täglicher Stressinduktion gegen Ende der Schwangerschaft und unvorhersagbarer Stressinduktion drei Mal pro Woche. Während die Nachkommen der Gruppe mit unvorhersagbarem Stress eine motorische Entwicklungsverzögerung aufwiesen, zeigten die Nachkommen der anderen Gruppe sogar eine leicht beschleunigte motorische Entwicklung im jeweiligen Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Derselbe Stressor löste somit also je nach Zeitpunkt des Auftretens eine Entwicklungsverzögerung oder sogar einen leichten Entwicklungsanschub aus (Huizink et al., 2004).

Des Weiteren wurde nicht in allen Studien kontrolliert, ob die Stressinduktion beim Muttertier in der jeweiligen Studie tatsächlich zu einer physiologischen Veränderung geführt hat. Prinzipiell konnte für alle zuvor genannten Stressoren gezeigt werden, dass diese eine Aktivierung der HHNR-Achse und erhöhte Glukokortikoidwerte im Blutplasma hervorrufen, wenn das Versuchstier dem Stressor das erste Mal ausgesetzt ist (Hennessy & Levine, 1978). Für chronischen Stress durch eine Einschränkung in der Bewegungsfreiheit während der Gestationszeit konnte auch eine länger anhaltende Aktivierung der HHNR-Achse mit dauerhaft erhöhten Glukokortikoidwerten im Blut des Muttertiers gezeigt werden (Ward & Weisz, 1984). Werden die Muttertiere hingegen täglichem Lärm ausgesetzt, habituiert die anfängliche Reaktion der HHNR-Achse und es zeigen sich keine chronisch erhöhten Glukokortikoidwerte im mütterlichen Blut. Tritt der Lärmstressor nicht täglich, sondern unvorhersagbar auf, findet wiederum keine Habituation statt, und erhöhte Glukokortikoidwerte sind zu finden (Fride & Weinstock, 1984b; Hui-

zink et al., 2004). Takahashi et al. (1998) konnten zeigen, dass wiederholter Stress, der längerfristig erhöhte Glukokortikoidwerte hervorruft, auch mit einer Reduktion des Cortisol-Bindungs-Globulins (CBG) einhergeht und der Fötus somit vermehrt freiem Kortisol ausgesetzt sein dürfte (Huizink et al., 2004).

Schließlich ist entscheidend, welche Tiere in der jeweiligen Studie dem Stressor ausgesetzt wurden. Viele Studien wurden an Nagetieren, meist Ratten und Mäusen durchgeführt, einige wenige Studien auch an Primaten. Im direkten Vergleich von Nagern und Primaten sowie bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen sind Unterschiede zwischen den Spezies zu berücksichtigen. Sie unterscheiden sich wesentlich hinsichtlich des Geburtszeitpunktes und der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Hirnreife (Weinstock, 2001). Das Gehirn der Ratte wiegt zum Zeitpunkt der Geburt nur ca. 12% des vollständig entwickelten Gehirns. Innerhalb von eineinhalb Monaten nach der Geburt findet eine rasche Hirnentwicklung statt, an deren Ende das Gewicht des erwachsenen Gehirns erreicht ist. Vergleicht man die zeitliche Hirnentwicklung von Ratte und Mensch, so erreicht die Hirnentwicklung der Ratte erst zwei Wochen nach der Geburt den Entwicklungsstand eines menschlichen Gehirns zum Geburtszeitpunkt (Clancy, Darlington & Finlay, 2001). Dennoch ist die Entwicklungsgeschwindigkeit des Gehirns beim Menschen wesentlich langsamer, als bei der Ratte oder beim Primaten, denn die menschliche Hirnentwicklung ist größtenteils in der Kindheit und vollständig sogar erst im jungen Erwachsenenalter abgeschlossen (Huizink et al., 2004). Diese wesentlichen Unterschiede stellen eine deutliche Einschränkung hinsichtlich der simplen Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Tier auf den Menschen dar. Dennoch ist das Tiermodell eine unverzichtbare Informationsquelle zur Erforschung der Auswirkungen von pränatalen Stressfaktoren und trägt wesentlich zur Hypothesenbildung zu pränatalen Programmierungsprozessen beim Menschen bei (Huizink et al., 2004).

Bei den Nachkömmlingen wurden in den tierexperimentellen Studien unterschiedliche Aspekte des Gesundheitszustandes nach pränatalem Stress untersucht. Betrachtet wurde die körperliche und psychosoziale Entwicklung in Form von Geburtsgewicht, motorischer und kognitiver Entwicklung, soziales Interakti-

onsverhalten, Verhalten in Stresssituationen und Explorationsverhalten in neuer Umgebung.

Die Tabellen 3-5 geben einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand tierexperimenteller Studien zum Einfluss von pränatalem Stress auf den Gesundheitszustand des Nachkömmlings. Die Zusammenfassung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern möchte einen ordnenden Überblick über die Studienlage verschaffen. Den Studien liegt die Annahme zugrunde, dass pränataler Stress sich auf die Gesundheit des Nachkömmlings auswirkt und dass dies über die HHNR-Achse vermittelt wird. Wie oben beschrieben nimmt das Modell der Fötalen Programmierung der HHNR-Achse eine durch pränatale Stressoren überdauernd veränderte HHNR-Achsen-Funktion beim Fötus an. Dem Modell entsprechend werden Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten über eine dauerhaft veränderte HHNR-Achsen-Funktion vermittelt. Das Modell einer fötalen Programmierung der HHNR-Achse wird somit durch Studienergebnisse gestützt, bei denen sich in Folge pränataler Stressbelastung erstens Veränderungen in Entwicklung und Verhalten ergeben, zweitens eine direkte Veränderung der HHNR-Achsen-Funktion auftritt und drittens eine experimentelle Manipulation der HHNR-Achse durch Stresshormone (ACTH, CRH, Glukokortikoide) zu ähnlichen Auffälligkeiten in Entwicklung und Verhalten führt, wie die oben beschriebenen pränatalen Belastungsfaktoren (Huizink et al., 2004).

Im ersten Abschnitt werden Studien dargestellt, welche den Einfluss pränatalen Stresses auf *Entwicklung und Verhalten* (Geburtsgewicht, motorische und kognitive Entwicklung, Sozialverhalten und Verhalten in Stresssituationen) untersuchten. Im zweiten Abschnitt werden Studien dargestellt, welche den Einfluss pränatalen Stresses auf die *HHNR-Achsenfunktion* (fötale Kortikosteroide, Basis-kortikosteroide, Kortikosteroide in Stresssituationen, zirkadiane Rhythmik der Kortikosteroidausschüttung und morphologische Befunde) beim Nachkömmling untersuchten. Der Übersichtlichkeit halber sind die Studien hinsichtlich der jeweils untersuchten abhängigen Variablen gruppiert. Im dritten Abschnitt wird der Einfluss gezielter *HHNR-Achsen-Manipulation* auf Entwicklung und Verhalten des Nachkömmlings dargestellt.

Tabelle 3 zeigt tierexperimentelle Studien zum Einfluss von pränatalem Stress auf **Entwicklung und Verhalten** des Nachkömmlings. Im Hinblick auf das Geburtsgewicht kann zusammenfassend gesagt werden, dass die meisten tierexperimentellen Studien an Nagetieren und nicht-menschlichen Primaten – im Unterschied zu Humanstudien - keinen Zusammenhang von pränatalem Stress und Geburtsgewicht zeigen konnten (Rojo, Marin & Menendez-Patterson, 1985; Schneider & Coe, 1993; Worlein & Sackett, 1995). Ein geringeres **Geburtsgewicht** in zwei Studien von Schneider konnte durch eine geringere Nahrungsaufnahme der gestressten Muttertiere erklärt werden (Schneider, 1992c; Schneider & Coe, 1993).

Im Hinblick auf die **motorische Entwicklung** zeigt sich in Tierstudien mit Nagern und nicht-menschlichen Primaten insgesamt ein relativ einheitliches Bild eines Zusammenhangs zwischen pränataler Stressbelastung und motorischen Entwicklungsverzögerungen beim Nachkömmling (Fride & Weinstock, 1984b; Grimm & Frieder, 1987; Schneider & Coe, 1993; Schneider, Moore, Kraemer, Roberts & DeJesus, 2002; Schneider, Roughton, Koehler & Lubach, 1999; Schneider & Suomi, 1992). Bei Worlein & Sackett (1995) konnte indes keine motorische Entwicklungsverzögerung gezeigt werden. Im Unterschied zu Schneider, der in seinen Studien eine Abwandlung der Brazelton-Skala verwendete, welche gezielt die feinmotorische Entwicklung erfasst, nutzten Worlein und Sackett ein eher unspezifisches Maß für die motorische Entwicklung (Zeitpunkt zu dem sich der Nachkömmling selbst füttern kann). Möglicherweise ist somit in dieser Studie eine nicht-festgestellte Entwicklungsverzögerung auf die Art der Messung der motorischen Entwicklung zurückzuführen (Huizink et al., 2004).

Im Hinblick auf die **kognitive Leistung** der Nachkömmlinge zeigt sich für Tierstudien an Nagern ein uneinheitliches Bild. Während in einigen Studien Beeinträchtigungen im Lernen in einer Labyrinthaufgabe berichtet wurden (Grimm & Frieder, 1987; Smith, Wills & Naylor, 1981), zeigte sich in anderen Studien kein Einfluss auf die Lernleistung (Hayashi et al., 1998; Vallee, Mayo, Maccari, Le Moal & Simon, 1996) oder sogar eine verbesserte Lernleistung nach pränataler Stressbelastung (Fujioka et al., 2001). Auch hier ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Ergebnisse auf Unterschiede in den verwendeten Stressparametern (Art, Zeitpunkt, Häufigkeit, Dauer, Vorhersagbarkeit) zu suchen sind. In Studien an

nicht-menschlichen Primaten wurden hauptsächlich Aspekte der Aufmerksamkeitsleistung sowie Objektpermanenz untersucht. Hier zeigt sich ein insgesamt homogenes Bild mit einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsleistung sowie einem verzögerten Auftreten der Objektpermanenz bei den Nachkömmlingen pränatal gestresster Muttertiere (Schneider, 1992a; Schneider & Coe, 1993; Schneider et al., 2002; Schneider et al., 1999).

Im **Verhalten in Stresssituationen** zeigen Nager und nicht-menschliche Primaten insgesamt ein Bild verschiedener Verhaltensauffälligkeiten in Folge pränataler Stressbelastung. In neuen Umgebungen zeigen die pränatal gestressten Nachkommen weniger Explorationsverhalten (Grimm & Frieder, 1987; Schneider, 1992c; Wakshlak & Weinstock, 1990; Weinstock, Matlina, Maor, Rosen & McEwen, 1992), eine erhöhte Ängstlichkeit (Takahashi, Baker & Kalin, 1990; Wakshlak & Weinstock, 1990; Worlein & Sackett, 1995), vermehrtes Fluchtverhalten (Vallee et al., 1996), länger anhaltendes Freezing (Takahashi et al., 1992) und vermehrtes abnormes bzw. situationsunangemessenes Verhalten (Clarke, Soto, Bergholz & Schneider, 1996; Schneider, 1992c).

Auch im **allgemeinen Sozialverhalten** zeigen die Nachkommen pränatal gestresster nicht-menschlicher Primaten Verhaltensauffälligkeiten in Form von weniger Spielverhalten, eine verstärkte Inaktivität und abnormes Verhalten in Form von Anklammern an Altersgenossen (Clarke et al., 1996; Schneider & Coe, 1993). Zusammenfassend zeigen die tierexperimentellen Studien zu Entwicklung und Verhalten, dass pränataler Stress sowohl bei Nagetieren, als auch bei nicht-menschlichen Primaten mit Verzögerungen der motorischen Entwicklung, der kognitiven Leistung, geringerem Explorationsverhalten und erhöhter Ängstlichkeit in neuer Umgebung und verändertem sozialen Interaktionsverhalten in Zusammenhang zu stehen scheint. Hinsichtlich des Geburtsgewichts zeigte sich hingegen in den meisten Studien nicht der erwartete Zusammenhang (Huizink et al., 2004).

Etliche tierexperimentelle Studien belegen den Einfluss pränataler Stressbelastung auf die **HHNR-Achsen-Funktion** beim Nachkömmling. Tabelle 4 fasst

die tierexperimentellen Studienergebnisse zum Einfluss pränataler Stressbelastung auf die HHNR-Achsen-Funktion zusammen.

Einen direkten Beleg für den Einfluss pränataler Stressfaktoren (Elektroschocks bzw. Bewegungseinschränkung und Licht) auf die Aktivierung der HHNR-Achse beim Fötus wurde von Takahashi sowie von Ward und Weisz gezeigt, die jeweils eine stresskontingente Erhöhung der Kortikosteroidhormone im fötalen Blut zeigten (Takahashi et al., 1998; Ward & Weisz, 1984).

In einer Vielzahl an Studien an Nagern und nicht-menschlichen Primaten zeigten sich erhöhte **Basiskortikosteroidwerte** beim Nachkömmling in Folge pränataler Stressbelastung (Clarke et al., 1994; Fride, Dan, Feldon, Halevy & Weinstock, 1986; McCormick, Smythe, Sharma & Meaney, 1995; Schneider et al., 1998; Uno et al., 1994; Vallee et al., 1996; Weinstock et al., 1992; Weinstock, Poltyrev, Schorer-Apelbaum, Men & McCarty, 1998).

Neben erhöhten basalen Kortikosteroidwerten zeigte sich ebenfalls in einer Vielzahl an Studien an Nagern und nicht-menschlichen Primaten eine verstärkte **Kortikosteroidausschüttung in Stressbelastungssituationen** (Fride et al., 1986; Henry, Kabbaj, Simon, Le Moal & Maccari, 1994; McCormick et al., 1995; Peters, 1982; Schneider et al., 2002; Takahashi, Kalin, Barksdale, Vanden Burgt & Brownfield, 1988; Takahashi et al., 1992; Uno et al., 1994; Weinstock, 1997). Fride und Kollegen konnten zudem eine schneller einsetzende Kortikosteroidreaktion in einer Stresssituation (neue Umgebung) bei pränatal gestressten Nagern zeigen (Fride et al., 1986). Darüber hinaus konnte in mehreren Studien eine länger anhaltende Kortikosteroidreaktion in Stresssituationen bei pränatal gestressten Nagern gezeigt werden (Henry et al., 1994; Koenig et al., 2005; Maccari et al., 2003; Vallee et al., 1996; Weinstock, 1997; Weinstock et al., 1992).

Eine Studie von Maccari et al. (2003) fand zudem, dass pränataler Stress (Bewegungseinschränkung) zu einer Phasenverschiebung der **zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung** führt, mit einem früheren morgendlichen Kortisolpeak, einem Muster der Kortisolausschüttung, wie es auch bei Depression bekannt ist. Studien zu **morphologischen Veränderungen** in Folge von pränataler Stressbelastung fanden eine Reduktion zentraler Glukokortikoidrezeptoren

(Maccari et al., 2003), insbesondere in der Hippocampusregion (Henry et al., 1994).

In Tabelle 5 finden sich Studien zum Einfluss einer HHNR-Achsen-Manipulation durch **Gabe von Stresshormonen** auf die motorische und kognitive Entwicklung, das allgemeine Sozialverhalten, das Verhalten in Stresssituationen sowie auf die Morphologie im Hirngewebe. Hierbei sind bei der Interpretation der Ergebnisse einige Einschränkungen zu berücksichtigen. Zum einen stellt bereits die Injektion selbst, unabhängig von der gegebenen Substanz, einen Stressor dar und kann beim Nachkömmling auch ohne Zufuhr externer Glukokortikoide eine Erhöhung der Glukokortikoidwerte erzeugen (Grimm & Frieder, 1987). Zum anderen scheinen von außen zugeführte Glukokortikoide die HHNR-Achsen-Aktivität aufgrund der negativen Feedbackschleifen eher zu reduzieren und eine inhibierende Auswirkung auf die Ausschüttung von CRH und ACTH zu haben (Huizink et al., 2004). Dennoch zeigen sich auch in den wenigen hierzu vorliegenden Studien teilweise ähnliche Effekte wie unter psycho-sozialer Stressbelastung mit motorischer Entwicklungsverzögerung (Gramsbergen & Mulder, 1998; Schneider, Coe & Lubach, 1992), erhöhter motorischer Unruhe (Benesova & Pavlik, 1989; Diaz, Fuxe & Ogren, 1997), erhöhter Ängstlichkeit in neuen Situationen (Rayburn, Christensen & Gonzalez, 1997; Williams, Hennessy & Davis, 1995) sowie einer Zelldegeneration der Pyramidenzellen und deren angelagerten Glukokortikoidrezeptoren im Hippocampus (Uno et al., 1994).

Zusammenfassend liefert der Überblick über die bestehenden tierexperimentellen Studien relativ konsistente Hinweise, dass pränataler Stress mit Verhaltensauffälligkeiten und Entwicklungsverzögerungen, wie motorischer Entwicklungsverzögerung, erhöhter Ängstlichkeit, weniger Explorationsverhalten, einer geringeren Fähigkeit, sich an neue Situationen schnell anzupassen sowie mit physiologischen Veränderungen, wie einer Überaktivität der HHNR-Achse und Veränderung ihrer negativen Feedbackschleifen assoziiert ist. Im nachfolgenden Abschnitt wird vergleichend ein Überblick über die Studienlage bei Humanstudien gegeben.

Tabelle 3: Tierexperimentelle Studien zum Einfluss von pränatalem Stress auf Entwicklung und Verhalten

Autoren	UV (Stress)			AV (Gesundheitszustand)
	Tierart	Stressor	Stresscharakteristika	Studienresultat
	induziert am Muttertier während der Schwangerschaft			gemessen beim Nachkömmling
				Geburtsgewicht
Rojo, Marin & Mendez-Patterson (1985)	Nager	Einschränkung der Bewegungsfreiheit	kontinuierlich	keine Auswirkung auf Geburtsgewicht
Schneider, Roughton, Koehler & Lubach (1999)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm	unvorhersagbar vgl. 1./2./3. Trimenon	geringeres Geburtsgewicht bei Stress im 1. Trimenon
Worlein & Sackett (1995)	(nicht-menschliche) Primaten	Bewegungseinschränkung	Tag 30-130 der Gestationszeit	keine Unterschiede im Geburtsgewicht
Schneider & Coe (1993)	(nicht-menschliche) Primaten	sozialer Stress (Wohnungswechsel und neue Artgenossen)	chronisch (wdh. während gesamter Gestationszeit)	keine Unterschiede im Geburtsgewicht
Schneider (1992c)	(nicht-menschliche) Primaten	Entfernung vom Wohnkäfig	täglich für 10 Min	geringeres Geburtsgewicht
				Motorische Entwicklung
Grimm & Frieder (1987)	Nager	Kochsalzinjektionen (Schmerz)	täglich	verzögerte motorische Entwicklung
Fride & Weinstock (1984b)	Nager	Lärm und Licht	unvorhersagbar	verzögerte motorische Entwicklung
Schneider, Moore, Kraemer, Roberts & DeJesus (2002)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm + Hormone / Lärm + Hormone + Alkohol	Tag 45-90 der Gestationszeit	verzögerte motorische Entwicklung
Schneider et al. (1999)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm	unvorhersagbar vgl. 1./2./3. Trimenon	verzögerte motorische Entwicklung in allen Stressbedingungen
Worlein & Sackett (1995)	(nicht-menschliche) Primaten	Bewegungseinschränkung	Tag 30-130 der Gestationszeit	keine motorischen Entwicklungsverzögerungen (gemessen als Latenz, bis Tier sich selbst füttern kann)
Schneider & Coe (1993)	(nicht-menschliche) Primaten	sozialer Stress (Wohnungswechsel und neue Artgenossen)	chronisch (wdh. während gesamter Gestationszeit)	verzögerte motorische Entwicklung
Schneider & Suomi (1992)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm	5 Tage pro Woche	verzögerte motorische Entwicklung (erfasst mit modifizierter Form der Neonatal Behavioral Assessment Scale von Bazelton)
Schneider (1992b)	(nicht-menschliche) Primaten	Entfernung vom Wohnkäfig	täglich für 10 Min	verzögerte motorische Entwicklung

				Kognitive Entwicklung
Fujioka et al. (2001)	Nager	leichte Bewegungseinschränkung in engerem Käfig (milder Stressor)	3 Tage (15.-17. Gestationstag) für 30 Min	schnelleres Lernen in Labyrinthaufgabe
Hayashi et al. (1998)	Nager	Überbevölkerung des Käfigs und Kochsalzinjektionen	täglich in der letzten Gestationswoche	keine Unterschiede im Lernen einer Labyrinthaufgabe, jedoch beim Umkehrlernen -> neue Anpassung
Vallee, Mayo, Maccari, Le Moal & Simon (1996)	Nager	Bewegungseinschränkung und Kochsalzinjektionen	täglich in der letzten Gestationswoche	keine Beeinträchtigung im Lernen und räumlichen Gedächtnis in Labyrinthaufgabe
Grimm & Frieder (1987)	Nager	Kochsalzinjektionen	täglich während Gestationszeit	beeinträchtigtes Diskriminationslernen in Labyrinthaufgabe
Smith, Wills & Naylor (1981)	Nager	Licht + Elektroschocks	wiederholt	beeinträchtigtes Lernen in Labyrinthaufgabe
Schneider et al. (2002)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm + Hormone / Lärm + Hormone + Alkohol	Tag 45-90 der Gestationszeit	Aufmerksamkeitsleistung geringer
Schneider et al. (1999)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm	unvorhersagbar vgl. 1./2./3. Trimenon	Aufmerksamkeitsspanne in allen Stressbedingungen beeinträchtigt
Schneider & Coe (1993)	(nicht-menschliche) Primaten	sozialer Stress (Wohnungswechsel und neue Artgenossen)	chronisch (wdh. während gesamter Gestationszeit)	Aufmerksamkeitsspanne kürzer
Schneider (1992b)	(nicht-menschliche) Primaten	Entfernung vom Wohnkäfig	täglich für 10 Min	Aufmerksamkeitsleistung geringer
Schneider (1992a)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm	5 Tage pro Woche	Aufmerksamkeitsspanne geringer und späteres Auftreten der Objektpermanenz (erfasst mit modifizierter Form der Neonatal Behavioral Assessment Scale von Bazelton)
				Sozialverhalten
Clarke, Soto, Bergholz & Schneider (1996)	(nicht-menschliche) Primaten	Entfernung aus Wohnkäfig und Lärm	täglich	weniger Spielverhalten, weniger Explorationsverhalten und erhöhte Inaktivität in normaler sozialer Situation
Schneider & Coe (1993)	(nicht-menschliche) Primaten	sozialer Stress (Wohnungswechsel und neue Artgenossen)	chronisch (wdh. während gesamter Gestationszeit)	abnormes Verhalten (Anklammern an Altersgenossen)

				Verhalten in Stresssituationen
Mueller & Bale (2008)	Nager	Lärm, Licht, Geruch, Bewegungseinschränkung	täglich, variabel	fehlangepasstes, depressions-ähnliche Verhalten in Forced-Swimming-Task
Vallee et al. (1996)	Nager	Bewegungseinschränkung und Kochsalzinjektionen	täglich in der letzten Gestationswoche	erhöhtes Fluchtverhalten in neuer Umgebung
Weinstock, Matlina, Maor, Rosen & McEwen (1992)	Nager	Lärm und Licht	unvorhersagbar	weniger Explorationsverhalten in neuer Umgebung
Takahashi et al. (1992)	Nager	Elektroschocks	unkontrollierbar jeden zweiten Tag	länger anhaltendes Freezing in Stresssituation und größere Latenz soziales Spielverhalten zu zeigen
Takahashi, Baker & Kalin (1990)	Nager	Elektroschocks	unkontrollierbar	reduzierte Lautabgabe -> erhöhte Ängstlichkeit in Stresssituation (Isolation/ Elektroschocks)
Wakshlak & Weinstock (1990)	Nager	Lärm und Licht	unvorhersagbar	weniger Explorationsverhalten in neuem Labyrinth und Anzeichen erhöhter Ängstlichkeit (vermehrter Kotabsatz)
Grimm & Frieder (1987)	Nager	Kochsalzinjektionen	täglich	weniger Explorationsverhalten in neuem Labyrinth und Anzeichen erhöhter Ängstlichkeit (vermehrter Kotabsatz)
Moore & Power (1986)	Nager	Überbevölkerung des Käfigs	kontinuierlich	keine Auswirkung auf Explorationsverhalten in neuer Situation
Chapman & Stern (1979)	Nager	Bewegungseinschränkung/ Wärme/ ACTH-Infektionen	3. Trimenon	keine Auswirkung auf Explorationsverhalten in neuer Situation
Clarke, Soto, Bergholz & Schneider (1996)	(nicht-menschliche) Primaten	Entfernung aus Wohnkäfig und Lärm	täglich	mehr Bewegung und mehr abnormes Verhalten in neuer Situation (mit neuen Artgenossen); zunehmende verbale Stressvokalisation (statt Habituation)
Worlein & Sackett (1995)	(nicht-menschliche) Primaten	Bewegungseinschränkung	an 100 Tagen (Tag 30-130)	fast doppelt so lange ängstliches Verhalten in neuer Umgebung (weniger soziale Interaktionen, mehr sozialer Rückzug)
Schneider (1992c)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm	5 Tage pro Woche	weniger Explorationsverhalten in neuer Umgebung und abnormes Verhalten in neuen Situationen (Einschlafen)

Tabelle 4: Tierexperimentelle Studien zum Einfluss von pränatalem Stress auf die HHNR-Achsen-Funktion

Autoren	UV (Stress)			AV (Gesundheitszustand)
	Tierart	Stressor	Stresscharakteristika	Studienergebnis
	induziert am Muttertier während der Schwangerschaft			gemessen beim Nachkömmling
				Fötale Kortikosteroiderhöhung
Takahashi et al. (1998)	Nager	Elektroschocks	unvorhersagbar jeden zweiten Tag	stresskontingente Kortikosteronerhöhung bei Muttertier und Fötus
Ward & Weisz (1984)	Nager	Bewegungseinschränkung und Licht	7 Tage während Gestation, 3x täglich	stresskontingente Kortikosteronerhöhung bei Muttertier und Fötus
				Höhere Basiskortikosteroidwerte
Weinstock, Poltyrev, Schorer-Apelbaum, Men & McCarty (1998)	Nager	Licht und Lärm	unvorhersagbar	höhere Basiskortikosteroidwerte
Vallee et al. (1996)	Nager	Licht und Lärm	Licht und Lärm	höhere Basiskortisolwerte (HHNR-Überaktivität/ höherer Set-Point)
McCormick, Smythe, Sharma & Meaney (1995)	Nager	Bewegungseinschränkung	letzte Gestationswoche	höhere Basiskortikosteroidwerte
Weinstock et al. (1992)	Nager	Licht und Lärm	unvorhersagbar	höhere Basiskortikosteroidwerte
Fride, Dan, Feldon, Halevy & Weinstock (1986)	Nager	Licht und Lärm	während gesamter Gestationszeit	höhere Basiskortikosteroidwerte
Schneider et al. (1998)	(nicht-menschliche) Primaten	Sozialer Stress (Wohnungswechsel und neue Artgenossen)	wiederholt während Gestationszeit	höhere Basiskortisolwerte im Alter von 18 Monaten jedoch nicht im Alter von 8 Monaten
Clarke et al. (1994)	(nicht-menschliche) Primaten	Entfernung aus gewohnter Umgebung und Lärm	unvorhersagbar während 2./3. Trimenon	höhere Basiskortisolwerte und Basis-ACTH-Levels
Uno et al. (1994)	(nicht-menschliche) Primaten	Dexamethason	an zwei Tagen (132. u. 133. Gestationstag)	höhere Basiskortisolwerte im Alter von 9 Monaten
				Schnellere Kortikosteroidreaktion
Fride et al. (1986)	Nager	Licht und Lärm	während gesamter Gestationszeit	schnellere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation (neue Umgebung)

Stärkere Kortikosteroidausschüttung				
Weinstock (1997)	Nager	Licht und Lärm	unvorhersagbar	stärkere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
McCormick et al. (1995)	Nager	Bewegungseinschränkung	letzte Gestationswoche	stärkere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Henry, Kabbaj, Simon, Le Moal & Maccari (1994)	Nager	Bewegungseinschränkung	3. Gestationswoche	stärkere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Takahashi et al. (1992)	Nager	Elektroschocks	unkontrollierbar	stärkere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Takahashi, Kalin, Barksdale, Vanden Burgt & Brownfield (1988)	Nager	Elektroschocks	unkontrollierbar/ kontrollierbar	stärkere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Fride et al. (1986)	Nager	Licht und Lärm	während gesamter Gestationszeit	stärkere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Peters (1982)	Nager	Kochsalzinjektion	täglich	stärkere Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Schneider et al. (2002)	(nicht-menschliche) Primaten	Lärm + Hormone / Lärm + Hormone + Alkohol	Tag 45-90 der Gestationszeit	stärkere Kortisolreaktion in Stresssituation
Uno et al. (1994)	(nicht-menschliche) Primaten	Dexamethason	an zwei Tagen (132. u. 133. Gestationstag)	stärkere Kortisolreaktion in Stresssituation
Clarke et al. (1994)	(nicht-menschliche) Primaten	Entfernung aus gewohnter Umgebung und Lärm	unvorhersagbar während 2./3. Trimenon	keine Kortisolerhöhung, jedoch erhöhte ACTH-Werte
Längere Kortikosteroidreaktion				
Koenig et al. (2005)	Nager	Neue Umgebung	unvorhersagbar, 3. Gestationswoche	länger anhaltende Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Maccari et al. (2003)	Nager	Bewegungseinschränkung	unvorhersagbar	länger anhaltende Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Weinstock (1997)	Nager	Licht und Lärm	unvorhersagbar	länger anhaltende Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Vallee et al. (1996)	Nager	Licht und Lärm	Licht und Lärm	länger anhaltende Kortikosteroidreaktion in Stresssituation (verzögerte Habituation)
Henry et al. (1994)	Nager	Bewegungseinschränkung	3. Gestationswoche	länger anhaltende Kortikosteroidreaktion in Stresssituation
Weinstock et al. (1992)	Nager	Lärm und Licht	unvorhersagbar	länger anhaltende Kortikosteroidreaktion in Stresssituation bei weiblichen Tieren

				Zirkadiane Kortisolausschüttung
Maccari et al. (2003)	Nager	Bewegungseinschränkung	unvorhersagbar	verschiebung der zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung (ähnlich wie Depression)
				Morphologische Effekte
Maccari et al. (2003)	Nager	Bewegungseinschränkung		Reduktion zentraler Glukokortikoidrezeptoren -> Veränderte HHNR-Feedback-Regulation
Henry et al. (1994)	Nager	Bewegungseinschränkung	3. Gestationswoche	Reduktion hippocampaler Glukokortikoidrezeptoren Typ I und II

Tabelle 5: Tierexperimentelle Studien mit HHNR-Manipulation und deren Auswirkung auf Verhalten und Entwicklung

Autoren	UV (Stress)			AV (Gesundheitszustand)
	Tierart	Stressor	Stresscharakteristika	Studienergebnis
	induziert am Muttertier während der Schwangerschaft			gemessen beim Nachkömmling
Schneider, Coe & Lubach (1992)	(nicht-menschliche) Primaten	ACTH	2 Wochen während des 2. Trimenon	motorische Entwicklungsverzögerungen, kürzere Aufmerksamkeitsspanne
Williams, Hennessy & Davis (1995)	Nager	CRH	Tag 14-21 während Gestation	verstärkte Vokalisation in neuer Umgebung
Benesova & Pavlik (1989)	Nager	Kortikosteron	7 Tage alte Ratten (entspricht Hirnentwicklung im 3. Trimenon beim Menschen)	motorische Hyperaktivität
Diaz, Fuxe & Ogren (1997)	Nager	Kortikosteron	letzte Gestationswoche	erhöhte motorische Unruhe
Uno et al. (1994)	(nicht-menschliche) Primaten	Dexamethason	an zwei Tagen (132. u. 133. Gestationstag)	keine Unterschiede in motorischer Entwicklung oder Verhalten
Uno et al. (1994)	(nicht-menschliche) Primaten	Dexamethason	3. Trimenon	Zelldegeneration der Pyramidenzellen und deren Glukokortikoidrezeptoren im Hippocampus
Rayburn, Christensen & Gonzalez (1997)	Nager	Dexamethason/ Betamethason	an einem Tag (14. Gestationstag)	keine motorischen Entwicklungsverzögerungen
Rayburn et al. (1997)	Nager	Dexamethason/ Betamethason	an einem Tag (14. Gestationstag)	erhöhte Trennungsängstlichkeit
Gramsbergen & Mulder (1998)	Nager	Dexamethason/ Betamethason	an zwei Tagen	motorische Entwicklungsverzögerung

2.3.5 Humanstudien zur fötalen Programmierung durch Stress

Nimmt man an, dass beim Menschen ähnliche Prozesse pränataler Programmierung stattfinden wie im Tiermodell, dann wären beim Menschen – unter Berücksichtigung bestehender Unterschiede zwischen Tiermodell und dem Menschen – ähnliche Verhaltenseffekte zu erwarten: erhöhte Ängstlichkeit und depressives Verhalten, auffälliges Sozialverhalten, eine verringerte Aufmerksamkeitsleistung und eine motorische Entwicklungsverzögerung bzw. erhöhte motorische Unruhe. Zudem könnte man ähnliche morphologische und funktionelle Veränderungen in der HHNR-Achsen-Aktivität erwarten mit entsprechend erhöhten Basiskortisolwerten sowie einer schneller einsetzenden, stärkeren und länger anhaltenden Stressreaktion. Ebenso wären entsprechende Veränderungen in den Neurotransmittersystemen erwartbar, die jedoch beim menschlichen Säugling für wissenschaftliche Untersuchungen wesentlich schwerer bzw. gar nicht direkt zugänglich sind (Huzink et al., 2004).

Bei der Untersuchung pränataler Stresseffekte auf den Menschen sind einige methodische Aspekte zu berücksichtigen, die im Tiermodell keine Rolle spielen. So wurden in den verschiedenen Humanstudien zu pränatalem Stress jeweils unterschiedliche Aspekte des Stresskonzepts (s. Abschnitt 2.1.1) operationalisiert. Ein Teil der Humanstudien erfasste (potentielle) Stressauslöser bzw. objektive Stressoren wie Lebensereignisse (z.B. Naturkatastrophe, Tod eines nahen Angehörigen) oder Alltagsbelastungen („daily hassles“), die während der Schwangerschaft auftreten können. Diese Art von Stressor entspricht am ehesten den Stressoren im Tiermodell, die dort allerdings systematisch variiert werden können, während in allen Humanstudien quasiexperimentelle Bedingungen der Stressexposition vorliegen. Humanstudien, die Stress als Lebensereignisse definieren, legen den Fokus im Sinne des Stressmodells von Lazarus somit auf die Anforderungen der Situation. Die Bewertung der Anforderungen, vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Ressourcen, also der moderierende Einfluss vorhandener Copingstrategien auf die Stressreaktion, blieb in bisherigen Humanstudien weitgehend unberücksichtigt. Ein anderer Teil der Humanstudien fokussiert auf die Stressfolgen und erfasst die subjektiv wahrgenommene Stressbelastung, emotio-

nale Stressreaktion (Angst, Depressivität) und körperliche Stressreaktionen (Kortisolspiegel) der Mutter während der Schwangerschaft. Die Mehrheit der Humanstudien verwendete subjektives mütterliches Stress- und Angsterleben während der Schwangerschaft als Prädiktoren für die spätere Gesundheit des Kindes (Huizink et al., 2004). Bislang gibt es nur wenige prospektive Humanstudien zur Untersuchung von Stress in der Schwangerschaft. Gerade diese bieten jedoch im Unterschied zu retrospektiven Untersuchungen eine wesentlich bessere Kontrollierbarkeit konfundierender Einflüsse und schließen Erinnerungsverzerrungen aus (Huizink et al., 2004).

In den im Folgenden beschriebenen prospektiven Studien wurden mögliche konfundierende Faktoren zur Kontrolle umfassend miterhoben. Die beschriebenen Effekte pränataler Stressbelastung blieben bestehen, nachdem mögliche Alternativerklärungen wie bspw. Ernährung während der Schwangerschaft, sozioökonomischer Status der Eltern, Geburtskomplikationen, Medikamenteneinnahme, Drogenkonsum während der Schwangerschaft oder postnatale Stressbelastung der Mutter und weitere Faktoren kontrolliert wurden. Ein Zusammenhang zwischen pränataler Stressbelastung und von der Mutter berichteten Auffälligkeiten in Entwicklung und Verhalten, könnten auch auf einem Beobachter-Bias beruhen. So könnte eine Mutter, die unter stärkerer Stressbelastung steht, das Verhalten des Kindes anders beurteilen. In den meisten prospektiven Studien wurde daher das Verhalten des Kindes ebenfalls durch einen Lehrer oder zwei objektive Rater anhand einer Standard-Labor-Situation bewertet sowie die Entwicklung des Kindes anhand standardisierter Testbatterien erfasst (Huizink et al., 2004).

Die Tabellen 6-9 geben einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand der Humanstudien zum Einfluss von pränatalem Stress auf den Gesundheitszustand des Nachkömmlings. Auch diese Zusammenfassung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern möchte ebenso einen ordnenden Überblick über die Studienlage verschaffen. Der Übersichtlichkeit halber wurden die relevanten Humanstudien hinsichtlich der abhängigen Variablen gruppiert. Im Anschluss werden die wichtigsten prospektiven Humanstudien nochmals detaillierter beschrieben.

Den Studien liegt die Annahme zugrunde, dass pränataler Stress sich auf Entwicklung und Verhalten des Kindes auswirkt. Als ein vermittelnder Mechanismus wird die HHNR-Achsen-Funktion und deren fötale Programmierung angenommen. Es wird angenommen, dass die Auswirkungen pränataler Stressbelastung eher unspezifisch sind und sich möglicherweise in Abhängigkeit von Charakteristika des Stressors oder Zeitpunkt der Stressbelastung unterschiedliche Auswirkungen auf Entwicklung und Verhalten des Kindes ergeben können (Huizink et al., 2004). Als Belege für die HHNR-Achsen-Funktion als zugrunde liegendem Mechanismus sprechen ebenso wie im Tiermodell erstens Studien zu HHNR-Achsen-Funktionsunterschieden und deren Auswirkungen auf Verhalten und Entwicklung, zweitens Studien zu pränatalem Stress und Veränderungen an der HHNR-Achsen-Funktion beim Kind, sowie drittens Studien zu medikamentöser HHNR-Achsen-Aktivierung und deren Auswirkungen auf Entwicklung und Verhalten (Huizink et al., 2004).

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse der Humanstudien zum Einfluss von pränatalem Stress auf **Entwicklung und Verhalten** des Nachkömmlings zusammen. Untersucht wurden die Auswirkungen pränataler Stressbelastung auf fötales Verhalten, Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, psycho-physiologische Regulationsfähigkeit während der Neugeborenenzeit, motorische und kognitive Entwicklung, Temperament, Affekte/Emotionsregulation und Sozialverhalten sowie das Auftreten psychischer Erkrankungen im späteren Leben. Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen berichteter pränataler Stressbelastung und dem Auftreten **psychischer Erkrankungen** bei den Nachkommen, sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter. In zwei großen Kohortenstudien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der retrospektiv erhobenen allgemeinen Stressbelastung während der Schwangerschaft und einer erhöhten Rate an ADHS sowie an Autismuserkrankungen im Kindesalter (Beversdorf et al., 2005; Clements, 1992). In einer weiteren epidemiologischen Untersuchung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen pränatalem Stress durch ein Lebensereignis (Erdbeben in China 1976) und dem Auftreten einer höheren Rate an Depressionserkrankungen (Watson, Mednick, Huttunen & Wang, 1999). Zwei weitere niederländische epidemiologische Untersuchungen zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zwi-

schen pränatalem Stress und einer erhöhten Rate an Schizophrenieerkrankungen durch die deutsche Invasion 1940 bzw. die Flutkatastrophe von 1956 (Selten, van der Graaf, van Duursen, Gispén-de Wied & Kahn, 1999; van Os & Selten, 1998). Eine mögliche Erklärung für die so unterschiedlichen Auswirkungen pränatalen Stresses wäre, dass dieser im Sinne eines eher unspezifischen Effektes das Risiko für das Auftreten einer psychischen Erkrankung allgemein erhöht. Im Sinne einer Anlage-Umwelt-Interaktion könnte pränataler Stress über epigenetische Mechanismen die Aktivität bestimmter Gene verändern und je nach vorhandener Genausstattung - ähnlich dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell der Schizophrenieerkrankung - unterschiedliche psychische Erkrankungen vermehrt auftreten lassen (Huizink et al., 2004). Eine solche Modellvorstellung fötaler Programmierung kann in Zukunft anhand kombinierter genetischer und epigenetischer Untersuchungen mit prospektivem Studiendesign überprüft werden.

Durch den Einsatz moderner 3-D-Ultraschalltechniken kann der Einfluss von pränatalem Stress bereits auf das Verhalten des Fötus im Mutterleib auf nicht-invasive Weise untersucht werden. Das im Ultraschall beobachtbare **fötale Verhalten** spiegelt dabei die kognitive Entwicklung des Fötus wieder. Eine Serie von Studien aus der Arbeitsgruppe von DiPietro konnte zeigen, dass verschiedene Parameter wie die Herzrate des Fötus, Körper- und Augenbewegungen sich im Laufe der Entwicklung zunehmend synchronisieren und sich schließlich ultradiane Schlaf-Wach-Rhythmen ausbilden. Im Laufe dieser Entwicklung können vier Entwicklungsstadien unterschieden werden (DiPietro, Costigan & Pressman, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass frühkindliches Verhalten durch fötales Verhalten vorhergesagt werden kann. Föten, die hinsichtlich der drei o.g. Parameter im letzten Trimenon eine höhere Synchronizität erreicht hatten, zeigten im Säuglingsalter eine bessere Emotionsregulation und eine höhere Frustrationstoleranz (DiPietro, Bornstein et al., 2002). Einige Studien untersuchten, ob wahrgenommener Stress und Angst der Mutter während der Schwangerschaft das fötale Verhalten beeinflusst. In den meisten dieser Studien wurde Angst während der Schwangerschaft mit Hilfe des State-Trait-Angst-Inventars von Spielberger und Kollegen (Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981) erfasst. Einige Studien verwendeten zusätzlich Fragebögen, die Alltagsbelastungen (daily hassles), Lebensereignisse,

schwangerschaftsspezifische Angst oder wahrgenommenen Stress erfassten. In der Mehrzahl der Studien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Stress und erhöhter motorischer Aktivität des Fötus. Erhöhter Stress ging mit einem Erregungszustand des Fötus einher, in dem sich häufigere Wachzeiten, vermehrten Körperbewegungen, weniger Zeiten ruhigen Schlafs, sowie eine erhöhte fötale Herzratenvariabilität zeigte (DiPietro, Costigan et al., 2002; Field et al., 2003; Mulder, Robles de Medina, Huizink, Buitelaar & Visser, 2003; Sjöström, Valentin, Thelin & Marsal, 2002; Van den Bergh, 1990; Van den Bergh et al., 1989).

In etlichen Studien wurde der Einfluss pränataler Stressfaktoren auf Geburtsparameter, insbesondere das Geburtsgewicht und die Dauer der Schwangerschaft bzw. Frühgeburtlichkeit untersucht, da diese als Risikofaktoren für Entwicklungsverzögerungen gelten (Talge et al., 2007). Diese Studien zeigen, dass eine Erhöhung von STATE-Angst, Depressivität, wahrgenommenem Stress, Stress durch Lebensereignisse, schwangerschaftsspezifischer Stress sowie erhöhte Morgenkortisolwerte mit einer geringeren **Schwangerschaftsdauer** einhergehen (Berkowitz et al., 2003; Dole et al., 2003; Dunkel-Schetter, 1998; Field et al., 2004; Glynn, Wadhwa, Dunkel-Schetter, Chicz-Demet & Sandman, 2001; Hedegaard, Henriksen, Secher, Hatch & Sabroe, 1996; Lederman et al., 2004; Mutale, Creed, Maresh & Hunt, 1991; Wadhwa, 2005). So konnten Glynn und Kollegen beispielsweise eine im Mittel um eine Woche verkürzte Schwangerschaftsdauer bei Müttern zeigen, die während der Schwangerschaft einem Erdbeben ausgesetzt waren (Glynn et al., 2001). Insgesamt sprechen diese Ergebnisse dafür, dass die erfassten Stressoren mit einer moderaten Verkürzung der Schwangerschaftsdauer einhergehen. Für den Parameter **Geburtsgewicht** konnte gezeigt werden, dass erhöhte Ängstlichkeit, Depressivität, familiäre Stressbelastung und erhöhte mütterliche Morgenkortisolwerte während der Schwangerschaft mit einem geringeren Geburtsgewicht einhergehen (Field et al., 2003; Henrichs et al., 2010; Lou et al., 1994). Ein geringeres Geburtsgewicht wurde auch im Zusammenhang mit Lebensereignissen wie dem Anschlag auf das World Trade Center von 2001 und dem Bombardement von Belgrad von 1999 berichtet (Lederman et al., 2004; Maric, Dunjic, Stojiljkovic, Britvic & Jasovic-Gasic, 2010). Bolten und Kollegen konnten in einer aktuellen Studie den Zusammenhang zwischen erhöhten Morgenkorti-

solwerten bei der Mutter (CAR) und einem verringerten Geburtsgewicht feststellen (Bolten et al., 2011). Auch Field und Kollegen (2004) zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Morgenkortisolwerten der Mutter und einem geringeren Geburtsgewicht. Die Studienlage weist insgesamt darauf hin, dass erhöhter pränataler Stress mit einer kürzeren Schwangerschaftsdauer und einem geringeren Geburtsgewicht assoziiert ist. Für den angenommenen Wirkmechanismus und Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsdauer und einer erhöhten Kortisolkonzentration in der mütterlich-plazental-fötalen Feed-Forward-Schleife siehe unter Abschnitt 2.2.3.

In der **Neonatalzeit** wurde in mehreren Studien die Auswirkung pränataler Stressbelastung auf die Ergebnisse in einer neurobehavioralen Untersuchung, der Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale NBAS (Brazelton & Nugent, 1995) erfasst. Die Brazelton NBAS erfasst die Reaktionen des Säuglings auf verschiedene Reize (z.B. Habituation) und seine Fähigkeit zur Selbstregulation bis zum Alter von zwei Monaten (Hawthorne, 2008). In fünf Studien konnte gezeigt werden, dass chronischer, wahrgenommener und schwangerschaftsspezifischer Stress, Lebensereignisse, erhöhte Angst und Depressivität sowie erhöhte Morgenkortisolwerte und erhöhte Nachmittagskortisolwerte mit größeren Regulationsproblemen in der NBAS einhergehen und sich dort verringerte Aufmerksamkeit und erhöhte Ängstlichkeit, sowie eine langsamere Beruhigung in Reaktion auf einen Stressor zeigen (Brouwers, van Baar & Pop, 2001; Davis, Glynn, Waffarn & Sandman, 2011; Field et al., 2004; Field et al., 2003; Rieger et al., 2004). Auch Lou et al. (1994) fanden einen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress durch Lebensereignisse und größeren Regulationsproblemen in der Prectl Scale, einer neonatalen neurologischen Untersuchung.

Hinsichtlich der **motorischen Entwicklung** der Kinder pränatal gestresster Mütter zeigt sich eine heterogene Studienlage: Während Van den Berg (1990) in der Bayley Scales keinen Zusammenhang zwischen pränataler STATE-Angst und der motorischen Entwicklung im Alter von sieben Monaten fand, konnten Huizink et al. (2003) einen Zusammenhang zwischen schwangerschaftsspezifischen Ängsten sowie erhöhten Morgenkortisolwerten in der Schwangerschaft und einer geringeren motorischen Entwicklung im Psycho-Motor-Index (PMI) der Bayley Scales

im Alter von drei, sowie im Alter von acht Monaten feststellen. Die Bayley Scales of Infant Development ist eine standardisierte Entwicklungstestbatterie zur Erfassung der motorischen, kognitiven und sozial-emotionalen Entwicklung eines Kindes zwischen 0;1 und 3;6 Jahren (Bayley, 2006). DiPietro et al. fanden hingegen bei Kindern im Alter von zwei Jahren eine bessere motorische Entwicklung im PDI der Bayley Scales in Folge moderater pränataler Stressbelastung (DiPietro, Novak, Costigan, Atella & Reusing, 2006). DiPietro nimmt einen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang für pränatale Stressbelastung und motorische Entwicklung des Kindes an, bei dem eine sehr niedrige oder sehr hohe Stressbelastung die motorische Entwicklung beeinträchtigt, während eine mittlere Stressbelastung die motorische Entwicklung optimal stimuliert (DiPietro et al., 2006). O'Connor et al. zeigten bei Jungen im Alter von vier und sechs Jahren selektiv bei Jungs jeweils erhöhte motorische Aktivität bzw. Hyperaktivität in Folge erhöhter pränataler Angst (O'Connor, Heron, Golding & Glover, 2003). Auch Van den Bergh und Marcoen (2004) fanden Hyperaktivität bei Jungs im Alter von sieben und acht Jahren im Zusammenhang mit erhöhter pränataler STATE-Angst. Davis et al. (2004) untersuchten die motorische Aktivität in Reaktion auf eine neue Situation im Alter von 4 Monaten. Hier zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen pränataler Angst sowie Depressivität der Mutter und motorischer Aktivität.

Auch die **kognitive Entwicklung** der Kinder wurde im Säuglings- und Kleinkindalter häufig mittels der Bayley Scales untersucht. Während Van den Bergh et al. (1990) im Alter von sieben Monaten keine kognitiven Entwicklungsunterschiede im Zusammenhang mit pränataler Stressbelastung fanden, zeigte sich in einer Studie (n=170) von Huizink et al. im Alter von drei und acht Monaten ein Zusammenhang zwischen Alltagsstress, wahrgenommenem Stress, schwangerschaftsspezifischer Angst sowie erhöhten Morgenkortisolwerten und einer geringeren kognitiven Entwicklung im Mental-Development-Index (MDI) der Bayley Scales. Ebenso zeigte sich hier eine geringere Aufmerksamkeitsleistung im Infant Behavior Record IBR der Bayley Scales (Huizink, de Medina, Mulder, Visser & Buitelaar, 2002; Huizink et al., 2003). In zwei weiteren Studien (Brouwers et al., 2001; Gutteling, de Weerth, Willemsen-Swinkels et al., 2005) konnte im Alter von 1 bzw. 2 Jahren ebenfalls eine geringere Aufmerksamkeit im IBR im Zusammenhang mit

pränataler Angst bzw. schwangerschaftsspezifischem Stress gezeigt werden. Ebenso fanden sowohl Brouwers et al. (2001) als auch LaPlante et al. (2004) im Alter von 2 Jahren eine geringere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales im Zusammenhang mit erhöhter pränataler Angst bzw. einem negativen pränatalen Lebensereignis. Dem entgegenstehend fanden DiPietro et al. (2006) im Alter von 2 Jahren eine bessere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales in Folge moderater pränataler Stressbelastung und schlugen als Erklärung - ebenso wie für die verbesserte motorische Entwicklung - einen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und Entwicklung vor. Eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsleistung wurde auch bei älteren Kindern gefunden. O'Connor, Heron, Golding, Beveridge & Blover (2002) fanden selektiv bei Jungs eine verringerte Aufmerksamkeit im Alter von 4 Jahren im Zusammenhang mit pränataler Angst. Ebenso zeigten sich im Alter von 6-7 bzw. 8-9 Jahren verringerte Aufmerksamkeitsleistungen in einem computergestützten Aufmerksamkeitstest bzw. in der Child Behavior Check List (CBCL) im Zusammenhang mit pränatalen Lebensereignissen und pränataler Angst (Gutteling et al., 2006; Van den Bergh & Marcoen, 2004). Schließlich zeigte sich in einer Follow-up-Studie von Van den Bergh et al. (2006), dass Jungs im Alter von 15 Jahren in einem computergestützten Aufmerksamkeitstest schlechter abschnitten, wenn die Mütter pränatal von erhöhten STATE-Ängsten berichteten. Trotz Unterschieden in pränatalem Stress und postnatalen Messmethoden zeigt sich insgesamt ein relativ konsistentes Bild kognitiver Entwicklungsverzögerungen und verringerter Aufmerksamkeitsleistungen.

Hinsichtlich des kindlichen **Temperaments** wurden sehr konsistente Befunde eines schwierigeren Temperaments berichtet, das in vielen Studien anhand des Infant Behavior Questionnaire (IBQ) erfasst wurde (Rothbart, 1981). Das kindliche Temperament wurde ausschließlich in der frühen Kindheit untersucht. Es wird angenommen, dass 30-50% der Varianz des kindlichen Temperaments auf einen genetischen Faktor zurückzuführen und der Rest umweltbedingt sind (Plomin, 1990). Hier finden sich Befunde eines schwierigeren Temperaments im Zusammenhang mit erhöhter pränataler STATE-Angst, schwangerschaftsspezifischen Ängsten und wahrgenommenem Stress im Alter von 2 Monaten (Davis et

al., 2007), 3 Monaten (Huizink et al., 2002), 4 Monaten (Austin, Hadzi-Pavlovic, Leader, Saint & Parker, 2005; Vaughn, Bradley, Joffe, Seifer & Barglow, 1987), 6 Monaten (Austin et al., 2005), 7 Monaten (Van den Bergh, 1990) und 2 Jahren (Gutteling, de Weerth, Willemsen-Swinkels et al., 2005). Neben einem schwierigeren Temperament wurden auch wiederholt das vermehrte Auftreten negativer **Affekte** berichtet. In einer Studie an 4 Monate alten Säuglingen zeigten diese in neuen Situationen mehr negative Affekte in Folge erhöhter pränataler Angst und Depressivität der Mütter (Davis, Townsend et al., 2004). Auch Huot, Brennan, Stowe, Plotsky und Walker (2004) berichteten von mehr negativen Affekten im Alter von 6 Monaten in Folge erhöhter mütterlicher Depressivität. Zwei weitere Studien (O'Connor et al., 2002; Van den Bergh & Marcoen, 2004) berichteten erhöhte Änstlichkeit der Kinder im Alter von 4 bzw. 8-9 Jahren im Zusammenhang mit erhöhter pränataler STATE-Angst, unabhängig von prä- und postnataler TRAIT-Angst der Mütter. Im Rahmen einer Follow-up-Studie zeigten Van den Bergh et al. (2008) darüber hinaus, dass pränatale Angst bei Mädchen im Alter von 15 Jahren mit einer erhöhten selbst berichteten Depressivität in Zusammenhang steht. In zwei Studien (Luoma et al., 2001; Van den Bergh & Marcoen, 2004) wurde der Einfluss pränataler Angst anhand des STAI und pränataler Depressivität anhand der Edinburgh Depression Scale auf das **Sozialverhalten** des Kindes, jeweils im Alter von 8-9 Jahren untersucht. In beiden Studien zeigte sich nach Kontrolle postnataler Depressivität bzw. Angst der Mütter ein Zusammenhang zu auffälligem Sozialverhalten in der CBCL.

Nur wenige Studien haben den Einfluss pränataler Stressbelastung auf verschiedene Aspekte der **HHNR-Achsen-Funktion** beim Kind untersucht. Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der Humanstudien zum Einfluss pränataler Stressbelastung auf die HHNR-Achsen-Funktion des Kindes zusammen. Hinsichtlich der **Basiskortisolausschüttung** berichteten Field und Kollegen im Zusammenhang mit erhöhter mütterlicher Depressivität und erhöhter pränataler mütterlicher Morgenkortisolausschüttung im Morgenurin während des zweiten Trimenon von einer erhöhten Morgenkortisolausschüttung im Urin bei den Neugeborenen (n = 140) am ersten Tag nach der Geburt (Field et al., 2004). O'Connor et al. (2005) untersuchte die Kortisolausschüttung bei Kindern (n = 74) im Zusammenhang mit pränataler

Angst. Bei Kindern, deren Mütter pränatal mehr Angst erlebten, fanden sich im Alter von 10 Jahren ebenfalls erhöhte Morgenkortisolwerte. Zur Erfassung der Kortisolwerte des Kindes wurden unmittelbar nach dem Erwachen, 30 Minuten danach, sowie um 16 Uhr und 21 Uhr Proben entnommen. Yehuda et al. (2005) berichteten hingegen in ihrer Studie (n = 38) von Kindern, bei deren Müttern während der Schwangerschaft in Folge der Anschläge vom 11. September 2001 eine PTSD aufgetretenen war, von niedrigeren Morgenkortisolwerten im Alter von einem Jahr. Hier wurde den Kindern je eine Speichelkortisolprobe am Morgen und am Abend entnommen. Auch Van den Bergh et al. (2008) fanden im Zusammenhang mit erhöhter pränataler Angst einen Zusammenhang zu niedrigeren Morgenkortisolwerten, jedoch erhöhten Abendkortisolwerten bei Kindern im Alter von 14-15 Jahren. Zur Erfassung der Speichelkortisolwerte wurde ein Tagesprofil mit drei Messzeitpunkten (direkt nach dem Erwachen, 4 Stunden und 12 Stunden später) an 58 Jugendlichen erhoben. Diese Befundlage zu Kortisol im Tagesverlauf und Basiskortisolwerten ist insgesamt relativ uneinheitlich. Dies ist einerseits möglicherweise auf Unterschiede in den pränatalen Stressoren, Zeitpunkt und Dauer, sowie in den Messinstrumenten zur Erfassung von sowohl Stress, als auch der HHNR-Achsen-Aktivität zurückzuführen. So wurde zur Untersuchung von Kortisol in einigen Studien Speichelkortisol erfasst, in anderen wurde Blut oder Urin untersucht. Ebenso wurde die Morgenkortisolreaktion und Tageskortisolausschüttung über unterschiedliche Messzeitpunkte und Erhebungshäufigkeiten operationalisiert. Weitere Studien, in denen diese Aspekte systematisch variiert werden, können hier in Zukunft Aufschluss geben.

Relativ einheitlich sind dagegen die Befunde zur **Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor**. In Reaktion auf einen physiologischen Stressor (Fersenstich zur Blutentnahme) konnten Davis et al. (2011) an Neugeborenen einen Tag nach der Geburt eine höhere Kortisolausschüttung feststellen, wenn die Mütter (n = 116) pränatal von erhöhter Angst, Depressivität und schwangerschaftsspezifischen Ängsten berichteten, sowie erhöhte Blutkortisolwerte während des späten zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon aufwiesen. In einer Studie von Oberlander et al. (2008) wurde ebenfalls eine höhere Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor im Alter von drei Monaten im Zusammenhang

mit pränataler Angst und Depressivität berichtet ($n = 82$). Zur Erfassung der Kortisolreaktion wurde eine Speichelprobe vor und nach Stressinduktion entnommen. In dieser Studie wurde zudem erstmals am Menschen eine höhere Methylierung des hippocampalen GR-Gens im Nabelschnurblut im Zusammenhang mit pränataler Angst und Depressivität nachgewiesen. In einer Studie (Gutteling, de Weerth & Buitelaar, 2004) an Kindern im Alter von 4-6 Jahren ($n = 24$) wurde in Folge erhöhten pränatalen Alltagsstresses, schwangerschaftsspezifischen Stresses sowie erhöhter Morgenkortisolwerte der Mutter im Speichel in der 15.-17. SSW ebenfalls eine erhöhte Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen physiologischen Stressor (Impfung) festgestellt. Dieselbe Gruppe zeigte in einer weiteren Untersuchung (Gutteling, de Weerth & Buitelaar, 2005) im Alter von 5-6 Jahren ebenfalls eine erhöhte Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen psycho-sozialen Stressor. Kinder, deren Mütter ($n = 29$) während der Schwangerschaft höhere Kortisolwerte aufwiesen und von mehr schwangerschaftsspezifischen Ängsten berichteten, zeigten eine stärkere Kortisolausschüttung am ersten Schultag nach den großen Ferien. Auch an Erwachsenen konnten Entringer, Kumsta, Hellhammer, Wadhwa & Wüst (2009) in einer retrospektiven Untersuchung eine höhere Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen psycho-sozialen Stressor feststellen. Die Probanden ($n = 61$) wiesen im Trierer Sozialen Stress Test (TSST) im Zusammenhang mit pränatalem Stress der Mutter durch ein Lebensereignis während der Schwangerschaft höhere Kortisolwerte auf.

Zwar kann am Menschen eine gezielte HHNR-Achsen-Manipulation und deren Auswirkungen auf Verhalten und Entwicklung des Kindes nicht untersucht werden, Studien zum Einfluss pränataler Kortikosteroidmedikamentengabe sowie zum Einfluss pränataler mütterlicher Kortisolausschüttung und deren Auswirkungen auf Verhalten und Entwicklung des Kindes liefern jedoch wichtige Informationen über die Beteiligung der HHNR-Achse an fötalen Programmierungsprozessen durch Stress. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der Humanstudien zum Einfluss einer **Behandlung mit Kortikosteroiden** während der Schwangerschaft auf die Entwicklung und das Verhalten des Nachkömmlings zusammen. Hinsichtlich des Geburtsgewichts zeigte sich in zwei Studien ein Zusammenhang zwischen mehrfachen pränatalen Dexamethasongaben und einem geringeren Geburtsgewicht

(Bloom, Sheffield, McIntire & Leveno, 2001; French, Hagan, Evans, Godfrey & Newnham, 1999). In zwei weiteren Studien wurde im Kleinkindalter bzw. im Alter von 6 Jahren ein schwierigeres Temperament bzw. Hyperaktivität im Zusammenhang mit mehrmaligen pränatalen Gaben von Dexametason oder Betason berichtet (French et al., 1999; Trautman, Meyer-Bahlburg, Postelnek & New, 1996). Zwei Studien untersuchten die kognitive Entwicklung nach einmaliger Betametasongabe während der Schwangerschaft. Hier zeigten sich weder im Alter von 7 Jahren, noch im Alter von 20-22 Jahren Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung der Nachkommen (Dessens, Haas & Koppe, 2000; MacArthur, Howie, Dezoete & Elkins, 1982). Interessanterweise fand sich in zwei Studien (Davis, Townsend et al., 2004; Davis et al., 2006), dass eine bereits zweimalige Betametasongabe während der Schwangerschaft zu einem Ausbleiben des Kortisolanstiegs in Reaktion auf die Fersenblutentnahme führt. Weder im Alter von 4-5 Tagen, noch im Alter von einer Woche oder im Alter von 6 Monaten zeigte sich diese üblicherweise auftretende Reaktion auf diesen physiologischen Stressor.

In Tabelle 9 finden sich die Ergebnisse der Studien, die zur Untersuchung des Einflusses pränataler Stressbelastung auf Verhalten und Entwicklung des Kindes die **pränatale mütterliche HHNR-Achsen-Funktion** anhand der Kortisolausschüttung erfasst haben. Field et al. (2004) berichteten von größeren Regulationsproblemen in einer neonatalen Untersuchung mit der Brazelton NBAS im Zusammenhang mit erhöhtem mütterlichen Morgenkortisol, das anhand des Morgenurins im zweiten Trimenon der Schwangerschaft erfasst wurde. In einer aktuellen Studie von Davis et al. (2011) wurden ebenfalls größere Regulationsprobleme in der NBAS, mit längeren Latenzen zur verhaltensbasierten Beruhigung in Reaktion auf einen physiologischen Stressor, berichtet. Diese zeigten sich im Zusammenhang mit höheren pränatalen Kortisolwerten im Blut der Mutter im späten zweiten und dritten Trimenon. In einer weiteren Studie (n = 247) von Davis et al. (2007) wurde im Alter von acht Wochen ein schwierigeres Temperament im Infant Behavior Questionnaire IBQ im Zusammenhang mit erhöhten mütterlichen Kortisolwerten in der 30.-32. SSW berichtet. In dieser Studie wurde zur Erfassung des Kortisols zu drei Messzeitpunkten während der Schwangerschaft (18.-20./24.-26./30.-32. SSW) nachmittags je eine Speichelprobe entnommen. Huizink et al. (2003)

fanden in einer Studie (n = 170) eine geringere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales im Alter von 3 Monaten, sowie eine geringere motorische Entwicklung im PDI der Bayley Scales im Alter von 3 und 8 Monaten, die jeweils im Zusammenhang mit erhöhten Morgenkortisolwerten im dritten Trimenon im mütterlichen Speichel standen. Zur Erfassung der mütterlichen Kortisolwerte wurden im ersten, zweiten und dritten Trimenon jeweils Tagesprofile mit sieben Messungen zwischen 8 Uhr und 20 Uhr erhoben. Gutteling, de Weerth Willemsen-Swinkels et al. (2005) untersuchten in einer Studie (n = 103) den Zusammenhang zwischen pränatalen mütterlichen Kortisolwerten und dem Temperament, der Aufmerksamkeitsleistung sowie Verhaltensproblemen im Alter von zwei Jahren. Für keine dieser Variablen konnte ein Zusammenhang zu den pränatalen Kortisolwerten festgestellt werden. Die mütterlichen Kortisolwerte wurden zu drei Messzeitpunkten in der Schwangerschaft (15.-17./27.-28./37.-38. SSW) anhand eines Tagesprofils erfasst, für das zwischen 8 Uhr und 20 Uhr mit zweistündigem Abstand Proben entnommen wurden. Die Aufmerksamkeitsleistung der Kinder wurde anhand des Infant Behavior Record der Bayley Scales erfasst. Im Hinblick auf die Lern- und Gedächtnisleistung fanden Gutteling et al. (2006) in einem Follow-up (n = 112) im Alter von sechs Jahren ebenfalls keinen Zusammenhang zu mütterlichen pränatalen Kortisolwerten im Tagesprofil. Die Lern- und Gedächtnisleistung wurde in dieser Studie anhand der neuropsychologischen Testbatterie TOMAL erfasst.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz Unterschieden in der Art des Stressors bzw. des Erhebungsinstruments, der Dauer und des Zeitpunktes während der Schwangerschaft und trotz Unterschieden im erfassten Entwicklungs- und Verhaltensaspekt, in der Messmethode und dem untersuchten Lebensalter sich insgesamt ähnliche Ergebnisse zeigen, wie in den zuvor berichteten Studien im Tiermodell. Insbesondere fanden sich in der Mehrheit der Studien ebenfalls Auffälligkeiten in der Anpassung an neue Situationen, in der Aufmerksamkeits- und Emotionsregulation sowie der motorischen Entwicklung und HHNR-Achsenfunktion beim Kind. Die Ergebnisse der Humanstudien sprechen insgesamt dafür, dass auch beim Menschen Prozesse der fötalen Programmierung an der HHNR-Achse stattfinden (Huizink et al., 2004; Talge et al., 2007). Für eine genauere Kenntnis der Zusammenhänge zwischen Stressart, Zeitpunkt und den Auswirkun-

gen auf den Nachkömmling, sowie die Funktion der HNHR-Achse, sind weitere Studien notwendig.

Abschließend ist zu ergänzen, dass das epigenetische Programmierungsmodell und einige epigenetische Studien nahe legen, dass fötale Programmierungen einerseits postnatal zumindest teilweise reversibel sind bzw. andererseits auch **postnatale Einflüsse** epigenetische Veränderungen hervorrufen können. Daher müssen auch diese potentiell programmierenden postnatalen Prozesse bei der Untersuchung der pränatalen Weichenstellung späterer Gesundheit berücksichtigt werden. Hier wären ebenfalls weitere systematische Untersuchungen notwendig, anhand derer sich pränatale und postnatale Einflussfaktoren voneinander trennen lassen und untersucht werden kann, inwieweit postnatale Einflüsse pränatale Programmierungen aufheben oder verstärken bzw. inwieweit die beiden möglicherweise erst durch Interaktion miteinander bestimmte Ergebnisse in Verhalten und Entwicklung nach sich ziehen. Dass postnatale Faktoren unter bestimmten Bedingungen ebenfalls einen Einfluss auf die HNHR-Achsen-Funktion des Kindes haben können, zeigen die nachfolgend beschriebenen Studien. Inwieweit diesen Befunden epigenetische Veränderungen zu Grunde liegen, bleibt noch zu untersuchen.

In einer Studie von Spangler, Schieche, Ilg, Maier & Ackermann (1994) konnte gezeigt werden, dass auch postnatale Faktoren, wie die mütterliche **Feinfühligkeit** einen Einfluss auf die Kortisolausschüttung und Emotionsregulation von Kindern im Alter von 3 und 6 Jahren haben. Anhand der Sensitivity Scale von Ainsworth wurde die mütterliche Feinfühligkeit während einer freien Spielsituation erfasst. Kinder von wenig feinfühligem Müttern zeigten im Vergleich zu den feinfühligem Müttern einen Kortisol-anstieg und mehr negative Emotionen während der Mutter-Kind-Interaktion. In einer Studie von Haley & Stansbury (2003) wurde die Kortisolausschüttung und Emotionsregulation in Reaktion auf das Still-Face-Paradigma untersucht. Hier zeigten Kinder mit wenig feinfühligem Müttern mehr negative Affekte, jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Kortisol-ausschüttung in Reaktion auf diesen psycho-sozialen Stressor. Kaplan, Evans & Monk (2008) zeigten in einer weiteren Studie zudem einen Interaktionseffekt zwischen pränataler psychischer Erkrankung und postnataler mütterlicher Feinfühligkeit. Nur bei

Müttern, die in einem klinischen Interview pränatal eine affektive Erkrankung oder Angsterkrankung hatten und postnatal eine geringere Feinfühligkeit während einer Spielsituation mit dem Kind aufwiesen, zeigten sich höhere Kortisolwerte bei den Kindern im Alter von 4 Monaten, während einmaliger Messung mittels Speichelkortisolserfassung.

Auch der Bindungsstil stellt einen postnatalen Einflussfaktor auf die Kortisolausschüttung des Kindes dar. In einer Studie von Gunnar, Brodersen, Nachmias, Buss & Rigatuso (1996) wurde gezeigt, dass eine sichere **Bindung** im Alter von 2 Jahren im Vergleich zu unsicheren Bindungsstilen mit niedrigeren Kortisolreaktionen, sowohl in der Fremde-Situation, als auch in Reaktion auf eine Impfung, einhergeht. Zudem zeigte sich, dass eine sichere Bindung in diesem Alter mit einer erhöhten mütterlichen Feinfühligkeit im Alter von 2, 4 und 6 Monaten korrelierte. Auch Spangler und Schieche (1998) konnten in einer Studie zur Bindungsqualität zeigen, dass unsicher gebundene Kinder in der Fremde-Situation von Ainsworth, die für die Kinder aufgrund der kurzzeitigen Trennung eine milde psycho-soziale Stresssituation darstellt, mit einer höheren Kortisolausschüttung reagieren. Wie an epigenetischen Tierstudien gezeigt, ist es auch für den Menschen denkbar, dass pränatale epigenetische Anpassungsprozesse beispielsweise durch eine hohe postnatale mütterliche Feinfühligkeit und sichere Bindung teilweise reversibel sind bzw. dass fehlende Feinfühligkeit und eine unsichere Bindung an primäre Bezugspersonen einen zusätzlichen programmierenden Faktor darstellen.

Der folgende Abschnitt fasst den aktuellen Stand der Forschung zusammen, zeigt die Anknüpfungsstellen der vorliegenden Studie auf, formuliert ein Modell der fötalen Programmierung durch Stress sowie die Fragestellungen, die anhand der vorliegenden Studie untersucht werden sollen.

Tabelle 6: Humanstudien zum Einfluss von pränatalem Stress auf Entwicklung und Verhalten des Nachkömmlings

Autoren	UV (Stress)			AV (Gesundheitszustand)
	Design	Stressaspekt	Stressoperationalisierung	Studienergebnis
Field et al. (2003)	prospektiv	Angst, Depressivität	STAI, CES-D	erhöhte motorische Aktivität
Mulder et al. (2003)	prospektiv	Angst, Life events, Alltagsstress	STAI, LES, DSI	erhöhte motorische Aktivität, erhöhte Herzratenvariabilität
Sjöstrom et al. (2002)	prospektiv	Angst	STAI	erhöhte Herzratenvariabilität
DiPietro et al. (2002)	prospektiv	Alltag-, schwangerschaftsspezifischer Stress	DSI, Pregnancy Experience Scale	erhöhte motorische Aktivität
Van den Bergh (1990)	prospektiv	Angst	STAI	erhöhte motorische Aktivität
Van den Bergh (1989)	prospektiv	Angst	STAI	erhöhte motorische Aktivität
				Schwangerschaftsdauer
Lederman et al. (2004)	prospektiv	Life events	Anschläge New York 11.Sept. 2001	kürzere Schwangerschaft
Berkowitz et al. (2003)	prospektiv	Life events	Anschläge New York 11. Sept. 2001	keine kürzere Schwangerschaft
Glynn et al. (2001)	prospektiv	Life events	Erdbeben (6,8) Kalifornien	kürzere Schwangerschaft
Hedegaard et al. (1996)	prospektiv	Life events	LES	kürzere Schwangerschaft
Mutale et al. (1991)	prospektiv	Life events	LEDS	kürzere Schwangerschaft
Field et al. (2004)	prospektiv	Depression, Morgenkortisol	CES-D, Morgenurin	kürzere Schwangerschaft
Dunkel-Schetter (1998)	prospektiv	wahrgenommener und schwangerschafts-spezifischer Stress	STAI, PSS, LES	kürzere Schwangerschaft
Dunkel-Schetter (1998)	prospektiv	wahrgenommener und schwangerschafts-spezifischer Stress	STAI, PSS, LES	kürzere Schwangerschaft
				Geburtsgewicht
Bolten et al. (2011)	prospektiv	mütterliches Kortisol (CAR)	Speichelkortisol	geringeres Geburtsgewicht
Henrichs et al. (2010)	prospektiv	Depressivität, Angst, familiärer Stress	BSI, Family Assessment Device	geringeres Geburtsgewicht
Field et al. (2004)	prospektiv	Depressivität, Morgenkortisol	CES-D, Morgenurin	geringeres Geburtsgewicht
Maric et al. (2010)	prospektiv	Life event	Bombardement Belgrad 1999	geringeres Geburtsgewicht
Lederman et al. (2004)	prospektiv	Life event	Anschläge New York 11.Sept. 2001	geringeres Geburtsgewicht
Berkowitz et al. (2003)	prospektiv	Life event	Anschläge New York 11. Sept. 2001	kein geringeres Geburtsgewicht
Field et al. (2003)	prospektiv	Angst	STAI	geringeres Geburtsgewicht

				Neonatale neurobehaviorale Befunde
Davis et al. (2011)	prospektiv	schwangerschaftsspezifischer Stress, Angst, Depressivität, Nachmittagskortisol	PSS, STAI, CES-D, Kortisol im Blutplasma	größere Regulationsprobleme in Brazelton NBAS
Rieger et al. (2004)	prospektiv	chronischer und wahrgenommener Stress, schwangerschaftsspezifische Angst, Life events	TICS, PDQ, PSS, LES	größere Regulationsprobleme in Brazelton NBAS
Field et al. (2004)	prospektiv	Depression, Morgenkortisol	CES-D, Morgenurin 20. SSW	größere Regulationsprobleme in Brazelton NBAS
Field et al. (2003)	prospektiv	Angst	STAI	größere Regulationsprobleme in Brazelton NBAS
Brouwers et al. (2001)	prospektiv	Angst	STAI	größere Ängstlichkeit in Brazelton NBAS
Lou et al. (1994)	prospektiv	Life events	General health questionnaire	größere Regulationsprobleme in Prechtl Scale
				Motorische Entwicklung
Van den Berg (1990)	prospektiv	Angst	STAI	keine geringere motorische Entwicklung in PDI der Bayley Scales (Alter 7 Monate)
Huizink et al. (2003)	prospektiv	schwangerschaftsspezifische Angst	PRAQ-R	geringere motorische Entwicklung in PDI der Bayley Scales (Alter 8 Monate)
Di Pietro et al. (2006)	prospektiv	Angst, Depressivität, Alltagsstress und wahrgenommener Stress	STAI, POMS, DSI, PSS	bessere motorische Entwicklung in PDI der Bayley Scales bei moderatem Stress (Alter 2 Jahre)
Davis et al. (2004)	prospektiv	Angst, Depressivität	STAI, CES-D	erhöhte motorische Aktivität in Reaktion auf neue Situation (Alter 4 Monate)
O'Connor et al. (2003)	prospektiv	Angst	Crown Crisp Index	Hyperaktivität bei Jungs (Alter 4 und 6 Jahre)
Van den Bergh & Marcoen (2004)	prospektiv	Angst	STAI	Hyperaktivität bei Jungs (Alter 7/8 Jahre)

				Kognitive Entwicklung
Huizink et al. (2003)	prospektiv	Alltagsstress, schwangerschaftsspezifische Angst	Everyday Problem List, PRAQ-R, PSS	keine geringere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales (Alter 3 Monate)
Van den Bergh (1990)	prospektiv	Angst	STAI	keine geringere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales (Alter 7 Monate)
Huizink et al. (2002)	prospektiv	Alltagsstress, wahrgenommener Stress, schwangerschaftsspezifische Angst	Everyday Problem List, PSS, PRAQ-R	geringere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales (Alter 8 Monate)
Brouwers et al. (2001)	prospektiv	Angst	STAI	geringere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales (Alter 2 Jahre)
Di Pietro et al. (2006)	prospektiv	Angst, Depressivität, Alltagsstress und wahrgenommener Stress	STAI, POMS, DSI, PSS	bessere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales (Alter 2 Jahre) bei moderatem Stress
LaPlante et al. (2004)	prospektiv	Life events	Eissturm Quebec 1998	geringere kognitive Entwicklung im MDI der Bayley Scales (Alter 2 Jahre)
Huizink et al. (2002)	prospektiv	Alltagsstress, wahrgenommener Stress, schwangerschaftsspezifische Angst	Everyday Problem List, PSS, PRAQ-R	geringere Aufmerksamkeit im Infant Behavior Record (Alter 8 Monate)
Brouwers et al. (2001)	prospektiv	Angst	STAI	geringere Aufmerksamkeit im Infant Behavior Record (Alter 1 Jahr)
Gutteling et al. (2005)	prospektiv	schwangerschaftsspezifische Angst	PRAQ-R	geringere Aufmerksamkeit im Infant Behavior Record (Alter 2 Jahre)
O'Connor et al. (2002)	prospektiv	Angst	Crown Crisp Index	geringere Aufmerksamkeit bei Jungs (Alter 4 Jahre)
Gutteling et al. (2006)	prospektiv	Life events	Life events questionnaire	geringere Aufmerksamkeit (Alter 6-7 Jahre)
Van den Bergh & Marcoen (2004)	prospektiv	Angst	STAI	geringere Aufmerksamkeit (Alter 8/9 Jahre)
Van den Bergh et al. (2006)	prospektiv	Angst	STAI	geringere Aufmerksamkeit bei Jungs (Alter 15 Jahre)

				Temperament, Affekte und Sozialverhalten
Davis et al. (2007)	prospektiv	Angst, Depressivität	STAI, CES-D	schwierigeres Temperament (Alter 2 Monate)
Huizink et al. (2002)	prospektiv	wahrgenommener Stress	PSS	schwierigeres Temperament (Alter 3 Monate)
Vaughn et al. (1987)	prospektiv	Angst	Selbstkonstruierter FB	schwierigeres Temperament (Alter 4 Monate)
Austin et al. (2005)	prospektiv	Angst	STAI	schwierigeres Temperament (Alter 4 und 6 Monate)
Van den Bergh (1990)	prospektiv	Angst	STAI	schwierigeres Temperament (Alter 7 Monate)
Gutteling et al. (2005)	prospektiv	Schwangerschaftsspezifischer und wahrgenommener Stress	PRAQ-R, PSS	schwierigeres Temperament und mehr Verhaltensprobleme (Alter 2 Jahre)
Davis et al. (2004)	prospektiv	Angst, Depressivität	STAI, CES-D	mehr negative Affekte in Reaktion auf neue Situation (Alter 4 Monate)
Huot et al. (2004)	prospektiv	Depressivität	BDI	mehr negative Affekte (Alter 6 Monate)
O'Connor et al. (2002)	prospektiv	Angst	Crown Crisp Index	mehr Ängstlichkeit (Alter 4 Jahre)
Van den Bergh & Marcoen (2004)	prospektiv	Angst	STAI	mehr Ängstlichkeit (Alter 8-9 Jahre)
Van den Bergh et al. (2008)	prospektiv	Angst	STAI	mehr Depressivität bei Mädchen (Alter 14-15 Jahre)
Van den Bergh & Marcoen (2004)	prospektiv	Angst	STAI	mehr auffälliges Sozialverhalten (Alter 8-9 Jahre)
Luoma et al. (2001)	prospektiv	Depressivität	Edinburgh Depression Scale	mehr auffälliges Sozialverhalten (Alter 8-9 Jahre)
				Psychische Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter
Clements (1992)	retrospektiv	Stress allgemein	Selbstkonstruierter Fragebogen	erhöhte Rate an ADHS
Beversdorf et al. (2005)	retrospektiv	Stress allgemein	Selbstkonstruierter Fragebogen	erhöhte Rate an Autismuserkrankungen
Watson et al. (1999)	retrospektiv	Life event	Erdbeben China 1976	erhöhte Rate an Depression
Selton et al. (1999)	retrospektiv	Life event	Flutkatastrophe Niederlande 1953	erhöhte Rate an Schizophrenie
Van Os & Selton (1998)	retrospektiv	Life event	Deutsche Invasion Niederlande 1940	erhöhte Rate an Schizophrenie

Tabelle 7: Humanstudien zum Einfluss von pränatalem Stress auf die HHNR-Achsen-Funktion des Nachkömmlings

Autoren	UV (Stress)			AV (Gesundheitszustand)
	Design	Stressaspekt	Messinstrument	Studienergebnis
Field et al. (2004)	prospektiv	Depression, Morgenkortisol	CES-D, Morgenurin	höheres Morgenkortisol (Alter 1 Tag)
Yehuda et al. (2005)	prospektiv	PTSD nach life event	Anschläge 11.Sept. 2001, ICD-10	niedrigeres Morgenkortisol (Alter 1 Jahr)
O'Connor et al. (2005)	prospektiv	Angst	Crown Crisp Index	höheres Morgenkortisol (Alter 10 Jahre)
Van den Bergh et al. (Van den Bergh et al., 2008)	prospektiv	Angst	STAI	niedrigeres Morgenkortisol und höheres Abendkortisol (Alter 14-15 Jahre)
Davis et al. (2011)	prospektiv	Schwangerschaftsspezifischer Stress, Angst, Depressivität, Nachmittagskortisol	PSS, STAI, CES-D, Kortisol im Blutplasma	höhere Kortisolausschüttung in Reaktion auf physiologischen Stressor (Alter 1 Tag)
Oberlander et al. (2008)	prospektiv	Depressivität, Angst	HAMD, HAMA	höhere Methylierung des GR-Gens (b.d. Geburt) und höhere Kortisolausschüttung in Reaktion auf Stressor (Alter 3 Monate)
Gutteling et al. (2004)	prospektiv	Alltags- und schwangerschaftsspezifischer Stress, Morgenkortisol	Everyday problem list, PRAQ-R, Speichelkortisol	höhere Kortisolausschüttung in Reaktion auf physiologischen Stressor (Alter 4-6 Jahre)
Gutteling et al. (2005)	prospektiv	schwangerschaftsspezifischer Stress, Morgenkortisol	PRAQ-R, Speichelkortisol	höhere Kortisolausschüttung in Reaktion auf psycho-sozialen Stressor (Alter 5-6 Jahre)
Entringer et al. (2009)	retrospektiv	Life event	Tod od. schwere Krankheit eines nahen Angehörigen	höhere Kortisolausschüttung in Trierer Sozialem Stress Test (Erwachsenenalter)

Tabelle 8: Humanstudien zum Einfluss der mütterlichen HHNR-Achsenfunktion auf Verhalten und Entwicklung

Autoren	UV (Stress)			AV (Gesundheitszustand)
	Design	HHNR-Aspekt	Messinstrument	Studienergebnis
Davis et al. (2011)	prospektiv	Nachmittagskortisol	Speichelkortisol	größere Regulationsprobleme in Brazelton NBAS (Alter 1 Tag)
Field et al. (2004)	prospektiv	Morgenkortisol	Morgenurin	größere Regulationsprobleme in Brazelton NBAS (Alter 1 Tag)
Davis et al. (2007)	prospektiv	Nachmittagskortisol	Speichelkortisol	schwierigeres Temperament in IBQ (Alter 8 Wochen)
Huizink et al. (2003)	prospektiv	Morgenkortisol	Speichelkortisol	geringere kognitive Entwicklung in MDI der Bayley Scales (Alter 3 Monate)
Huizink et al. (2003)	prospektiv	Morgenkortisol	Speichelkortisol	geringere motorische Entwicklung im PDI der Bayley Scales (Alter 3 und 8 Monate)
Gutteling et al. (2005)	prospektiv	Tageskortisolausschüttung	Speichelkortisol	keine Auffälligkeiten in Aufmerksamkeit, Temperament und Verhalten (Alter 2 Jahre)
Gutteling et al. (2006)	prospektiv	Tageskortisolausschüttung	Speichelkortisol	keine Auffälligkeiten in Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis im TOMAL (Alter 6-7 Jahre)

Tabelle 9: Humanstudien mit Kortikosteroidmedikation und deren Auswirkungen auf Verhalten und Entwicklung

Autoren	UV (Stress)		Häufigkeit	AV (Gesundheitszustand)
	Design	Medikation		Studienergebnis
Bloom et al. (2001)	prospektiv	Dexametason	mehrfach	geringeres Geburtsgewicht
French et al. (1999)	retrospektiv	Dexametason	mehrfach	geringeres Geburtsgewicht
Trautman et al. (1996)	prospektiv	Dexametason	mehrfach	schwierigeres Temperament
French et al. (1999)	retrospektiv	Dexametason/ Betametason	mehrfach	Hyperaktivität (Alter 6 Jahre)
MacArthur et al. (1982)	retrospektiv	Betametason	einmalig	keine geringere kognitive Entwicklung (Alter 7 Jahre)
Dessens et al. (2000)	prospektiv	Betametason	einmalig	keine geringere kognitive Entwicklung (Alter 20-22 Jahre)
Davis et al. (2004)	prospektiv	Betametason	zweimalig	fehlender Kortisolanstieg b. Fersenblutentnahme (Alter 4-5 Tage)
Davis et al. (2006)	prospektiv	Betametason	zweimalig	fehlender Kortisolanstieg in Reaktion auf Fersenblutentnahme (Alter 1 Woche u. 6 Wochen)

3 Zusammenfassung und Ableitung der Fragestellung

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse im Überblick, dass pränatale Stressbelastung mit Entwicklungs- und Regulationsproblemen auf kognitiver, emotionaler und Verhaltensebene einhergeht. Die Studienlage der Humanstudien zeigt insgesamt ein Bild, das Grund zur Annahme liefert, dass beim Menschen ähnliche epigenetische Programmierungsprozesse durch pränatalen Stress ablaufen könnten, wie im Tiermodell und dass die beobachteten kognitiven, emotionalen und behavioralen Veränderungen mit einer veränderten Funktion der HHNR-Achse beim Nachkömmling in Zusammenhang stehen. Obwohl kritisch anzumerken ist, dass viele der Humanstudien Mehrfachoperationalisierungen von sowohl mütterlichem Stress, als auch auf Seiten der abhängigen Variablen beim Kind vorgenommen haben, und somit die Gefahr einer Inflation des Alpha-Fehlers mit falsch-positiven Befunden besteht, wird angenommen, dass die aktuelle Studienlage insgesamt einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und HHNR-Achsen-Funktion, Entwicklung sowie Verhalten des Kindes widerspiegelt (Matthews & Phillips, 2012). Mehrfacherhebungen pränatalen Stressses im Verlauf der Schwangerschaft sind aufgrund des aktuellen Forschungsstandes notwendig, um in einer explorativen Herangehensweise zunächst genauer zu verstehen, ob es beispielsweise spezifische kritische Phasen gibt, in denen sich eine pränatale Stressbelastung besonders stark auf die Entwicklung des Fötus auswirkt (Davis et al., 2011). Geht man davon aus, dass pränataler Stress sich auf Entwicklung und Verhalten des Kindes auswirkt und dass dies u.a. über eine fötale Programmierung der HHNR-Achsen-Funktion durch mütterliches Kortisol vermittelt wird, so sollten sich ebenfalls Zusammenhänge zwischen pränatalem mütterlichem Stress und der kindlichen Kortisolausschüttung sowie zwischen pränatalem mütterlichem Kortisol und kindlichem Verhalten und Entwicklung zeigen. Abbildung 13 veranschaulicht ein allgemeines Modell fötaler Programmierung durch Stress und Glukokortikoide.

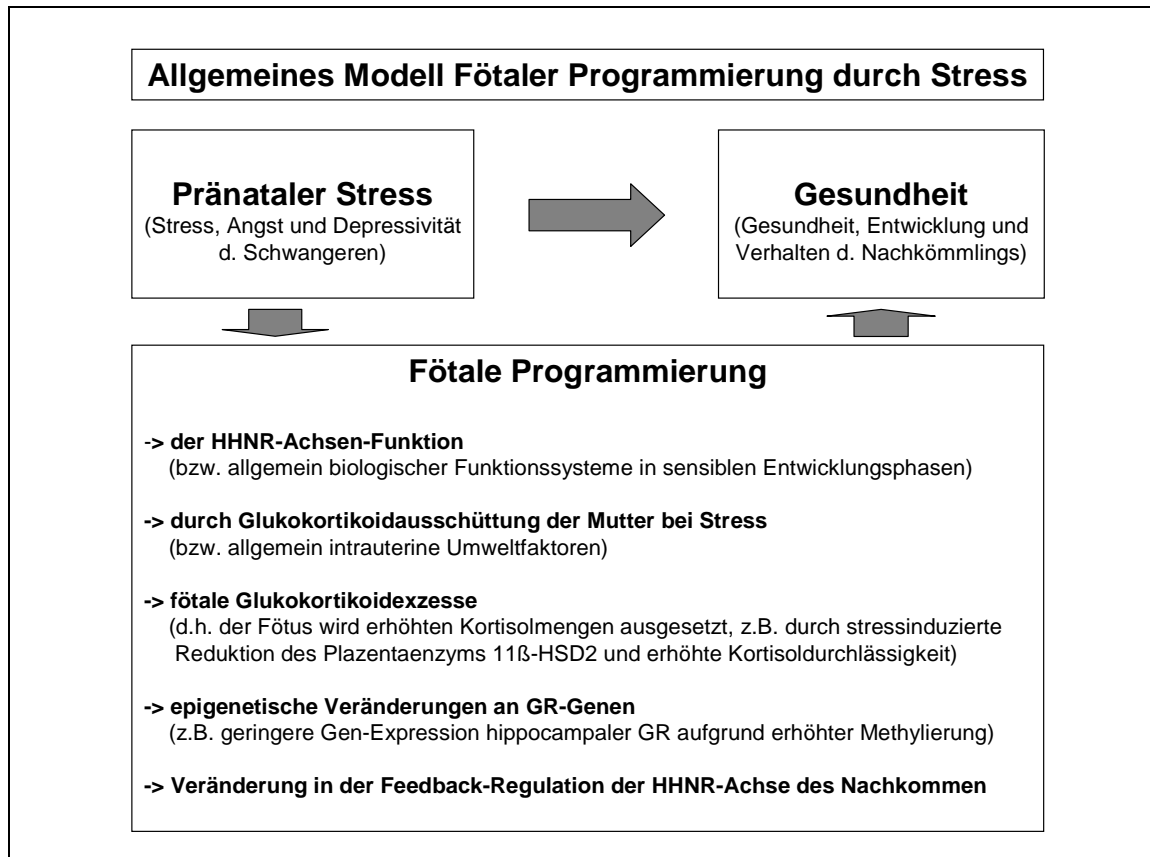


Abb. 13: Allgemeines Modell Fötaler Programmierung durch Stress

Das Modell zeigt den in der vorliegenden Studie angenommenen Wirkmechanismus: Pränataler Stress wirkt sich über fötale Programmierungsprozesse der HHNR-Achse durch intrauterines Kortisol und epigenetische Veränderungen auf die spätere Gesundheit des Kindes aus.

Die bisherigen prospektiven Humanstudien zeigen, dass erhöhter pränataler Stress mit Auffälligkeiten in Verhalten und Entwicklung einhergeht (Brouwers et al., 2001; Davis, Snidman et al., 2004; Gutteling, de Weerth, Willemsen-Swinkels et al., 2005; Gutteling et al., 2006; Huizink et al., 2002; Huizink et al., 2003; Laplante et al., 2004; O'Connor et al., 2002; O'Connor et al., 2003; Van den Bergh & Marcoen, 2004; Van den Bergh et al., 2005; Van den Bergh et al., 2008). Zur Vermittlung über die HHNR-Achse konnte bislang in einigen wenigen Studien gezeigt werden, dass pränataler Stress mit einer veränderten Kortisolausschüttung beim Kind einhergeht (Entringer et al., 2009; Field et al., 2004; Gutteling et al., 2004; Gutteling, de Weerth & Buitelaar, 2005; O'Connor et al., 2005; Oberlander et al., 2008; Van den Bergh et al., 2008; Yehuda et al., 2005). Ferner konnte zur Vermittlung über die HHNR-Achse bislang in drei Studien gezeigt werden, dass

eine erhöhte pränatale Kortisolausschüttung der Mutter mit Auffälligkeiten in Entwicklung und Verhalten des Kindes einhergeht (Davis et al., 2007; Field et al., 2004; Huizink et al., 2003)

Bislang haben lediglich vier Studien zur pränatalen Stressbelastung den Einfluss von mütterlichem pränatalem Kortisol auf die Kortisolausschüttung beim Kind untersucht und damit sowohl bei Mutter, als auch beim Kind ein physiologisches Maß zur Erfassung der HHNR-Achsen-Funktion einbezogen. (Davis et al., 2011; Field et al., 2004; Gutteling et al., 2004; Gutteling, de Weerth & Buitelaar, 2005). Field et al. (2004) zeigten, dass erhöhte Morgenkortisolwerte (im Urin) sowie erhöhte Depressivität der Mutter während des zweiten Trimenons mit erhöhten Morgenkortisolwerten im Urin des Neugeborenen 24 Stunden nach der Geburt, sowie niedrigeren Werten in der Brazelton NBAS einhergehen. Des Weiteren zeigten Davis et al. (2011) in einer aktuellen Studie, dass erhöhte Kortisolwerte der Mutter während des späten zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon mit einer stärkeren Kortisolreaktion (im Speichel) auf einen Fersenstich 24 Stunden nach der Geburt einhergehen. Die mütterlichen Kortisolwerte wurden hier zu fünf Messzeitpunkten während der Schwangerschaft (15./19./25./31./36. SSW) anhand nachmittags entnommenen Blutplasmas bestimmt. Zur Erfassung der Kortisolreaktion des Kindes wurde vor dem Fersenstich eine Speichelkortisolprobe zur Baselinemessung erhoben, sowie zwei Messungen im Anschluss nach 20 und 40 Minuten. Zwei weitere Untersuchungen von Gutteling et al. (2004, 2005) konnten an einer Stichprobe zeigen, dass erhöhte Morgenkortisolwerte (im Speichel) sowie schwangerschaftsspezifische Ängste mit einer stärkeren Kortisolreaktion auf eine Impfung im Alter von 4-6 Jahren, sowie auf den ersten Schultag im Alter von 5-6 Jahren einhergehen. Zur Erfassung der mütterlichen Kortisolwerte wurden zu drei Messzeitpunkten während der Schwangerschaft jeweils zwischen 8 und 20 Uhr alle zwei Stunden Speichelproben entnommen, um ein Tagesprofil der Kortisolausschüttung zu erstellen. In der Studie zur Reaktion auf physiologischen Stress wurden die Kortisolwerte der Kinder anhand einer Baselinemessung vor der Impfung, sowie 15, 20, 25 und 30 Minuten danach im Speichel erhoben (Gutteling et al., 2004). In der Studie zur Kortisolreaktion auf psycho-sozialen Stress wurden den Kindern am ersten Schultag vier Speichelproben entnommen (nach dem Auf-

stehen, vor dem Mittagessen, nach Schulende und vor dem Schlafengehen). Zum Vergleich wurde eine Woche später ebenfalls ein Tagesprofil am selben Wochentag sowie an einem Tag am Wochenende erhoben (Gutteling, de Weerth & Buite-laar, 2005).

Meiner Kenntnis nach ist die vorliegende Studie zum aktuellen Zeitpunkt die erste Untersuchung, welche die Auswirkungen von pränatalem Stress auf Entwicklung, Verhalten und HHNR-Achsen-Funktion des Kindes im Alter von fünf Monaten untersucht und sowohl bei der Mutter als auch beim Kind Kortisol als physiologisches Stressmaß einschließt.

In der vorliegenden Studie wird angenommen, dass bei der pränatalen Stressbelastung der Mutter sowohl objektive Stressoren, als auch Stresscopingstrategien, subjektives Stresserleben und Stressreaktionen, einschließlich einer physiologischen Reaktion mit Kortisolausschüttung, eine Rolle spielen. Postnatal wird angenommen, dass sich auf Seiten des Kindes Auswirkungen auf die kognitive und motorische Entwicklung, das Verhalten und das Temperament sowie die HHNR-Achsen-Funktion zeigen. Darüber hinaus wird angenommen, dass postnatale Faktoren wie die mütterliche Feinfühligkeit und die Bindungsqualität ebenfalls einen Einfluss auf die HHNR-Achsen-Funktion, Entwicklung und Verhalten ausüben. Abbildung 14 fasst die angenommenen Wirkfaktoren und Zielvariablen in einem hypothetischen Wirkmodell zusammen.

Konkret wird angenommen, dass pränataler Stress im Sinne des Stressmodells von Lazarus auf verschiedenen Ebenen erfasst werden kann, wobei sich eine Stressreaktion aus den objektiven Anforderungen und den verfügbaren Copingstrategien ergibt. Entsprechend der Glukokortikoidhypothese wird angenommen, dass es nur dann zu einer fötalen Programmierung der HHNR-Achsenfunktion des Nachkömmlings kommt, wenn die mütterliche Stressreaktion mit einer Kortisolausschüttung einhergeht. Aufgrund der bisherigen Studienlage mit moderaten Interkorrelationen zwischen den verschiedenen Ebenen der Stressreaktion wird angenommen, dass dies nicht immer der Fall ist.

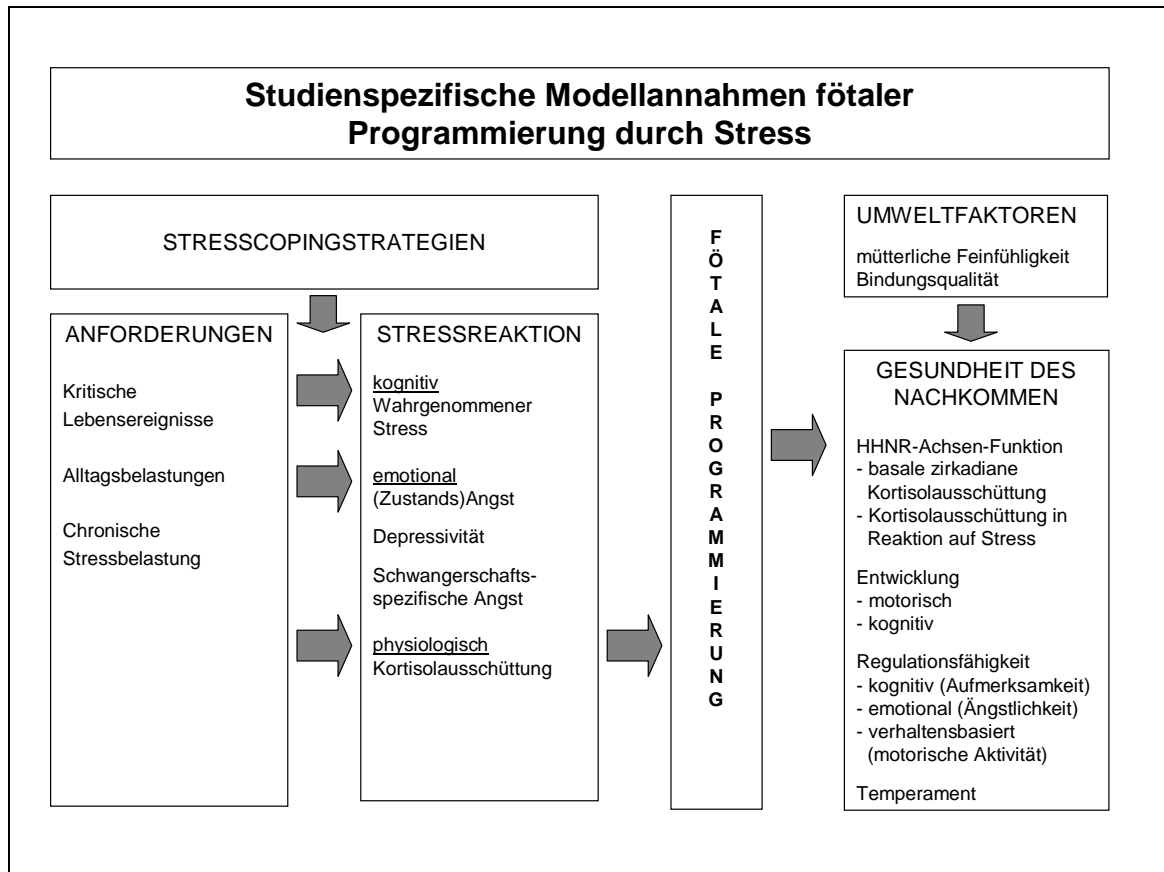


Abb. 14: Studienspezifisches hypothetisches Wirkmodell pränatalen Stresses

In Anlehnung an das Stressmodell von Lazarus wird angenommen, dass sich aus Anforderungen und verfügbaren Stresscopingstrategien eine Stressreaktion ausbildet, deren physiologische Komponente der Kortisolausschüttung in sensiblen Phasen der fötalen Entwicklung über epigenetische Programmierungsprozesse zu Veränderungen der HHNR-Achsen-Funktion, Entwicklung, Regulationsfähigkeit und des Temperaments des Nachkömmlings führt.

Es wird daher angenommen, dass insbesondere intensiver, lang anhaltender Stress zu einer Aktivierung der mütterlichen HHNR-Achse führt. Zudem wird angenommen, dass die fötale Programmierung der HHNR-Achsen-Funktion des Nachkömmlings insbesondere während sensibler Entwicklungsphasen stattfindet und die Wirkung des Stresseinflusses somit auch vom Zeitpunkt abhängig ist. Auf Seiten der Nachkommen wird postnatal eine Veränderung der HHNR-Achsen-Funktion angenommen. Da im fünften Lebensmonat bei den meisten Säuglingen die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung etabliert sein sollte, wird angenommen, dass sich ab diesem Zeitpunkt stressabhängige Veränderungen in der basalen Kortisolaktivität zeigen lassen. Ebenso wird angenommen, dass sich eine veränderte Kortisolausschüttung in Reaktion auf eine Stresssituation zeigt. Darü-

ber hinaus wird erwartet, dass sich entsprechend der bisherigen Studienlage Veränderungen in der motorischen und kognitiven Entwicklung, sowie dem Temperament des Säuglings zeigen. Aus dem aktuellen Forschungsstand leiten sich folgende **Fragestellungen** ab, die anhand dieser Studie untersucht werden sollen (Kernelemente der Fragestellung sind durch Fettschrift hervorgehoben):

Fragen zur berichteten Gesamtstressbelastung während der Schwangerschaft:

1. Zeigen die Säuglinge eine **geringere motorische und kognitive Entwicklung** in Abhängigkeit von einer **höheren berichteten Gesamtstressbelastung** während der Schwangerschaft?
2. Zeigen die Säuglinge ein **schwierigeres Temperament** in Abhängigkeit von einer höheren berichteten Gesamtstressbelastung während der Schwangerschaft?
3. Zeigen die Säuglinge eine **veränderte basale Kortisolausschüttung** in Abhängigkeit von einer höheren berichteten Gesamtstressbelastung während der Schwangerschaft?
4. Zeigen die Säuglinge eine **stärkere Kortisolausschüttung** in Reaktion auf einen Stressor in Abhängigkeit von einer höheren berichteten Gesamtstressbelastung während der Schwangerschaft?

Fragen zur mittleren basalen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft:

5. Zeigen die Säuglinge eine **geringere motorische und kognitive Entwicklung** in Abhängigkeit von einer pränatal insgesamt **höheren basalen Kortisolausschüttung**?
6. Zeigen die Säuglinge ein **schwierigeres Temperament** in Abhängigkeit von einer pränatal insgesamt höheren basalen Kortisolausschüttung?
7. Zeigen die Säuglinge eine **veränderte basale Kortisolausschüttung** in Abhängigkeit von einer pränatal insgesamt höheren basalen Kortisolausschüttung?

8. Zeigen die Säuglinge eine **stärkere Kortisolausschüttung** in Reaktion auf einen Stressor in Abhängigkeit von einer pränatal insgesamt höheren basalen Kortisolausschüttung?

Fragen zum Zeitpunkt der berichteten Stressbelastung:

9. Zeigt sich ein **negativer Zusammenhang** zwischen berichteter Stressbelastung und der **Entwicklung der Säuglinge** nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?
10. Zeigt sich ein **positiver Zusammenhang** zwischen berichteter Stressbelastung und einem **schwierigen Temperament** der Säuglinge nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?
11. Zeigt sich ein **Zusammenhang** zwischen berichteter Stressbelastung und der **basalen Kortisolausschüttung** der Säuglinge nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?
12. Zeigt sich ein **positiver Zusammenhang** zwischen berichteter Stressbelastung und der **Stärke der Kortisolausschüttung** der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?

Fragen zum Zeitpunkt der erhöhten basalen Kortisolausschüttung:

13. Zeigt sich ein **negativer Zusammenhang** zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der **Entwicklung** der Säuglinge nur, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?
14. Zeigt sich ein **positiver Zusammenhang** zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und einem **schwierigeren Temperament** der Säuglinge nur, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?
15. Zeigt sich ein veränderter **Zusammenhang** zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der **basalen Kortisolausschüttung** der

Säuglinge, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung der Mütter zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?

16. Zeigt sich ein **positiver Zusammenhang** zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der **Stärke der Kortisolausschüttung** der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor nur, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt?

Fragen zur Vorhersage durch pränatalen Stress:

17. Ermöglicht die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Schwangerschaft unter Einbezug der verschiedenen Stressaspekte eine **Vorhersage der Entwicklung** der Säuglinge?
18. Ermöglicht die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Schwangerschaft unter Einbezug der verschiedenen Stressaspekte eine **Vorhersage des Temperaments** des Säuglings?
19. Ermöglicht die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Schwangerschaft unter Einbezug der verschiedenen Stressaspekte eine **Vorhersage der basalen Kortisolausschüttung** der Säuglinge?
20. Ermöglicht die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Schwangerschaft unter Einbezug der verschiedenen Stressaspekte eine **Vorhersage der Stärke der Kortisolausschüttung** der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor?

Hinsichtlich dieser Fragestellungen werden aufgrund des aktuellen Forschungsstandes und der zugrunde gelegten Modellannahmen folgende **Hypothesen** abgeleitet, die anhand dieser Studie überprüft werden sollen. Abbildung 15 zeigt in einer zusammenfassenden Übersicht die Hypothesen der Untersuchung.

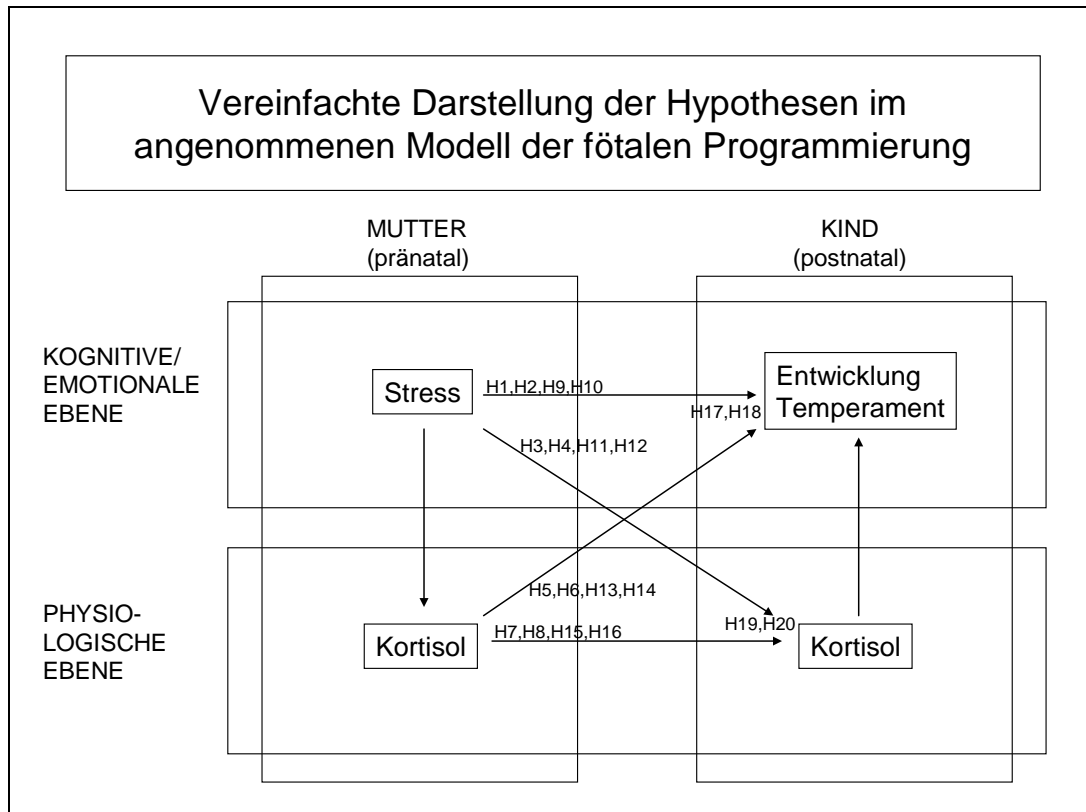


Abb. 15: Vereinfachte Darstellung der Hypothesen

Entsprechend dem angenommenen Modell der fötalen Programmierung zeigt sich Stress der Mutter nicht nur auf kognitiver und emotionaler, sondern auch auf physiologischer Ebene und lässt sich aufgrund fötaler Programmierungsprozesse mit physiologischer Aktivität, Entwicklung und Temperament des Kindes postnatal in Zusammenhang bringen. Pfeile stellen die angenommenen Zusammenhänge dar, H1-H20 repräsentieren die zugehörigen Hypothesen.

Hypothesen zur berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung:

Hypothese 1a:

Säuglinge mit hoher berichteter pränataler Gesamtstressbelastung zeigen im Vergleich zu Säuglingen mit niedriger berichteter pränataler Gesamtstressbelastung eine geringere motorische Entwicklung

Hypothese 1b:

Säuglinge mit hoher berichteter pränataler Gesamtstressbelastung zeigen im Vergleich zu Säuglingen mit niedriger berichteter pränataler Gesamtstressbelastung eine geringere kognitive Entwicklung

Hypothese 1c:

Zwischen berichteter pränataler Gesamtstressbelastung der Säuglinge und deren motorischer Entwicklung besteht ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 1d:

Zwischen berichteter pränataler Gesamtstressbelastung der Säuglinge und deren kognitiver Entwicklung besteht ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 2a:

Säuglinge mit hoher berichteter pränataler Gesamtstressbelastung zeigen im Vergleich zu Säuglingen mit niedriger berichteter pränataler Gesamtstressbelastung ein schwierigeres Temperament

Hypothese 2b:

Zwischen berichteter pränataler Gesamtstressbelastung der Säuglinge und dem Ausprägungsgrad eines schwierigen Temperaments besteht ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothese 3a:

Säuglinge mit hoher berichteter pränataler Gesamtstressbelastung unterscheiden sich von Säuglingen mit niedriger berichteter pränataler Gesamtstressbelastung hinsichtlich der basalen Kortisolausschüttung

Hypothese 3b:

Zwischen berichteter pränataler Gesamtstressbelastung der Säuglinge und deren basaler Kortisolausschüttung besteht ein linearer Zusammenhang

Hypothese 4a:

Säuglinge mit hoher berichteter pränataler Gesamtstressbelastung zeigen im Vergleich zu Säuglingen mit niedriger berichteter pränataler Gesamtstressbelastung eine stärkere Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor

Hypothese 4b:

Zwischen berichteter pränataler Gesamtstressbelastung der Säuglinge und der Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor besteht ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothesen zur basalen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft:

Hypothese 5a:

Zwischen mittlerer pränataler basaler Kortisolausschüttung der Mütter und motorischer Entwicklung der Säuglinge besteht ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 5b:

Zwischen mittlerer pränataler basaler Kortisolausschüttung der Mütter und kognitiver Entwicklung der Säuglinge besteht ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 6:

Zwischen mittlerer pränataler basaler Kortisolausschüttung der Mütter und dem Ausprägungsgrad eines schwierigen Temperaments des Säuglings besteht ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothese 7:

Zwischen mittlerer pränataler basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge besteht ein linearer Zusammenhang

Hypothese 8:

Zwischen mittlerer pränataler basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor besteht ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothesen zum Zeitpunkt der berichteten pränatalen Stressbelastung:

Hypothese 9a:

Zwischen berichteter Stressbelastung und der motorischen Entwicklung der Säuglinge zeigt sich nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 9b:

Zwischen berichteter Stressbelastung und der kognitiven Entwicklung der Säuglinge zeigt sich nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 10:

Zwischen berichteter Stressbelastung und einem schwierigen Temperament der Säuglinge zeigt sich nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothese 11:

Zwischen berichteter Stressbelastung und der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge zeigt sich nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein linearer Zusammenhang

Hypothese 12:

Zwischen berichteter Stressbelastung und der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor zeigt sich nur, wenn die Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothesen zum Zeitpunkt der pränatalen basalen Kortisolausschüttung:

Hypothese 13a:

Zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der motorischen Entwicklung der Säuglinge zeigt sich nur, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 13b:

Zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der kognitiven Entwicklung der Säuglinge zeigt sich nur, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein negativer linearer Zusammenhang

Hypothese 14:

Zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und einem schwierigen Temperament der Säuglinge zeigt sich nur, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothese 15:

Zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge zeigt sich ein linearer Zusammenhang, dessen Höhe in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der erhöhten basalen Kortisolausschüttung variiert

Hypothese 16:

Zwischen basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor zeigt sich nur, wenn die erhöhte basale Kortisolausschüttung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftritt, ein positiver linearer Zusammenhang

Hypothesen zur Vorhersage durch pränatalen Stress:

Hypothese 17:

Die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt ermöglicht eine Vorhersage der Entwicklung der Säuglinge

Hypothese 18:

Die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt ermöglicht eine Vorhersage des Temperaments der Säuglinge

Hypothese 19:

Die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt ermöglicht eine Vorhersage der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge

Hypothese 20:

Die pränatale Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt ermöglicht eine Vorhersage der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor

4 Empirische Untersuchung

4.1 Versuchsplanung und Operationalisierung der Variablen

In einer quasiexperimentellen prospektiven Längsschnittstudie mit Schwangeren und deren Säuglingen wurde der Zusammenhang von Stress der Mutter während der Schwangerschaft und der HHNR-Achsen-Funktion, der Entwicklung sowie dem Temperament des Säuglings fünf Monate nach der Geburt untersucht. Als unabhängige Variable (UV) wurde die Stressbelastung auf Seiten der Mutter erhoben. Als abhängige Variablen (AVs) wurden bei den fünf Monate alten Säuglingen die Basiskortisolaktivität, die Kortisolreaktion auf einen Stressor, die kognitive und motorische Entwicklung sowie das Temperament erfasst. Als Versuchsplan ergibt sich ein einfaktorielles Design mit dem Faktor Stress (UV) und den beiden Stufen hoch vs. niedrig.

4.1.1 Unabhängige Variable

Unabhängige Variable war der Faktor Stressbelastung der Mutter während der Schwangerschaft (UV). Die unabhängige Variable variierte somit pränatal auf Seiten der Mütter – im Unterschied zu den abhängigen Variablen, die postnatal auf Seiten der Säuglinge gemessen wurden. Bezug nehmend auf das zu Grunde gelegte Stressmodell nach Lazarus und Folkman (1984), sowie auf die bisherige Studienlage zu relevanten Stressaspekten bei der Untersuchung von pränatalem Stress, wurde die UV Stress umfassend operationalisiert. Zur Bildung eines zweistufigen Faktors Stress wurde anhand der verschiedenen Stressaspekte im Fragebogen eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5) .

Zur Erfassung des angenommenen Stressmodells in Anlehnung an Lazarus wurden folgende Stressaspekte anhand von Fragebögen erfasst: **Alltagsbelastungen**, sogenannte „daily hassles“ mit dem *AlltagsBelastungsFragebogen (ABF)* von Traue, Hrabal und Kosarz (2000); die **subjektiv wahrgenommene Stressbelastung** mit dem *Fragebogen zur wahrgenommenen Belastung*, der deutschen Übersetzung der Perceived Stress Scale (PSS) von Cohen, Kamarck und Mer-

melstein (1983); **schwangerschaftsspezifischer Stress** mit dem *Fragebogen zu schwangerschaftsspezifischen Erfahrungen*, der deutschen Übersetzung des Prenatal Distress Questionnaire (PDQ) von Yali und Lobel (1999); **chronischer Stress** mit dem *Trierer Inventar zu chronischem Stress (TICS)* von Schulz, Schlotz und Becker (2004); **Angst** und **Depressivität** als Stressfolgen mit dem *State-Trait-Angst-Inventar (STAI)* von Laux, Glanzmann, Schaffner und Spielberger (1981) und der deutschen Version des *Major Depression Inventory (MDI)* von Bech, Rasmussen, Olsen, Noerholm und Abildgaard (2001).

Der **physiologische Stressaspekt** wurde über Tagesprofile des Hormons Kortisol bei den Schwangeren erfasst. Das Tageskortisolprofil bestand aus insgesamt sieben Messzeiten. Vier Messungen erfolgten in der ersten Stunde direkt nach dem Erwachen (+0 Min., +30 Min., +45 Min., +60 Min.) und erfassten die Kortisol-Aufwach-Reaktion (CAR). Drei weitere Messungen erfolgten zu festen Tageszeiten (11h, 15h, 20h), um den Gesamttagesverlauf des Hormons zu erfassen. Das Kortisol wurde mittels Speichelprobenentnahme untersucht und im Hinblick auf die Gesamtkortisolausschüttung sowie die Morgenkortisolausschüttung hin untersucht (zu den verwendeten Kennwerten s. Abschnitt 4.3.2.2).

Zur Untersuchung der Bedeutung des **Zeitpunktes** der pränatalen Stressbelastung wurde diese in einem explorativen Ansatz jeweils im ersten, zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon (12.-14./ 22.-24./ 32.-34.SSW) erfasst.

4.1.2 Abhängige Variablen

Als abhängige Variablen wurden beim Säugling im Alter von fünf Monaten die Basiskortisolaktivität (AV_1), die Kortisolreaktion auf einen milden psycho-sozialen Stressor (AV_2), der Entwicklungsstand (AV_3) und das Temperament (AV_4) erfasst. Die AV_1 Basiskortisolaktivität beim Säugling wurde mittels Tageskortisolprofil des Säuglings erfasst. Das Tageskortisolprofil bestand – wie auch bei den Müttern in der Schwangerschaft – aus insgesamt sieben Messzeiten. Vier Messungen erfolgten in der ersten Stunde direkt nach dem ersten Erwachen am Morgen (+0 Min., +30 Min., +45 Min., +60 Min.) und erfassten die Kortisol-Aufwachreaktion (CAR). Drei weitere Messungen erfolgten zu festen Tageszeiten (11h, 15h, 20h), um den Gesamttagesverlauf des Hormons zu erfassen. Das Kortisol wurde mittels Spei-

chelprobenentnahme untersucht und im Hinblick auf das Tagesprofil, sowie die Morgenkortisolausschüttung analysiert.

Die AV₂ Stressreaktion des Säuglings auf einen milden psycho-sozialen Stressor wurde anhand eines Kortisolreaktionsprofils mit insgesamt 5 Messungen erfasst. Das Kortisolreaktionsprofil bestand aus fünf Messungen nach Stressinduktion (+ 0 Min., +10 Min., +20 Min., +30 Min., +40 Min.). Untersucht wurde die Gesamtkortisolausschüttung in Reaktion auf den Stressor (zu den verwendeten Kennwerten s. Abschnitt 4.3.2.2). Die Stressinduktion beim Säugling erfolgte mittels **Still-Face-Paradigma**. Aus der Literatur ist bekannt, dass dieses Paradigma als milder sozialer Stressor bei Säuglingen zwischen drei und sechs Monaten zuverlässig eine Stressreaktion mit einhergehender Kortisolausschüttung hervorruft (Haley & Stansbury, 2003; Lewis & Ramsay, 2005). Eine ausführliche Beschreibung des Still-Face-Paradigmas findet sich in Abschnitt 4.3.1.

Die AV₃ Entwicklungsstand wurde mittels einer standardisierten Entwicklungstestbatterie erfasst. Die bisherige Studienlage zeigt, dass Stress in der Schwangerschaft mit niedrigeren Werten in der Entwicklungstestbatterie Bayley Scales II, sowohl auf der kognitiven, als auch auf der motorischen Skala in Zusammenhang steht. In der hier vorliegenden Studie wurde die neueste Version dieser Testbatterie, die *Bayley Scales of Infant and Toddler Development III* von Nancy Bayley (2006) verwendet.

Die AV₄ Temperament wurde mittels *Infant Behavior Questionnaire (IBQ)* von Pauli-Potts (1999) erfasst. Dieser Fragebogen erfasst Verhaltensaspekte wie Irritierbarkeit und Beruhigbarkeit des Säuglings in Form von Fremdbeurteilung durch die Mutter bzw. wichtigste Bezugsperson.

4.1.3 Störvariablen und Maßnahmen der Kontrolle

Eine Vielzahl von Variablen, wie beispielsweise Alter, sozioökonomischer Status oder körperliche Erkrankungen der Mutter wirken sich möglicherweise auf die Entwicklung des Fötus im Mutterleib sowie auf spätere Entwicklung und Verhalten des Säuglings aus. Es war daher von besonderer Bedeutung mögliche Einflussfaktoren möglichst umfassend zu erheben, um diese bei der statistischen Auswertung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse berücksichtigen zu können

bzw. diese vorab – sofern überhaupt möglich - auszuschließen. Zur Übersichtlichkeit wurden die möglichen Störvariablen nach Prä-, Peri- und Postnatalphase gegliedert. Zu den Maßnahmen der Kontrolle erfolgte bei einigen Variablen (z.B. Tagesprofilerstellung mit Kortisol) lediglich ein kurzer Hinweis, auf welche Art die Variable kontrolliert wurde. Eine ausführliche Beschreibung (z.B. der Protokolle) findet sich weiter unten im jeweiligen Abschnitt der Materialbeschreibung.

Pränatale Störfaktoren:

a) Faktoren, die Person der Mutter betreffend:

Das **Alter** der Schwangeren spielt im Hinblick auf die Schwangerschaft eine wichtige Rolle, da mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit für Schwangerschaftskomplikationen zunimmt. Bei einem Alter unter 18 oder über 35 Jahren spricht man allein aufgrund des Alters von einer Risikoschwangerschaft. Da es bei der vorliegenden Untersuchung im Kern um eine Aussage über gesunde Schwangere gehen sollte, wurde die Teilnahme auf eine feste Altersspanne begrenzt. Da in Deutschland mittlerweile jede vierte Frau ihr erstes Kind jenseits des 35. Lebensjahres bekommt, wurde das Alter der Probandinnen erfasst und als Einschlusskriterium für die Studie ein Alter zwischen 17 und 42 Jahren zum jeweils errechneten Zeitpunkt der Geburt gewählt.

Der **sozio-ökonomische Status** beider Elternteile hat mit großer Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die Stressbelastung der Schwangeren. Er wird üblicherweise erfasst über Bildungsgrad, Einkommen und Berufstätigkeit, ist Ausdruck der sozialen Position in einer Gesellschaft und spiegelt gewissermaßen die (u.a. finanziellen) Ressourcen wieder, die eine Person oder Familie zum Umgang mit Stressoren zur Verfügung hat. Adler und Snibbe (2002) beschreiben diesen Zusammenhang folgendermaßen: je niedriger der sozio-ökonomische Status, desto höher werden die Anforderungen aus der Umwelt bei gleichzeitig weniger werdenden Ressourcen, um mit diesen zurecht zu kommen. Der sozio-ökonomische Status wurde erfasst über Berufsabschluss der Schwangeren, aktuelle Berufstätigkeit der Schwangeren und das monatliche Netto-Haushaltseinkommen.

Psychische oder körperliche **Erkrankungen** der Mutter, wie beispielsweise eine Depression, eine Angsterkrankung oder Bluthochdruck, haben möglicherweise

se einen Einfluss auf die Entwicklung des Fötus. Um sicher zu stellen, dass Erkrankungen der Mutter keine Erklärung für einen möglichen Zusammenhang zwischen Stress in der Schwangerschaft und postnatalem „Ergebnis“ lieferten, wurde diese Variable bereits im Telefoninterview beim ersten Kontakt erfragt und dokumentiert. Erfasst wurde, ob eine körperliche oder psychische Erkrankung akut oder chronisch vorlag, sowie ob in der Vergangenheit bereits einmal psychische Erkrankungen aufgetreten waren. Lag eine psychische Erkrankung vor, so führte diese zum Ausschluss von der Studienteilnahme.

Im Zusammenhang mit möglichen Erkrankungen wurde ebenfalls erfasst, ob während der Schwangerschaft kurzfristig oder regelmäßig **Medikamente** eingenommen wurden und wenn ja, um welches Medikament es sich handelte. Es ist anzunehmen, dass Medikamente einen direkten (über Passage der Blut-Hirnschranke) oder indirekten (z.B. über Blutdruckänderungen) Einfluss auf die fötale Entwicklung nehmen können. Je nach Art kann sich die Einnahme von Medikamenten unterschiedlich auf die Kortisolausschüttung auswirken. So konnten Hibell, Granger, Kivlighan und Blair (2006) in einer Studie zeigen, dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure bei Frauen mit einem erhöhten Basiskortisolspiegel einhergeht. Die Einnahme von Opioid-Antagonisten war hingegen mit niedrigeren Basiskortisolspiegeln assoziiert. Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten wurde dokumentiert, die Einnahme von Psychopharmaka war Ausschlusskriterium zu Beginn der Studie.

Ein gut erforschter Einflussfaktor auf die fötale Entwicklung, der in der vorliegenden Studie ebenfalls ausgeschlossen wurde, ist **Substanzmittelkonsum** während der Schwangerschaft. Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Alkohol- oder Nikotinkonsum während der Schwangerschaft und negativen Folgen für die fötale Entwicklung. Die schwerwiegendste Schädigung durch Alkohol, das fötale Alkoholsyndrom umfasst neben körperlichen Auffälligkeiten im Gesicht auch Entwicklungsverzögerungen im Größenwachstum und kognitive Störungen (Greenbaum, Nulman, Rovet & Koren, 2002). Nikotinkonsum in der Schwangerschaft ist mit ebenso gravierenden Folgen wie einem niedrigen Geburtsgewicht, einer erhöhten Gefahr, an plötzlichem Kindstod zu sterben sowie Hyperaktivität und Lernschwierigkeiten im Schulalter assoziiert (Linnet et al., 2003;

Mitchell & Milerad, 2006). Ähnlich negative Einflüsse, wie verringertes Geburtsgewicht, vermehrte Fehlgeburten und spätere Entwicklungsverzögerungen werden auch für andere Substanzen, wie Cannabis, Kokain, Amphetamine und Heroin, angenommen (Fried, 2002; Ornoy, 2002). Zudem zeigte sich der Konsum von Substanzen wie Cannabis, als ungünstiger Einflussfaktor auf die Kortisolausschüttung. So konnten D'Souza und Kollegen (2004) zeigen, dass nach Gabe von Cannabinoiden erhöhte Kortisolwerte im Blutserum zu finden sind. Bestehender Substanzmittelmissbrauch oder -abhängigkeit wurde daher vorab erfragt und als Ausschlusskriterium festgelegt. Das Konsumverhalten hinsichtlich Alkohol, Nikotin und weiterer Substanzen wie Cannabis, Amphetamine, Kokain, Heroin oder sonstiger Substanzen wurde für den Zeitraum vor und während der Schwangerschaft genau erfasst, um Substanzmittelkonsum als Alternativerklärung ausschließen zu können.

Auch der **Ernährungszustand** während der Schwangerschaft hat einen Einfluss auf die Entwicklung des Fötus und wird mit der späteren Gesundheitsentwicklung in Verbindung gebracht (Budge, Stephenson & Symonds, 2007). So ist bekannt, dass Nährstoffmangel oder Unterernährung, aber auch ein zu hohes Gewicht der Schwangeren und Schwangerschaftsdiabetes mit einem erhöhten Risiko einhergehen, im späteren Leben an Adipositas oder Diabetes sowie koronaren Herzerkrankungen zu erkranken. Aus diesem Grund wurde wiederholt der **Body Mass Index (BMI)** als Maß für das Gewicht der Schwangeren erfasst.

b) Faktoren, die Schwangerschaft betreffend:

Möglicherweise hat die Anzahl der **bisherigen Schwangerschaften** ebenfalls einen Einfluss darauf, wie stressvoll und ängstlich die Zeit der Schwangerschaft erlebt wird. Die Anzahl der vorherigen Schwangerschaften der Teilnehmerinnen wurde daher erfasst, um sie als möglichen Faktor bei der Auswertung berücksichtigen zu können.

Risikoschwangerschaften sollten, wie bereits unter der Variable Alter erwähnt, ausgeschlossen sein, da mögliche postnatale Auffälligkeiten möglichst nicht auf andere Faktoren zurückführbar sein sollten. Ausgeschlossen wurden Schwangere daher, wenn Zwillingsschwangerschaften oder ein (Gestations-)Dia-

betes vorlagen. Ebenso, wenn Komplikationen aus vorherigen Schwangerschaften bekannt waren oder vom jeweiligen Gynäkologen eine Einstufung als Risikoschwangerschaft vorgenommen worden war. Eine Ausnahme bildete, wie bereits erwähnt, die Variable Alter, wenn unabhängig davon keine weiteren Risiken vorlagen.

Für das psychische Befinden der Schwangeren spielt nicht zuletzt die Frage eine Rolle, ob es sich um eine erwünschte oder **ungewollte Schwangerschaft** handelte. Es ist anzunehmen, dass eine ungewollte Schwangerschaft mit einem erhöhten Stresserleben einhergeht. Zudem führt möglicherweise mangelnde Gesundheitsfürsorge der Schwangeren für sich selbst, sowie für das ungeborene Kind, zu einem ungünstigen postnatalen „Ergebnis“. Die Schwangeren wurden daher befragt, ob die Schwangerschaft gewollt war.

c) Störfaktoren bei der Datenerhebung:

Ein größeres Problem bei der Kortisolatenerhebung stellt die mangelnde Compliance der Studienteilnehmerinnen dar. Eine absolut standardisiertes Vorgehen ist bei der selbständigen Datenerhebung durch die Probanden zu Hause, wie dies bspw. für die Erfassung eines Kortisoltagessprofils notwendig ist, schwer zu erreichen. Eine Tagesprofilerhebung im Labor würde neben Schwierigkeiten in der Praktikabilität die externe Validität der Daten stark einschränken. Eine Erhebung unter Alltagsbedingungen führt hier zu einer Verbesserung, jedoch meist auf Kosten der internen Validität. In vielen Studien an Erwachsenen werden Compliance-Probleme bei der Speichelprobensammlung berichtet (Broderick, Arnold, Kudielka & Kirschbaum, 2004; Kudielka & Kirschbaum, 2003; Yehuda et al., 2003). Auch bei Studien mit Säuglingen wurden Complianceschwierigkeiten bei der Einhaltung von Messzeitpunkten berichtet (de Weerth et al., 2003). Zur Einhaltung der Studienprotokolle haben sich elektronische Erinnerungssysteme als hilfreich erwiesen, um die Compliance zu verbessern (Broderick et al., 2004).

Da **mangelnde Compliance** der Teilnehmerinnen bei der Datenerhebung zu Verfälschungen der Ergebnisse und damit zur Verringerung der internen Validität der Daten führen kann, wurden die Schwangeren besonders sorgfältig aufgeklärt, warum es wichtig ist, die Messzeitpunkte der Speichelproben möglichst exakt

einzuhalten. Des Weiteren wurden die Probandinnen darauf explizit hingewiesen, dass ihre Daten anonymisiert ausgewertet werden und eine ehrliche Beantwortung der Fragebögen von besonderer Relevanz ist. Für die Einhaltung der Messzeitpunkte der Kortisoltagesprofile wurde den Teilnehmerinnen empfohlen, die Erinnerungs- bzw. Weckfunktion ihres Mobiltelefons zu nutzen, um die jeweiligen Zeitpunkte möglichst genau einhalten zu können. Zusätzlich wurden die Probandinnen gebeten in einem Protokollbogen einzutragen, wann die Proben tatsächlich entnommen wurden und ob es am jeweiligen Tag irgendwelche besonderen Vorkommnisse gegeben hat.

Bei **mangelnden Sprachkenntnissen** der deutschen Sprache ist zu erwarten, dass die verwendeten Fragebögen nicht ausreichend verstanden werden können und aufgrund dessen eine Verfälschung der Ergebnisse entstehen kann. Interessierte Schwangere, die nicht über ausreichend gute Kenntnisse der deutschen Sprache verfügten, wurden daher ebenfalls von der Teilnahme vorab ausgeschlossen.

Perinatale Störfaktoren:

Nach der Geburt wurden die Mütter u.a. hinsichtlich des **Geschlechts** des Kindes befragt. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass Jungen empfindlicher für pränatalen Stress sind, als Mädchen (Huizink et al., 2004; Matthews, 2002; Weinstock, 2001). Auch zeigten sich generelle Unterschiede in der Kortisolantwort auf Stress im Zusammenhang mit dem Geschlecht. Erwachsene Männer reagierten in einigen Studien mit einer stärkeren Kortisolausschüttung im Vergleich zu Frauen (Kunz-Ebrecht et al., 2004; Paris et al., 2010; Wüst, Wolf et al., 2000).

Auch das **Geburtsgewicht** des Kindes wurde erfragt, da dieses als Folge von Stress während der Schwangerschaft reduziert sein kann (Wadhwa, Sandman, Porto, Dunkel-Schetter & Garite, 1993) und ein niedrigeres Geburtsgewicht wiederum als Prädiktor für die Entwicklung späterer psychischer Auffälligkeiten wie Depression und Angsterkrankungen gilt (Colman, Ploubidis, Wadsworth, Jones & Croudace, 2007). Das Gestationsalter bei Geburt bzw. **Frühgeburtlichkeit** wurde ebenfalls erhoben und wird ebenso als potentielle Folge von pränatalem Stress gesehen (Wadhwa et al., 1993). Frühgeburtlichkeit (Geburt vor der 35.

SSW) ist wiederum als Prädiktor für die spätere Entwicklung mit Entwicklungsverzögerungen im kognitiven und motorischen Bereich assoziiert. Um den Zeitpunkt der Geburt zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Untersuchung als Untersuchungszeitpunkt der jeweils errechnete Geburtstermin gewählt. Waren zu diesem Zeitpunkt Entwicklungsverzögerungen feststellbar, so konnten diese somit nicht allein durch den „Zeitvorsprung“ termingerecht geborener Kinder erklärt werden.

Hinsichtlich der Geburtsart und deren Folgen gibt es bis heute viele Spekulationen, welche Auswirkungen dies auf die weitere psychische Entwicklung eines Kindes haben kann. Anzunehmen ist in jedem Fall, dass eine unkomplizierte Geburt nicht nur für die Mutter, sondern auch für das Kind mit weniger Stress verbunden ist. Die Geburt als Stressor hat somit möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die Weiterentwicklung der Stress-Achse und die spätere Stress-Reagibilität, so dass in der vorliegenden Studie die **Geburtsart** (natürliche Geburt oder Kaiserschnitt) erfasst wurde, um diese in der Auswertung berücksichtigen zu können. Zusätzlich wurde als Beschreibung des allgemeinen Zustandes des Säuglings der unmittelbar nach der Geburt erfasste **Apgar-Index** erfragt. Dieser erfasst Herzfrequenz, Atemantrieb, Reflexe, Muskeltonus und Hautfarbe des Säuglings. Die Bewertung kann jeweils zwischen 0 und 2 Punkten liegen, so dass sich ein Gesamtwert zwischen 0 und 10 Punkten ergibt. Optimal sind Werte von 9-10, bei 5-8 Punkten gilt das Neugeborene als gefährdet und bei 0-4 als lebensgefährdet.

Postnatale Störfaktoren:

a) Störfaktoren, die Mutter betreffend:

Studien dieser Art bringen häufig unauflösliche Konfundierungsprobleme mit sich. Da die Mutter sowohl ihr eigenes psychisches Befinden in der Schwangerschaft (z.B. Depressivität) einschätzt, als auch später das Verhalten ihres Kindes, entsteht möglicherweise ein **Bias**, der für einen prä- und postnatalen Zusammenhang sorgt. So ist es beispielsweise denkbar, dass eine depressive Schwangere auch nach der Geburt mit größerer Wahrscheinlichkeit depressiv ist und sie in der Folge dessen ihr Kind als schwieriger im Temperament wahrnimmt. In der vorliegenden

Studie wurde dem dadurch Rechnung getragen, dass alle pränatal vorgegebenen Fragebögen der Mutter postnatal erneut vorgegeben wurden. Dies ermöglichte eine statistische Kontrolle der postnatalen Depressivität, Angst und Stressbelastung der Mutter und somit die Feststellung, ob ein eventueller Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und postnatalem „Outcome“ beim Säugling unabhängig davon Bestand hat.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass postnatal sowohl die mütterliche Feinfühligkeit, als auch der Bindungsstil des Kindes einen Einfluss auf die Kortisolausschüttung und das Verhalten des Kindes haben (Gunnar et al., 1996; Kaplan et al., 2008; Spangler & Schieche, 1998; Spangler et al., 1994). Darüber hinaus ist aus Tierstudien mit Kreuz-Pflege-Design bekannt, dass die postnatale Pflege durch das Muttertier die Effekte pränataler Stressoren verändern kann (Liu et al., 1997). Es ist daher von besonderer Bedeutung, die mütterliche Feinfühligkeit und den Bindungsstil des Kindes zu erheben und als Kontrollvariable berücksichtigen zu können. Die mütterliche **Feinfühligkeit** wird anhand der Videoaufzeichnungen des Still-Face-Paradigmas erfasst, indem die Mutter-Kind-Interaktion aus Phase 1 und 3 anhand der deutschen Version der Rating-Skalen zur Erfassung mütterlicher Feinfühligkeit nach Ainsworth (Grossmann, 1977) durch zwei unabhängige, hypothesenblinde Rater bewertet wird. Dies erfolgt in zwei auf diese Arbeit aufbauende Diplomarbeiten. Der **Bindungsstil** wurde in einer Follow-Up-Untersuchung im Alter von 14 Monaten anhand des Fremde-Situations-Tests von Ainsworth (1969) erfasst und wird (zusammen mit weiteren Variablen) ebenfalls in zwei auf diese Arbeit aufbauenden medizinischen Doktorarbeiten ausgewertet.

b) Störfaktoren bei der Datenerhebung:

Bei der Erhebung des Kortisoltagesprofil beim Säugling durch die Mutter war ebenfalls die **Zuverlässigkeit** der Mutter von besonderer Bedeutung. Damit die Messzeitpunkte möglichst exakt eingehalten wurden, ist die Mutter auch hier instruiert worden, die Weckfunktion ihres Handys als Erinnerung zu verwenden und die tatsächlichen Messzeiten zu protokollieren.

Der **Ort** der Probenentnahme stellt, wie bereits erwähnt, ebenfalls einen Einflussfaktor dar, der die Messergebnisse beeinflussen kann. Zur Verbesserung

der internen Validität der Daten bietet sich bei Fragestellungen, die sich auf akute Stressreaktionen nach Stressinduktion beziehen (statt Tagesprofile), eine Datenerhebung unter standardisierten Laborbedingungen an. Eine Reihe von Studien weist jedoch darauf hin, dass es schwierig sein kann, valide Prä-Stress-Baseline-Messungen unter Laborbedingungen zu erhalten. Die Baseline-Messung im Labor kann durch mehrere Faktoren verfälscht werden. Beispielsweise können bei Säuglingen Mahlzeiten und Schlaf vor Ankunft im Labor oder die Autofahrt zum Labor die Baseline-Messung verändern (de Weerth & van Geert, 2002; de Weerth et al., 2003). Bei Säuglingen im Alter zwischen fünf und neun Monaten zeigten sich in verschiedenen Studien niedrigere Kortisolwerte nach einem Mittagsschläfchen (de Weerth & van Geert, 2002; Larson et al., 1991). Laborstudien zur Erfassung der Kortisolreaktion auf einen akuten Stressor sollten daher, sofern möglich, ein unter Alltagsbedingungen erhobenes Tagesprofil beinhalten, mit dem Prä-Stress-Baseline-Messungen verglichen werden können (Gunnar & White, 2001; Larson et al., 1991) und Vorkommnisse des Erhebungstages gut dokumentieren.

Zur Kontrolle wurde daher an den Tagen der Datenerhebung jeweils über **Schlaf-** und **Nahrungsaufnahmezeiten**, **Medikamentengabe**, **Krankheit**, **Zahnen** (aufgrund eventueller Kontamination der Proben durch Blut) und sonstige Vorkommnisse Protokoll geführt.

Bei der Messung der Kortisolantwort im Zusammenhang mit dem Still-Face-Paradigma wurde die natürliche **zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung** bei der Datenerhebung dadurch möglichst konstant gehalten, dass alle Kinder zur selben Uhrzeit morgens um 10:00 Uhr zur Untersuchung einbestellt wurden.

4.2 Untersuchungsablauf

Ein erster telefonischer Kontakt wurde durch die Teilnehmerinnen hergestellt. Diese meldeten sich in unserer Ambulanz, nachdem sie von ihrem Gynäkologen über die Studie informiert wurden, dort einen Flyer ausliegen sahen oder in der Zeitung von der Studie erfahren hatten. Im Telefongespräch wurden Alter der Probandin, Schwangerschaftswoche und errechneter Geburtstermin erfasst, sowie die Ausschlusskriterien überprüft. Die Schwangeren wurden über den groben Studienab-

lauf informiert und bei weiterem Interesse sowie Passung hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zu einem Erstgespräch eingeladen.

In einem ersten persönlichen Gespräch (**T0**) wurden die Schwangeren ausführlich über die Studie informiert und bekamen bei Teilnahme alle notwendigen Fragebögen sowie Salivetten® zur Speichelprobenentnahme für die ersten drei Messzeitpunkte während der Schwangerschaft ausgehändigt. Die Teilnehmerinnen wurden zur Handhabung der Salivetten, Sorbetten und Fragebögen ausführlich instruiert. Gemeinsam mit den Teilnehmerinnen wurden die Termine für die drei Messzeitpunkte während der Schwangerschaft sowie die Termine danach festgelegt und in ein Merkblatt eingetragen. Die Teilnehmerinnen wurden entsprechend der Deklaration von Helsinki über die Studie aufgeklärt, erhielten eine schriftliche Information über die Ziele und den Ablauf der Studie, willigten in einer Einverständniserklärung schriftlich in die Teilnahme ein und unterzeichneten eine Erklärung zum Datenschutz (Anhang 1).

In der 12.-14. Schwangerschaftswoche (**T1**) wurden die Teilnehmerinnen erstmals endokrinologisch und testpsychologisch untersucht. Für diese Untersuchung erhielten sie Fragebögen und jeweils 7 Salivetten zur Kortisoltagessprofilmessung. Die Schwangeren führten die Untersuchung an einem zuvor vereinbarten gewöhnlichen Wochentag innerhalb des Untersuchungszeitraums selbständig zu Hause durch. Hierzu entnahmen die Probandinnen zu den vorgegebenen Uhrzeiten (Erwachen +0 Min., +30 Min., +45 Min. und +60 Min., 11h, 15h und 20h) jeweils die entsprechend beschriftete Salivette und protokollierten den tatsächlichen Messzeitpunkt (Dauer pro Probenabgabe ca. 30 Sek., insgesamt ca. 3,5 Min.). Am selben Tag füllten sie die vorgegebenen Fragebögen aus (Dauer ca. 1h). Die Speichelproben wurden über Nacht im Kühlschrank gekühlt und am nächsten Tag gemeinsam mit den Fragebögen in einem zuvor frankierten Rückumschlag per Post an unsere Ambulanz zurückgeschickt und dort bis zur Auswertung eingefroren.

In der 22.-24. SSW (**T2**) und der 32.-34. SSW (**T3**) wurde die gleiche Untersuchung wiederholt. Nach der Geburt wurden die Teilnehmerinnen angerufen und telefonisch Informationen zu Gestationsalter bei Geburt, Geschlecht, Geburtsart

und Geburtskomplikationen eingeholt. Des Weiteren erhielten die Teilnehmerinnen eine Glückwunschkarte zur Geburt.

Zum vierten Messzeitpunkt (**T4**) erhoben die Mütter bei ihren fünf Monate alten Säuglingen selbständig zu Hause Speichelproben (insgesamt ca. 3,5 Min.) und füllten am selben Tag Fragebögen (ca. 1h) aus. Für die Kortisolbestimmung bei den Säuglingen verwendeten die Mütter Sorbetten®. Wie zuvor bei den Schwangeren wurde bei den Säuglingen ein Tagesprofil erstellt. Hierzu entnahm die Mutter bei ihrem Kind Speichelproben direkt nach dem morgentlichen Erwachen, 30, 45 und 60 Minuten später, sowie um 11h, 15h und 20h. Parallel wurden die tatsächlichen Uhrzeiten der Probenentnahme von der Mutter dokumentiert, sowie ein Protokoll ausgefüllt, das Schlaf- und Fütterzeiten, sowie eventuelle Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Zahnen oder sonstige besondere Vorkommnisse erfasste.

Zum letzten Termin (**T5**) wurden die Säuglinge ebenfalls im Alter von fünf Monaten (wenige Tage nach der Tagesprofilerhebung) in unserer Ambulanz entwicklungspsychologisch mit Hilfe der Bayley Scales, sowie hinsichtlich der Stressreaktion mit Hilfe des Still-Face-Paradigmas von Tronick untersucht. Während dieser Untersuchung wurde zu fünf Zeitpunkten Speichel zur späteren Kortisolanalyse entnommen. Eine erste Messung wurde als Baseline unmittelbar nach Durchführung des Still-Face-Paradigmas entnommen (0 Min.), sowie 10 Min., 20 Min., 30 Min. und 40 Min. später. Die Speichelproben wurden mit Hilfe von Sorbetten erfasst. Die Untersuchung dauerte insgesamt ca. 2 Stunden. Nach dem letzten Termin erhielten die Teilnehmerinnen eine finanzielle Aufwandsentschädigung, sowie kleine Sachgeschenke (Babycremes, Elternzeitschriften). In Tabelle 10 findet sich der Untersuchungsablauf nochmals in einer vereinfachenden Übersicht, die verwendeten Fragebögen werden im Abschnitt 3.4 ausführlich beschrieben.

Tab. 10: Schematischer Ablauf der Untersuchung einer Probandin

T0	Kennenlerngespräch Aufklärung, Einverständnis, Aushändigung der Materialien
T1 (12.-14. SSW)	Fragebögen (MDI, STAI, TICS, ABF, PDQ, PSS) Speichelkortisol-Tagesprofil der Schwangeren
T2 (22.-24. SSW)	Fragebögen (MDI, STAI, TICS, ABF, PDQ, PSS) Speichelkortisol-Tagesprofil der Schwangeren
T3 (32.-34. SSW)	Fragebögen (MDI, STAI, TICS, ABF, PDQ, PSS) Speichelkortisol-Tagesprofil der Schwangeren
T4 (5. Lebensmonat)	Fragebögen (MDI, STAI, TICS, ABF, PSS, IBQ) Speichelkortisol-Tagesprofil des Säuglings
T5 (5. Lebensmonat)	Entwicklungstest (Bayley Scales III) Speichelkortisol-Stressreaktionsprofil des Säuglings (Still Face Paradigma)

Abkürzungen: T = Termin; Abkürzungen der Fragebögen siehe Kapitel 4.1.1 und 4.1.2.

4.3 Untersuchungsmethoden

4.3.1 Still-Face-Paradigma

Das Still-Face-Paradigma ist ein Verfahren, das bei Säuglingen im Alter zwischen 3 und 6 Monaten zuverlässig eine Stressreaktion auslöst, die auch von einer Kortisolreaktion begleitet wird (Haley & Stansbury, 2003; Lewis & Ramsay, 2005). Das Paradigma wurde von Tronick und Mitarbeitern ursprünglich zur Simulation mütterlicher Depression und der Erforschung ihrer Auswirkungen auf die Mutter-Kind-Interaktion entwickelt (Tronick et al., 1978). Es wurde in verschiedenen Studien in zahlreichen Variationen, insbesondere im Hinblick auf den zeitlichen Ablauf, verwendet. Ihnen gemeinsam ist der Ablauf in (mindestens) drei Phasen: 1. „Face-to-Face/Play“, 2. „Still-Face“, 3. „Reunion/Play“. In der 2. Phase reagiert die Mutter für eine kurze Zeit weder verbal noch in Mimik und Gestik auf das Kind („Still-Face“). In der vorliegenden Studie wurde eine Variation des Still-Face-Paradigmas verwendet, in der die einzelnen Untersuchungsbedingungen jeweils 120 Sekunden dauerten. Dies ist eine sehr häufig replizierte Variation des Still-

Face-Paradigmas (Adamson & Frick, 2003). Diese Variante bestand, wie das klassische Paradigma, aus den drei oben genannten Phasen. Vorab wurden die Mütter und ihr Kind platziert und instruiert. Tabelle 11 zeigt den hier verwendeten Ablauf des Still-Face-Paradigmas im Überblick.

Vorbereitung und Platzierung:

Zur Vorbereitung des Still-Face wurde gemeinsam mit der Mutter darauf geachtet, dass sie und ihr Kind bequem saßen, das Kind das Gesicht der Mutter gut sehen konnte und beide Gesichter gut von der Kamera erfasst wurden. Der Säugling saß in einer Babyschale auf dem Tisch, so dass das Kind gut das Gesicht der gegenüber sitzenden Mutter sehen konnte. Die Mutter platzierte sich auf einen Stuhl am Tisch direkt vor ihrem Kind. Sie saß so auf dem Stuhl, dass sie mit ihrem Kind auf Augenhöhe war und ihr Gesicht ca. 50 cm vom Gesicht ihres Kindes entfernt war. Die gesamte Still-Face-Interaktion wurde von zwei Digitalkameras gleichzeitig aufgenommen, eine auf das Gesicht der Mutter und eine auf das Gesicht des Säuglings gerichtet. Die Untersuchungsleiterin saß außerhalb des Blickfeldes von Mutter und Kind im Untersuchungsraum. Abbildung 16 zeigt die Positionierung von Mutter und Kind, sowie die Position der Kameras.

Instruktion und Ablauf:

Die Mütter wurden instruiert, während der gesamten Durchführung des Still-Face Paradigmas ihre Kinder nicht zu berühren. In der 1. Phase sollten sie sich 120 Sekunden lang mit ihrem Kind (ohne Spielzeug) beschäftigen, so wie sie es normalerweise im Alltag machen.

Tab. 11: Ablauf des Still-Face-Paradigmas

Ablauf des Still-Face-Paradigmas		
	Platzierung, Instruktion, Speichelmessung	
1. Phase	„ Face-to-Face/Play “: Beschäftigung mit dem Kind (ohne Spielzeug)	120 Sek.
2. Phase	„ Still-Face “: keine (non-)verbale Reaktion der Mutter (neutrale Mimik)	120 Sek.
3. Phase	„ Reunion/Play “: Beschäftigung mit dem Kind (ohne Spielzeug)	120 Sek.
	Speichelmessung	

In der 2. Phase sollten die Mütter 120 Sekunden lang weder verbal, noch in Mimik oder Gestik auf ihr Kind reagieren. Sie wurden instruiert, Blickkontakt zu halten und einen möglichst „neutralen“ Gesichtsausdruck (nicht freundlich, nicht böse, nicht traurig,...) zu machen. Um der Mutter das Nicht-Reagieren zu erleichtern, sollte diese leise für sich im Kopf von 200 an abwärts die Zahl 7 subtrahieren. Zudem sollte die Mutter zu Beginn der Still-Face-Phase kurz zur Seite blicken, um die Gesichtszüge zu „neutralisieren“ und dann wieder zum Kind blicken. Ab- und Hinwendung, sowie der neutrale Gesichtsausdruck, wurden zur Veranschaulichung von der Untersuchungsleiterin während der Instruktion demonstriert. In der 3. Phase sollten die Mütter sich wieder – wie zuvor in der 1. Phase – mit ihrem Kind beschäftigen. Das Ende einer Phase wurde vom Untersuchungsleiter mitgeteilt („Es geht weiter“). Die Mütter wurden zudem informiert, dass das Nicht-Reagieren ungewohnt sein könnte und sie die Still-Face-Phase ggf. vorzeitig beenden und direkt zur 3. Phase übergehen dürften, falls sie sich damit unwohl fühlten. Der genaue standardisierte Wortlaut der Instruktion findet sich in Anhang 2. Nach Durchführung der drei Phasen durfte die Mutter wieder nach ihren Wünschen mit ihrem Kind interagieren. Nach Ende der 3. Phase, sowie im weiteren Verlauf sammelte die Mutter mit Hilfe der Sorbetten Speichel bei ihrem Säugling zur Erfassung der Kortisol-Baseline sowie der Kortisolreaktion auf die Stressinduktion.

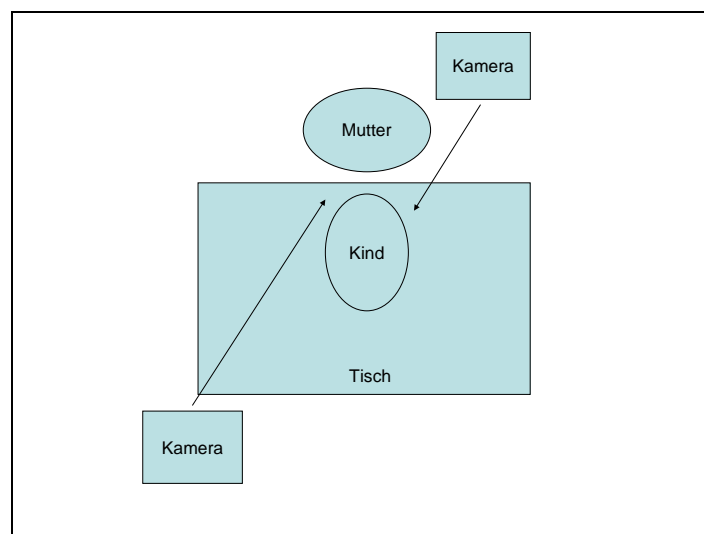


Abb. 16: Positionierung von Mutter, Kind und Kameras bei Stressinduktion

4.3.2 Speichelkortisolmessung

4.3.2.1 Messinstrumente und Ablauf

Zur Messung des Kortisols über den Speichel wurden bei den Müttern Salivetten® der Firma Sarstedt (Deutschland) und bei den Säuglingen Sorbetten® der Firma Salimetrics (Großbritannien) verwendet. Die Kortisolanalyse aus Speichel ermöglicht im Vergleich zur Blutuntersuchung eine ebenso zuverlässige, jedoch unkompliziertere und ohne ärztliche Hilfe durchzuführende, non-invasive Analyse des Hormons Kortisol. Sie umgeht somit auch das Problem der Stressinduktion durch die Probenentnahme mittels Kanüle bei einer Blutuntersuchung. Der im Speichel messbare Kortisolwert gibt die Menge des freien (nicht an Proteine gebundenen) Kortisols an und korreliert hoch mit der Menge an freiem Kortisol im Blutplasma (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Die Speichelsammlung bei Erwachsenen hat sich als relativ unkompliziert und gut praktikabel erwiesen (Strazdins et al., 2005). Die Speichelprobenentnahme bei Säuglingen hingegen ist mit besonderen Herausforderungen verbunden. Die Methode muss sicher und für die Eltern akzeptabel sein. Zudem ist auch sicher zu stellen, dass die Probenentnahme selbst nicht Stress induzierend wirkt und somit die interne Validität der Untersuchung gefährdet wird. Lange Zeit wurden in der Forschung an Säuglingen zur Speichelproben-sammlung baumwollbasierte Materialien (z.B. Baumwollschnüre) verwendet. Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass das Material Baumwolle die Ergebnisse stark verfälschen kann. Bestandteile der Baumwolle können mit den Stoffen, die in den Assays zur Speichelprobenauswertung verwendet werden, interagieren und somit die Ergebnisse sowohl in ihrer Richtung, als auch in ihrer Größe verfälschen (Shirtcliff, Granger, Schwartz & Curran, 2001; Strazdins et al., 2005).

Die verwendeten **Salivetten** (Abb. 17) sind ca. 2 cm lange, sterile Zellulose-röllchen, die auch bei kleinen Speichelmengen und niedrigem Kortisolspiegel exakte Analyseergebnisse ermöglichen. Zur Speichelsammlung mit einer Salivette saugt sich das Zelluloseröllchen (ca. 30 Sekunden lang) voll. Eine selbständige Probenentnahme durch einen erwachsenen Probanden ist möglich. Das Röllchen wird anschließend in der dafür vorgesehenen Hülle aufbewahrt. Für die Speichel-gewinnung wird das voll gesogene Röllchen zentrifugiert und kann anschließend

hinsichtlich des Hormons Kortisol analysiert werden. Die verwendeten **Sorbetten** (Abb. 18) sind kleine pfeilspitzenförmige Zellulosestücke mit Plastikstiel, die speziell zur Speichelsammlung bei Säuglingen entwickelt wurden. Sorbetten haben dieselben Eigenschaften und Referenzbereiche wie Salivetten (Pillay, Haumann, Bonitoattwood, Omar & Thomas, 2008). Die Speichelsammlung mit einer Sorbette erfolgt durch eine Bezugsperson, die die Sorbette am Haltestiel festhält und mit der Zelluloseseite im Mund des Säuglings Speichel aufnimmt (ca. 30 Sekunden). Anschließend wird die Sorbette in die vorgesehene Hülle verpackt und kann zentriert sowie hinsichtlich Kortisol analysiert werden.

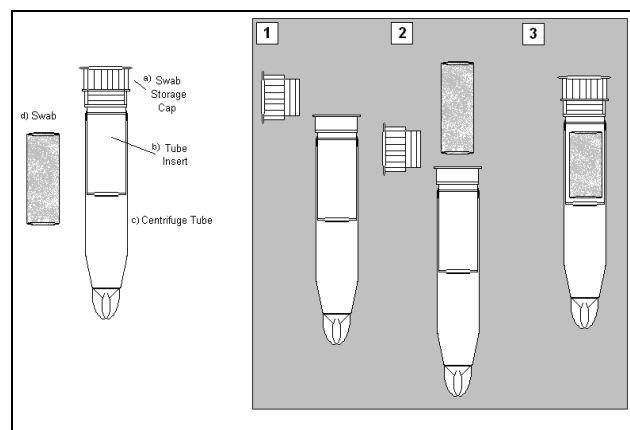


Abb. 17: Salivette zur Kortisolmessung bei der Mutter (Salimetrics, 2009)

Die Abbildung zeigt eine Salivette® und die zugehörige Aufbewahrungshülle: a) Cap = Verschlusskappe, b) Tube = innere Aufbewahrungshülle, c) Centrifuge Tube = äußere Zentrifugehülle, d) swab = Zelluloseröllchen

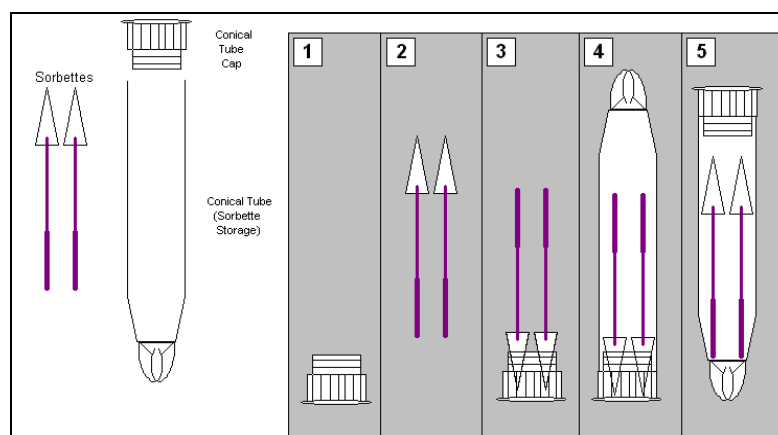


Abb. 18: Sorbette zur Kortisolmessung beim Säugling (Salimetrics, 2009)

Die Abbildung zeigt eine Sorbette® und die zugehörige Aufbewahrungshülle. Anders als in der durchgeführten Studie werden auf der Abbildung zwei Sorbetten in einer Hülle aufbewahrt

Speichelprobensammlung:

Die Schwangeren erhielten für die unter Abschnitt 4.2 beschriebenen drei Messzeitpunkte während der Schwangerschaft (**T1, T2, T3**) jeweils sieben beschriftete Salivetten, die sie an den vereinbarten Terminen selbständig zur Speichelentnahme verwendeten. Anhand von je sieben Salivetten wurde bei den **Müttern** ein **Tageskortisolprofil** erhoben. Vier Messungen erfolgten in der ersten Stunde direkt nach dem Erwachen (+0 Min., +30 Min., +45 Min., +60 Min.), drei weitere Messungen erfolgten zu festen Tageszeiten (11h, 15h, 20h).

Bei der Messung des Kortisols können eine Reihe weiterer Faktoren auftreten, welche ebenfalls das Messergebnis verfälschen können. So können Nahrungsmittelrückstände oder Blut durch kleine Verletzungen in der Mundhöhle die Speichelproben kontaminieren und somit die Messergebnisse verfälschen (Kivlighan et al., 2004). Bei den Säuglingen können die Messergebnisse durch die Fütterung aufgrund von Kortisol oder verwandten Substanzen in der Muttermilch oder in der Babynahrung verfälscht werden (Magnano, Diamond & Gardner, 1989). Blut im Mund kann bei den Säuglingen insbesondere beim Zahnen auftreten (Hertsgaard, Gunnar, Larson, Brodersen & Lehman, 1992). Die Probandinnen wurden daher gebeten, am Tag der Probenentnahme ihre Zähne morgens, sofern möglich, erst nach der vierten Messung zu putzen und erst danach zu essen oder zu trinken (ausgenommen Wasser). Ließ sich dies in Ausnahmefällen nicht vermeiden, sollten die Probandinnen ihren Mund vor Probenabgabe mit Wasser ausspülen und noch ein bis zwei Minuten warten, bis sich wieder ausreichend Speichel angesammelt hatte. Zudem wurden die Teilnehmerinnen gebeten, am Tag der Probenabgabe größere körperliche Anstrengung zu vermeiden. Die tatsächlichen Uhrzeiten der Probenabgabe und besondere Vorkommnisse wurden von den Probandinnen in einem Protokoll festgehalten. Die Salivetten wurden von den Probandinnen bis zum nächsten Werktag im Kühlschrank gelagert und anschließend in einem frankierten Rückumschlag an unsere Ambulanz verschickt. Das Versenden mit der Post und die fehlende Kühlung für 1-2 Tage vor dem Einfrieren sind für die Proben nicht schädlich.

Für die unter Abschnitt 4.2 beschriebenen Messungen an den Säuglingen nach der Schwangerschaft (T4, T5) verwendeten die Mütter Sorbetten. Zu **T4** wurde - wie zuvor bei den Schwangeren - bei den **Säuglingen** ein **Tageskortisolprofil** erstellt. Hierzu entnahm die Mutter bei ihrem Kind Speichelproben direkt nach dem morgentlichen Erwachen, 30, 45 und 60 Minuten später, sowie um 11h, 15h und 20h. Parallel wurden die tatsächlichen Uhrzeiten der Probenentnahme von der Mutter dokumentiert, sowie ein Protokoll ausgefüllt, welches Schlaf- und Fütterzeiten, sowie eventuelle Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Zahnen oder sonstige besondere Vorkommnisse erfasste. Die Sorbetten wurden von den Müttern bis zu T5, der wenige Tage nach T4 stattfand, zu Hause im Gefrierfach gelagert und dann zum Untersuchungstermin mitgebracht.

Zu **T5** wurde die **Kortisolreaktion auf den Stressor** Still-Face-Paradigma hin erfasst. Hierzu wurde zu sieben verschiedenen Zeitpunkten mit Hilfe der Sorbetten Speichel gesammelt: direkt nach Anwendung des Still-Face-Paradigmas, sowie im weiteren Verlauf 10 Min., 20 Min., 30 Min. und 40 Min. später. Die Speichelproben der Säuglinge wurden – wie auch schon beim Tagesprofil – durch die Mütter entnommen. Zur Lagerung wurden die Proben anschließend bei -20°C eingefroren. Die Laboranalysen zur Bestimmung der Kortisolspiegel erfolgten im Endokrinologischen Labor der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins in Kiel.

4.3.2.2 Analysemethode und Kennwerte

Die Analyse der Kortisolproben wurde am o.a. Labor unter Leitung der Chemikerin Frau Dr. A. Kulle mit Hilfe der Methode der **Massenspektrometrie** durchgeführt. Hierbei wurden die Salivetten bzw. Sorbetten in einem ersten Schritt zentrifugiert, um den Speichel von der Zellulose zu trennen. Im zweiten Schritt wurde dieser mittels Festphasenextraktion zur Analyse aufgearbeitet. In einem weiteren Schritt erfolgte die Bestimmung des Kortisols mittels LC-MS/MS (Waters, MA, USA). Die Proben wurden schließlich mittels QuanLynx (Waters, MA, USA) quantifiziert. Für die Analysemethode der Massenspektrometrie können zwei methodenspezifische Kennwerte angegeben werden, die Auskunft über die Reliabilität der verwendeten Methode geben. Die *intra-assay-Varianz* liefert eine Auskunft über die Genauigkeit

der gemessenen Werte bei Messwiederholung desselben Parameters aus derselben Stichprobe innerhalb eines einzigen Messdurchlaufs. Die *inter-assay-Varianz* liefert eine Auskunft über die Genauigkeit der gemessenen Werte bei Messwiederholung desselben Parameters aus derselben Stichprobe in mehreren Messdurchläufen. Die ermittelten intra-assay-Variationskoeffizienten betragen bei 300 nmol/L 7,68 % und bei 800 nmol/L 3,66 %. Die inter-assay-Variationskoeffizienten betragen bei 300 nmol/L 7,37 % und bei 800 nmol/L 4,98 %. Für klinische Analysen wurde ein cut-off Wert von 15,0 % für ausreichende Reliabilität festgelegt. Die ermittelten Werte liegen deutlich unter dem cut-off Wert, so dass mit der verwendeten Methode eine ausreichende Messgenauigkeit gegeben war.

Die Erhebung des Tageskortisolprofils, der Kortisolaufwachreaktion (CAR) und des Kortisolprofils in Reaktion auf einen Stressor ermöglicht die Bildung verschiedener **Kennwerte**. Die verwendeten Kennwerte für die Tagesprofilbestimmung waren die *area under the curve with respect to ground* (AUC_G) der gesamten Tageskortisolausschüttung sowie die *area under the curve with respect to maximal increase* (AUC_IMAX) der Kortisolausschüttung in Reaktion auf das morgendliche Erwachen. Für die Bestimmung der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen psycho-sozialen Stressor wurde ebenfalls die AUC_IMAX verwendet.

Die AUC_G beschreibt die Fläche unter der erhobenen Zeitreihe der Werte. Sie integriert alle Messzeitpunkte der Kortisolmessung über einen festgelegten Zeitraum und berücksichtigt dabei zusätzlich unterschiedliche Längen der Messintervalle. Die AUC_G ist ein Kennwert für die mittlere adrenale Tagesaktivität. Die AUC_G wird in Abbildung 20 veranschaulicht und kann über folgendes Integral gebildet werden (Pruessner et al., 2003):

$$AUC_G = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(m_{(i+1)} + m_i) \cdot t_i}{2}$$

Abb. 19: Formel zur Berechnung der *area under the curve with respect to ground* AUC_G nach Pruessner et al. (2003)

Die Formel bildet das Flächenintegral über alle Kortisolmesswerte m zu den Messzeitpunkten i und berücksichtigt unterschiedliche Zeitintervalle t zwischen den einzelnen Messungen.

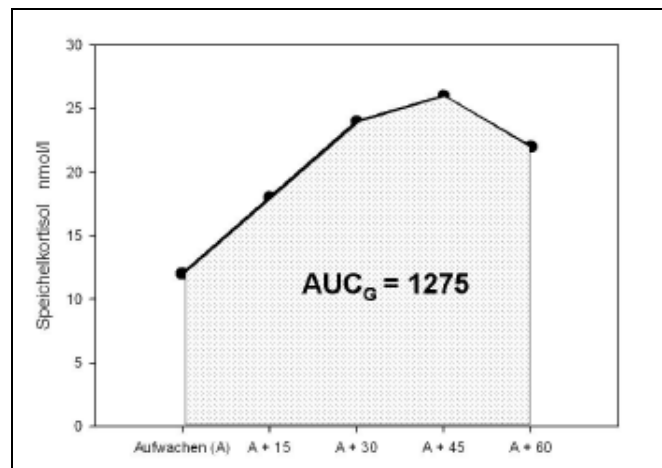


Abb. 20: Beispielhafte Darstellung einer area under the curve with respect to the ground AUC_G nach Schweisthal (2007)

Die Abbildung zeigt beispielhaft ein Flächenintegral der AUC_G über fünf Messzeitpunkte der Speichelkortisolmessung zur Erfassung der Tageskortisolausschüttung.

Die AUC_{IMAX} ist ein Kennwert für die Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stimulus. Sie berücksichtigt den Anstieg bis zum Erreichen des Maximalwertes in Reaktion auf einen Stimulus und ist somit ein Maß zur Erfassung einer phasischen Veränderung der Kortisolaktivität. Die AUC_{IMAX} beschreibt die Fläche unter der erhobenen Zeitreihe in Reaktion auf einen Stimulus bis zum Maximalwert, abzüglich der darunter liegenden basalen Kortisolaktivität. Die AUC_{IMAX} wird in Abbildung 22 veranschaulicht und kann über folgendes Integral gebildet werden (Schweisthal, 2007):

$$AUC_{I-Max} = \sum_{i=1}^{max-1} (m_i - m_1) * t_i + \frac{(m_{i+1} - m_i) * t_i}{2}$$

Abb. 21: Formel zur Berechnung der area under the curve with respect to maximal increase AUC_{IMAX} nach Schweisthal (2007)

Die Formel bildet das Flächenintegral über alle Kortisolmesswerte m bis zum maximalen Kortisolmesswert max zu den Messzeitpunkten i und berücksichtigt unterschiedliche Zeitintervalle t zwischen den einzelnen Messungen.

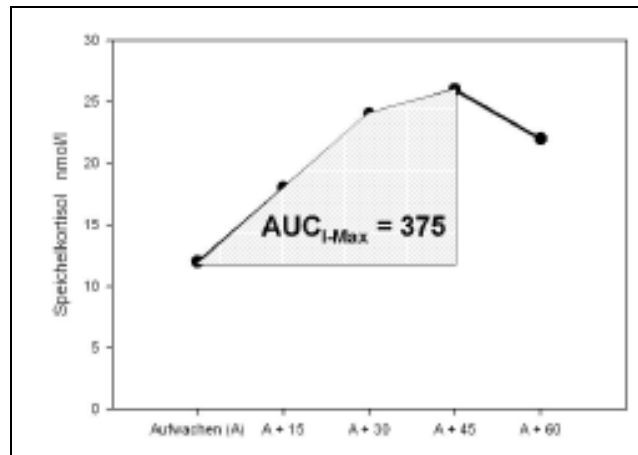


Abb. 22: Beispielhafte Darstellung einer area under the curve with respect to maximal increase AUC IMAX nach Schweisthal (2007)

Die Abbildung zeigt beispielhaft ein Flächenintegral der AUC IMAX bis zur Erreichung der maximalen Kortisolausschüttung zur Erfassung der adrenalen Reaktion auf einen Stimulus.

Für die Bestimmung der **AUC der Tageskortisolausschüttung** wurden alle sieben Messzeitpunkte des gesamten Tages berücksichtigt, also zusätzlich die Messungen um 11h, 15h und 20h ($m_1 - m_7$). Für die Bestimmung der **AUC der Kortisolaufwachreaktion CAR** werden alle Messzeitpunkte der Kortisolmessung über den Zeitraum von einer Stunde ab Erwachen (+0 Min., +30 Min. +45 Min. und +60 Min.) integriert (entspricht $m_1 - m_4$ in der o.a. Formel). Für die Bestimmung der **AUC der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor** wurde die Messung unmittelbar nach Stressinduktion als Baseline definiert und alle Messzeitpunkte nach Stressinduktion (+0, +10, +20, +30, +40 Min.) integriert ($m_1 - m_5$). Die Kortisol-Rohwerte wurden vor der Berechnung der diversen Indizes für die weitere statistische Auswertung logarithmiert [$\ln(\text{Kortisol-Rohwert}+1)$], um die Verteilungsvoraussetzungen zu erfüllen (Wilhelm, Born, Kudielka, Schlotz & Wüst, 2007; Wüst, Wolf et al., 2000).

4.3.3 Fragebögen

4.3.3.1 AlltagsBelastungsFragebogen

Zur Erfassung von „daily hassles“ bzw. Alltagsbelastungen wurde der *AlltagsBelastungsFragebogen* (ABF) von Kosarz, Hrabal und Traue (2000), eine deutsche Übersetzung des Daily Stress Inventory (Brantley, Waggoner, Jones & Rappaport,

1987) vorgegeben (Anhang 3). In 58 Items werden potentiell belastende Alltagsereignisse aufgeführt, zusätzlich sind zwei Leerkategorien für Ereignisse aufgeführt, die nicht in den Items aufgeführt sind und vom Probanden ggf. ergänzt werden können. Ein weiteres Item erfasst besonders positive Erlebnisse am Beurteilungstag. Dieses Item geht nicht in die Standardauswertung ein. Die Alltagsbelastungen der letzten 24 Stunden werden auf einer 7-stufigen Skala („das Ereignis ist aufgetreten, hat mich aber nicht belastet“ bis „das Ereignis war unerträglich“) bewertet. Die Kategorie „das Ereignis ist nicht aufgetreten“ wird mit 0 kodiert. Zur Auswertung werden die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse (Frequenz), die Summe der Bewertungen dieser Ereignisse (Summe) und die durchschnittliche Belastung (Summe/Frequenz) bestimmt. Für die interne Konsistenz werden Werte für Cronbachs Alpha zwischen .94 und .96 angegeben.

4.3.3.2 Trierer Inventar zu chronischem Stress

Zur Erfassung von chronischem Stress wurde das *Trierer Inventar zu chronischem Stress* (TICS) von Schulz, Schlotz & Becker (2004) verwendet. Der Fragebogen wurde insbesondere für den Einsatz in der Stressforschung entwickelt. Auf 10 Skalen werden mit insgesamt 57 Items auf einer 5-stufigen Skala verschiedene Aspekte von chronischem Stress erfasst, indem angegeben wird, wie häufig in den vergangenen drei Monaten eine bestimmte Erfahrung gemacht wurde. Die drei Skalen Arbeitsüberlastung, soziale Überlastung und Erfolgsdruck erfassen Stress, der aus hohen Anforderungen resultiert. Die Skalen Arbeitsunzufriedenheit, Überforderung bei der Arbeit, Mangel an sozialer Anerkennung, Soziale Spannungen und Soziale Isolation erfassen Stress, der aus einem Mangel an Bedürfnisbefriedigung resultiert. Des Weiteren gibt es eine Skala Chronische Besorgnis, sowie eine Screening-Skala, die in 12 Items ein Globalmaß für erlebten Stress liefert. Die Rohwerte können in T-Werte überführt und mit Normen für das Alter zwischen 16 und 70 Jahren verglichen werden. Die angegebenen Werte für die interne Konsistenz der Skalen liegen für Cronbachs Alpha zwischen .84 und .91. Rasch-Reliabilitäten werden zwischen .78 und .89 angegeben. Für die Profilreliabilität liegt ein Wert mit .72 vor.

4.3.3.3 Perceived Stress Scale

Zur Erfassung des subjektiven Stresserlebens wurde die *Perceived Stress Scale* (PSS) von Cohen, Kamarck & Mermelstein (1983) vorgegeben (Anhang 4). Die PSS erfasst in 14 Items das Ausmaß, in welchem unspezifische Situationen als belastend empfunden werden. Der Fragebogen erhebt, wie häufig eine Person in den letzten vier Wochen Alltagssituationen als unvorhersehbar, unkontrollierbar und überbelastend erlebt hat, indem sie angibt, wie häufig sie auf einer 5-stufigen Skala die beschriebenen Situationen erlebt hat (nie bis sehr häufig). Das Ausmaß der wahrgenommenen Belastung wird über einen Summenscore angegeben. Für den Fragebogen werden interne Konsistenzwerte (Cronbachs Alpha) zwischen .84 und .86 angegeben. Die Retest-Reliabilität nach zwei Tagen wird mit .85 und nach sechs Wochen mit .55 angegeben. Der Fragebogen erfasst somit stärker einen aktuellen als einen überdauernden Zustand. Da der Fragebogen bisher nicht in einer veröffentlichten deutschen Version vorliegt, wurden die 14 Items ins Deutsche übersetzt.

4.3.3.4 Prenatal Distress Questionnaire

Zur Erfassung von schwangerschaftsspezifischem Stress wurde der *Prenatal Distress Questionnaire* (PDQ) von Yali und Lobel (1999) vorgegeben (Anhang 5). Die Schwangerschaft selbst stellt eine besondere Situation dar und kann Stress auslösen. Der PDQ erfasst in 12 Items auf einer 5-stufigen Skala das Ausmaß der Besorgnis hinsichtlich möglicher medizinischer Komplikationen, körperlicher Veränderungen, der bevorstehenden Elternschaft, sozialer Beziehungen, der Geburt sowie der späteren Gesundheit des Babys. Der Summenscore gibt die schwangerschaftsspezifische Stressbelastung der Frau an. Als interne Konsistenz wird ein Wert von .81 angegeben. Eine deutsche Version des Fragebogens wurde bislang nicht veröffentlicht, die 12 Items des Fragebogens wurden daher ins Deutsche übersetzt.

4.3.3.5 State-Trait-Angstinventar

Zur Erfassung der Stressfolge Angst wurde das in ähnlichen Studien ebenfalls standardmäßig eingesetzte *State-Trait-Angst-Inventar* (STAI) von Laux und Kollegen (1981) eingesetzt. Der STAI ist ein Persönlichkeitsfragebogen zur Selbstein-

schätzung, der das Konstrukt Angst auf zwei unabhängigen Skalen mit je 20 Items als Zustand (State) und als Eigenschaft (Trait) erfasst. State-Angst wird als vorübergehender emotionaler Zustand verstanden, der in seiner Intensität über Zeit und Situation variiert. Trait-Angst bezeichnet ein relativ überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal, das sich in der Neigung zu Angstreaktionen manifestiert. Für beide Skalen werden Summenwerte gebildet. Für die Traitskala werden Retestrelisibilitäten von .77 bis .90 beschrieben. Es bestehen getrennte Normstichproben für Männer und Frauen sowie Substichproben für verschiedene Altersklassen. In der vorliegenden Studie wurde die Traitskala verwendet.

4.3.3.6 Major Depression Inventory

Zur Erfassung der Stressfolge Depressivität wurde eine deutsche Übersetzung des *Major Depression Inventory* (MDI) von Bech und Kollegen (2001) verwendet (Anhang 6). Das MDI ist ein Selbstbeurteilungsbogen mit 10 Fragen, der auf Basis der DSM-IV und ICD-10 Kriterien entwickelt wurde. Er kann zur Diagnostik einer Major Depression sowohl kategorial als auch dimensional ausgewertet werden. Die Schwere der Symptomatik wird über den Summenscore ermittelt. Hinsichtlich der Sensitivität des Inventars werden Werte zwischen .86 und .92 angegeben. Für den MDI wurde als Cut-Off-Wert hinsichtlich klinisch bedeutsamer Depressivität ein Summenwert ≥ 26 festgelegt (Cuijpers, Dekker, Noteboom, Smits & Peen, 2007).

4.3.3.7 Infant Behaviour Questionnaire

Zur postnatalen Erfassung des kindlichen Temperaments wurde der *Infant Behavior Questionnaire* (IBQ) von Pauli-Pott und Kollegen (Pauli-Pott, Ries-Hahn, Kupfer & Beckmann, 1999) vorgegeben (Anhang 7). Der IBQ ist eine deutschsprachige Adaptation des englischsprachigen Originals von Rothbart (1981). Der IBQ fragt nach konkreten Verhaltensweisen anstelle nach abstrakten Charaktermerkmalen, um einen möglichen Einfluss eines mütterlichen Beobachtungs-Bias zu reduzieren. Er besteht aus 5 Skalen, von denen für die vorliegende Studie die ersten drei Skalen verwendet wurden: 1) Beruhigbarkeit, 2) Unbehagen und Annäherungslatenz bei plötzlichen/neuen Reizen, 3) Motorische Aktivität, 4) Unbehagen bei Einschränkung und 5) Lächeln/Lachen. Auf einer 7-stufigen Skala wird die

Häufigkeit der beschriebenen Verhaltensweisen des Säuglings im Alltag, bezogen auf die vergangene Woche, erfasst (z.B. Wie oft hat Ihr Kind in der letzten Woche abends vor dem Einschlafen nicht gequengelt oder geschrien?). Hinsichtlich der Reliabilität des Fragebogens werden für die interne Konsistenz der Skalen für Cronbachs Alpha Werte zwischen .72 und .79 und für die Split-Half-Reliabilität Werte zwischen .81 und .87 angegeben. (Pauli-Pott, Mertesacker & Beckmann, 2003).

4.3.4 Bayley Scales of Infant Development III

Zur postnatalen Erfassung des Entwicklungsstandes wurde die *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, Third Edition von Nancy Bayley (2006) vorgegeben. Die Bayley Scales III ist eine allgemeine Entwicklungstestbatterie und gilt international als der Goldstandard für Entwicklungsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindalter. Der Test ermöglicht die differenzierte Untersuchung des Entwicklungsstandes von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 1-42 Monaten. Auf 3 Gesamtskalen werden die Bereiche *Kognitive Entwicklung*, *Motorik* (Subskalen: Grob- und Feinmotorik) und *Sprache* (Subskalen: rezeptiv und expressiv) erfasst.

Die *kognitive Skala* (91 Items) erfasst u.a. Aspekte der Sensumotorik, das Explorationsverhalten und die Handhabung von Gegenständen. Die *Sprachskala* erfasst auf der Subskala rezeptive Sprache (49 Items) u.a. präverbale Leistungen und die Entwicklung des Wortverständnisses, auf der Subskala expressive Sprache (48 Items) u.a. präverbale Leistungen wie Lautproduktion, Bemühen um Aufmerksamkeit und Gesten. Die *Motorikskala* erfasst auf der Subskala Feinmotorik (66 Items) u.a. die Greifentwicklung und die sensumotorische Integration (z.B. Augenbewegungen), auf der Subskala Grobmotorik (72 Items) die Motorik der Gliedmaßen und des Rumpfes: statische Haltungskontrolle (z.B. Kopfkontrolle), Bewegungssteuerung (z.B. Kopfbewegungen, Drehung um die Körperlängsachse), Fortbewegung (z.B. Krabbeln), Balance und grobmotorische Handlungsplanung. Die Testaufgaben werden mit 0 (nicht gekonnt) oder 1 (gekonnt) bewertet. Für die Subskalen werden die Ergebnisse als Skalenwerte (M=10, Sd=3) angegeben, zudem kann das Entwicklungsalter errechnet werden. Für die Gesamtskalen werden die Ergebnisse auf der IQ-Skala (M=100, Sd=15) angegeben. Für die Re-

liabilität des Messinstruments werden Maße der internen Konsistenz je nach Alter zwischen .71 und .98 angegeben. Die Retest-Reliabilität wird je nach Skala und Alter mit .70 bis .94 angegeben. Die Inter-Rater-Reliabilität liegt je nach Skala zwischen .59 und .86. Die Durchführung dauert ca. 60 Minuten. Die dritte Ausgabe der Bayley Scales ist bislang nur englischsprachig und mit US-amerikanischen Normen erhältlich. Die Items wurden von der Untersuchungsleiterin übersetzt. In der vorliegenden Studie wurden die Motorikskala und kognitive Skala verwendet.

4.3.5 Sonstige Erhebungs- und Informationsbögen

4.3.5.1 Telefonfragebogen

Während des ersten telefonischen Kontakts wurden in einem *Telefonfragebogen* für die Studienteilnahme relevante persönliche Daten zur Kontaktaufnahme sowie Alter, aktuelle SSW und errechneter Geburtstermin erfasst, zudem wurden die Ausschlusskriterien abgefragt.

4.3.5.2 Anamnesebogen

In einem ausführlichen *Anamnesebogen* (Anhang 8) wurden alle für die Studie relevanten sozio-ökonomischen Variablen erfasst (Ergebnisse siehe Abschnitt 4.4.3). Erfragt wurden u.a. Nationalität, Familienstand, Schul- und Berufsabschluss, aktueller beruflicher Status, monatliches Haushaltseinkommen, Zigarettenkonsum, Alkoholkonsum, sonstiger Substanzkonsum, Erkrankungen, Medikamente, Schlaf, Sport, Ernährung, Körpergröße, aktuelles Gewicht und bisherige Schwangerschaftskomplikationen.

4.3.5.3 Schwangerschaftsfragebögen

Im weiteren Verlauf wurden zu T2 und T3 mittels des *Schwangerschaftsfragebogens* erneut das aktuelle Körpergewicht zur Errechnung des jeweiligen BMI, sowie mögliche im Verlauf aufgetretene Schwangerschaftskomplikationen erfasst.

4.3.5.4 Neugeborenenfragebogen

In einem *Neugeborenenfragebogen* wurde das tatsächliche Geburtsdatum, Geburtsgewicht und Körpergröße bei Geburt, APGAR-Index, eventuelle Geburtskomplikationen, sowie Stillen erfasst.

4.3.5.5 Aufklärungsbogen

In einem *Informationsbogen* (Anhang 1) wurde die Teilnehmerin entsprechend den Vorgaben der Deklaration von Helsinki ausführlich über die Ziele der Studie, die interessierenden Funktionsbereiche, Umfang und Dauer der Untersuchungen, Freiwilligkeit der Teilnahme sowie die anonymisierte Weiterverwendung der Daten informiert.

4.3.5.6 Einverständniserklärung und Erklärung zum Datenschutz

In einer an den Informationsbogen angehängten schriftlichen *Einverständniserklärung und Erklärung zum Datenschutz* (Anhang 1) bestätigte die Teilnehmerin, dass sie über den Inhalt der Studie und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt wurde. Durch ihre Unterschrift erklärte sich die Probandin mit der Teilnahme und der anonymisierten Verwendung der erhobenen Daten einverstanden.

4.3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms PASW Statistics 18 für Windows (früher: SPSS) durchgeführt. Zur Stichprobenbeschreibung wurden für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten in Prozent angegeben. Nach Gruppeneinteilung wurden Chi²-Tests zur Überprüfung von Verteilungen vorgenommen. Die inferenzstatistische Ergebnisauswertung zu den Hypothesen erfolgte mittels t-Tests, Korrelationen und multipler linearer Regressionsanalysen. Das Alphaniveau für signifikante Effekte wurde auf $p \leq .05$ festgesetzt. Aufgrund des explorativen Ansatzes der Studie sowie der geringen Stichprobengröße wurden ebenfalls tendenzielle Effekte für $p \leq .10$ angegeben.

4.4 Stichprobe

4.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde vorab im Telefongespräch und ausführlich im persönlichen Erstgespräch erfasst und dokumentiert.

Einschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie:

- gesunde Schwangere im **Alter** zwischen 17 und 42 Jahren
- schriftlich erteilte **Einverständniserklärung**

Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie:

- Ausgeschlossen wurden Schwangere mit einer vom Gynäkologen festgestellten **Risikoschwangerschaft**, beispielsweise aufgrund einer Mehrlingschwangerschaft oder Gestationsdiabetes; eine Ausnahme stellte die Altersspanne 35 bis 42 Jahre dar, die allein aufgrund des Alters bereits als Risikoschwangerschaft bewertet wird; Teilnehmerinnen, die zwischen 35 und 42 Jahre alt waren, bei denen keinerlei weitere Risiken vorlagen, durften an der Studie teilnehmen
- Ausgeschlossen wurden Schwangere mit einer **psychischen Erkrankung** sowie mit einer körperlichen Erkrankung, beispielsweise einer **Stoffwechsel-, Autoimmun- oder hirnorganischen Erkrankung**
- Ausgeschlossen wurden Schwangere, die während der Schwangerschaft **Psychopharmaka** oder andere **Medikamente** einnahmen, von denen nachweislich bekannt ist, dass sie die Kortisolausschüttung beeinflussen
- Ausgeschlossen wurden Schwangere, bei denen vor oder während der Schwangerschaft **Substanzmissbrauch oder –abhängigkeit** vorlag
- Ausgeschlossen wurden Schwangere, die der deutschen **Sprache** nicht ausreichend mächtig waren

4.4.2 Rekrutierung

Ziel war es, ein möglichst breites Spektrum an Teilnehmerinnen hinsichtlich der Variablen Stressbelastung und sozialem Hintergrund für die Studie zu gewinnen. Zur Rekrutierung der Probandinnen wurden in einem ersten Schritt alle niedergelassenen Gynäkologen in Kiel schriftlich über das Studienvorhaben informiert und mit Flyern versorgt, mit der Bitte, diese im Wartezimmer auszulegen und schwangere Frauen darauf hinzuweisen. Eine gynäkologische Praxis verteilte die Flyer zusätzlich an einen Kreis von Hebammen in Kiel. Nach geringer Resonanz wurde zweimalig eine Zeitungsannonce in einer lokalen Wochenzeitung (Kieler Express) geschaltet.

4.4.3 Allgemeine Stichprobenbeschreibung

Alle Teilnehmerinnen der Studie wurden entsprechend der Deklaration von Helsinki aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Teilnahme war

freiwillig und die Probandinnen erhielten am Ende eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100,- Euro. Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen fand zwischen Juni 2009 und April 2010 statt.

Insgesamt nahmen **N** = 46 Probandinnen und deren Säuglinge vollständig an der Studie teil, zwei Probandinnen schieden aufgrund einer Fehlgeburt in der 15. bzw. 22. SSW aus der Studie aus, eine Probandin stand aufgrund eines Wohnortwechsels nach der Geburt für die Untersuchungen am Säugling nicht mehr zur Verfügung. 32 Teilnehmerinnen (69,6%) begannen die **Studienteilnahme** in der 12.-14. SSW (T1), 13 Teilnehmerinnen (28,3%) stiegen zum 2. Trimenon in der 22.-24. SSW (T2) und 1 Teilnehmerin (2,2%) zum 3. Trimenon in der 32.-34. SSW (T3) in die Studie ein. Das **Alter** der Teilnehmerinnen betrug im Durchschnitt 30,5 Jahre ($sd = 5,7$). Die jüngste Teilnehmerin war zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes 17 Jahre und die älteste Teilnehmerin 42 Jahre alt (Abb. 23). Hinsichtlich der **Anzahl der Schwangerschaften** war es für 23 (50,0%) das erste Kind, 15 (32,6%) das zweite, 5 (10,9%) das dritte Kind, 2 (4,3%) das vierte und 1 (2,2%) bereits das 5. Kind, das aktuell erwartet wurde (Abb. 24). Alle 46 Frauen (100%) gaben an, dass die **Schwangerschaft gewollt** war.

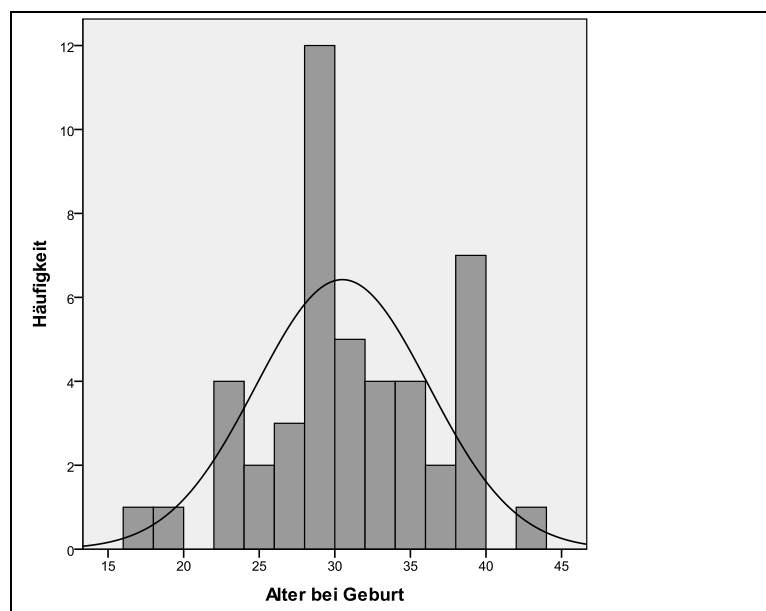


Abb. 23: Alter der Schwangeren bei Einstieg in die Studie

Dargestellt ist die Verteilung des Alters der Probandinnen bei der Geburt ihres Kindes

43 Teilnehmerinnen (93,5%) waren deutscher **Nationalität**, 3 Teilnehmerinnen (6,5%) waren estnischer, türkischer und weißrussischer Herkunft, sprachen jedoch sehr gut deutsch. Hinsichtlich des **Familienstandes** waren 22 Schwangere (47,8%) verheiratet, ebenso viele Probandinnen waren unverheiratet in fester Partnerschaft lebend (47,8%) und 2 Probandinnen (4,3%) ohne Partner. Keine der Teilnehmerinnen war geschieden. Hinsichtlich der **beruflichen Qualifikation** zeigte sich folgendes Bild: 18 (39,1%) der Frauen hatten ein (Fach-)Hochschulstudium, 17 Frauen (37,0%) eine Lehre und 3 Frauen (6,5%) eine Fachschule abgeschlossen. 5 Schwangere (10,9%) befanden sich gerade in Ausbildung und 3 Schwangere (6,5%) hatten noch keine Berufsqualifikation begonnen (Abb. 25). Die tägliche **Arbeitszeit** verteilte sich auf 16 (34,8%) in Vollzeit und 19 (41,3%) in Teilzeit Erwerbstätige, 11 (23,9%) waren nicht erwerbstätig. Das **monatliche Netto-Gesamt-Haushaltseinkommen** der Teilnehmerinnen verteilte sich wie folgt: 5 (10,9%) lebten von unter 750 €, 3 (6,5%) hatten zwischen 750 € und 1500 € zur Verfügung, 10 (21,7%) hatten monatlich zwischen 1500 € und 2250 € an Haushaltseinkommen, 15 (32,6%) verdienten 2250 € bis 3000 € monatlich, 8 (17,4%) zwischen 3000 € und 3750 € und 5 (10,9%) über 3750 € pro Monat (Abb. 26).

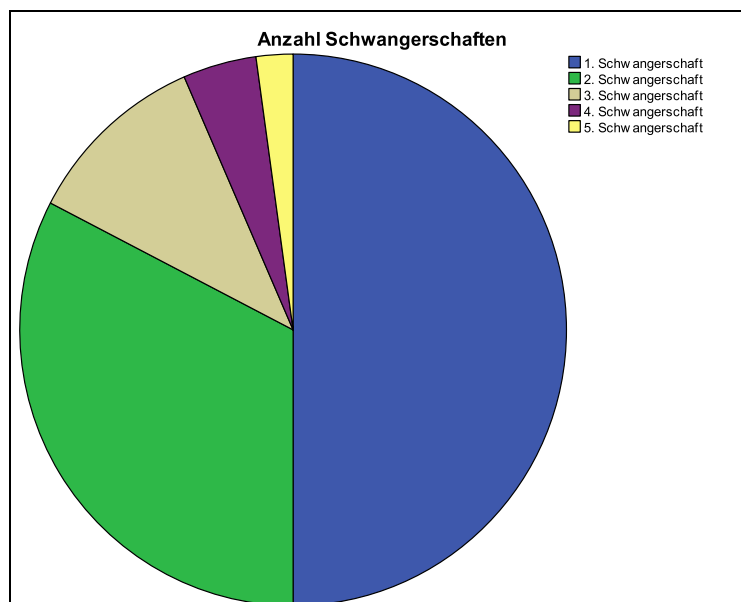


Abb. 24: Anzahl bisheriger Schwangerschaften (einschließlich aktueller)

Dargestellt sind die Anzahlen der bisherigen Schwangerschaften (einschließlich der aktuellen Schwangerschaft). Für 50% der Probandinnen ist es die erste Schwangerschaft (blau), für 32,6% die zweite (grün), für 10,9% die dritte (beige), für 4,3% die vierte (violett) und für 2,2% die fünfte (gelb).

Zum **Zigarettenkonsum** gaben die Schwangeren folgendes an: 40 (87,0%) waren generell Nicht-Raucherinnen, 4 (8,7%) waren vor der Schwangerschaft Raucherinnen und haben das Rauchen aufgrund der Schwangerschaft aufgegeben. Je eine Probandin (2,2%) gab an, auch während der Schwangerschaft täglich 1-4 Zigaretten, bzw. 5 oder mehr Zigaretten zu rauchen (2,2%). Der **Alkoholkonsum** vor der Schwangerschaft wurde folgendermaßen angegeben: 6 (13,0%) gaben an, nie Alkohol zu trinken, 34 (73,9%) selten, 4 (8,7%) 1-2 Mal pro Woche und 2 (4,3%) mehr als 2 Mal pro Woche. 35 (76,1%) gaben an während der Schwangerschaft nie Alkohol zu trinken, 2 (4,3%) Probandinnen gaben an, einmal pro Monat 3-4 Schlücke Wein bzw. 1 Glas Wein. 9 (19,6%) gaben an, zu Beginn ihrer Schwangerschaft Alkohol getrunken zu haben, ohne von der Schwangerschaft gewusst zu haben. Zum **Substanzkonsum** vor der Schwangerschaft gaben 44 Probandinnen (95,7%) an, nie Substanzen wie z.B. Cannabis, Kokain, Ecstasy, etc. zu konsumieren. Zwei Teilnehmerinnen (4,3%) gaben an, zu besonderen Gelegenheiten 1-4 Mal im Jahr Cannabis zu konsumieren. Während der Schwangerschaft konsumierte nach eigenen Angaben keine der Schwangeren entsprechende Substanzen.

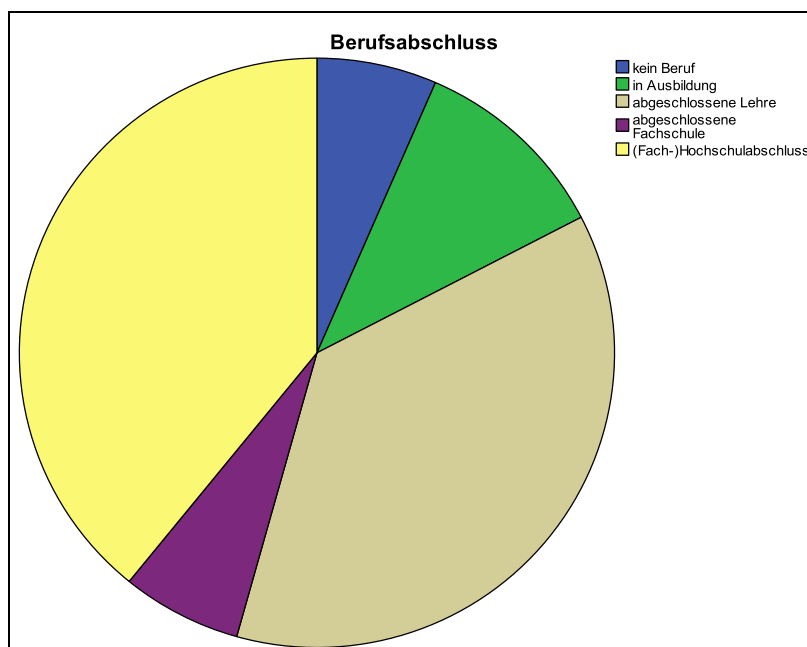


Abb. 25: Berufliche Qualifikation der Schwangeren

Dargestellt ist die Berufsqualifikation der Schwangeren: 39,1% hatten einen Hochschulabschluss (gelb), 6,5% einen Fachschulabschluss (violett), 37,0% eine Lehre (beige), 10,9% befanden sich in Ausbildung (grün) und 6,5% hatten keine Berufsqualifikation (blau).

Hinsichtlich der **Erkrankungen** ergab sich folgendes Bild bei den Teilnehmerinnen: 37 (80,4%) gaben an, keine chronischen körperlichen Erkrankungen zu haben. 9 (19,6%) gaben eine körperliche Erkrankung an: drei Probandinnen berichteten von einer Schilddrüsenunterfunktion; eine Probandin berichtete von einer Hashimoto-Thyreoiditis; eine Teilnehmerin berichtete von einer Einzelniere; eine Probandin berichtete von Kombinationskopfschmerz (Migräne & Kopfschmerz vom Spannungstyp) sowie Psoriasis; eine Probandin von Neurodermitis, Asthma und Allergien (Hausstaub, Tierhaare, Sonne); eine Probandin gab eine Patella-/ Hüft-dysplasie sowie Adipositas an; eine Probandin berichtete, an Rheuma zu leiden.

38 (82,6%) Probandinnen gaben an, während der Schwangerschaft gar keine **Medikamente** einzunehmen (ausgenommen war Folsäure). 1 (2,2%) Probandin gab an, gelegentlich ein Medikament zu nehmen (Paracetamol bei Kopfschmerz ca. 3x pro Jahr) und 7 (15,2%) gaben an, in der Schwangerschaft regelmäßig ein Medikament zu benötigen (L-Thyroxin: 1x 25mg, 2x 50mg, 1x 75 mg, 1x 125 mg, 1x 150 mg; 1x Cortison-Spray abends vor dem Einschlafen).

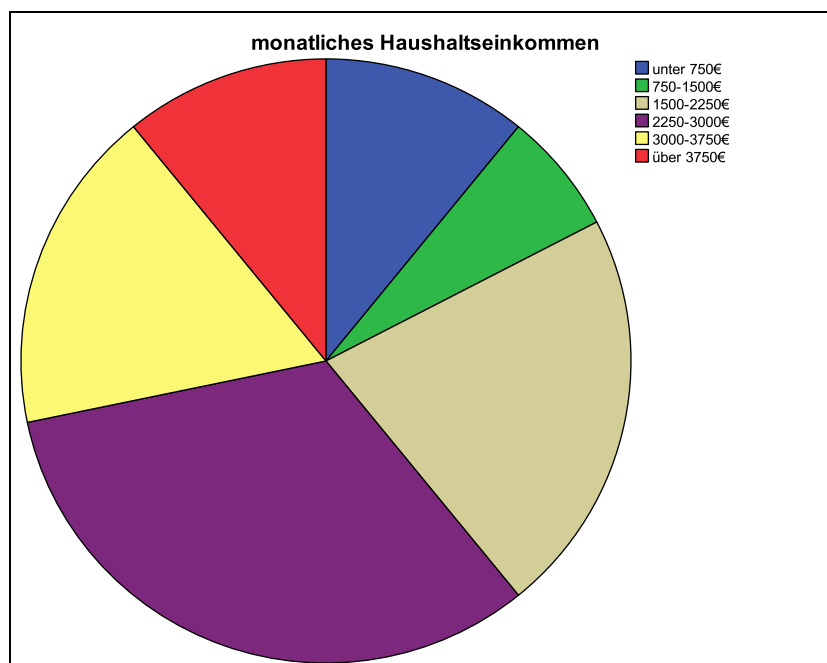


Abb. 26: Monatliches Haushaltseinkommen

Dargestellt ist das monatliche Haushaltsnettoeinkommen der Probandinnen: 10,9% geben unter 750€ an (blau), 6,5% geben 750-1500€ (grün) an, 21,7% 1500-2250€ (beige), 32,6% 2250-3000€ (violett), 17,4% 3000-3750€ (gelb) und 10,9% über 3750€ pro Monat (rot).

Die Stichprobe der Säuglinge wies folgende allgemeine Parameter auf: 21 (45,7%) der Säuglinge waren weiblichen **Geschlechts**, 25 (54,3%) männlich. Keiner der Säuglinge war eine Frühgeburt. Der **Geburtszeitpunkt** lag zwischen der 36. und 42. Schwangerschaftswoche. Abbildung 27 zeigt die Verteilung des Geburtszeitpunktes. Der **APGAR**-Index lag bei allen Säuglingen bei 9 oder 10. Die **Größe** des Säuglings bei der Geburt lag zwischen 46cm und 56cm, das **Gewicht** 2290g und 4120g (Abb. 28). Der **Kopfumfang** des Säuglings lag zwischen 32cm und 37cm. Zur **Geburtsart** gaben 32 (69,6%) Probandinnen an, auf natürlichem Wege entbunden zu haben, 12 (26,1%) Probandinnen hatten einen Kaiserschnitt, von zwei weiteren Probandinnen wurden hierzu keine Angaben gemacht.

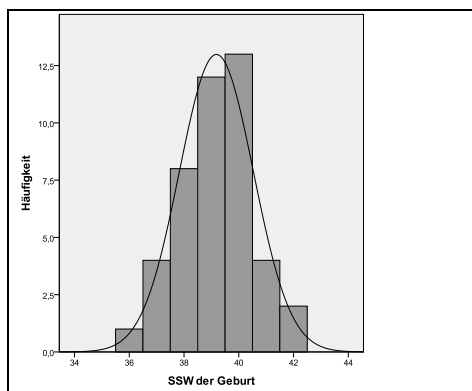


Abb. 27: Schwangerschaftswoche bei der Geburt des Säuglings

Dargestellt ist die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Geburt und damit das Alter des Kindes zum Geburtszeitpunkt. Keiner der Säuglinge war eine Frühgeburt (weniger als 36. SSW). Eine Probandin brachte ihr Kind in der 36. SSW zur Welt und zwei in der 42. SSW.

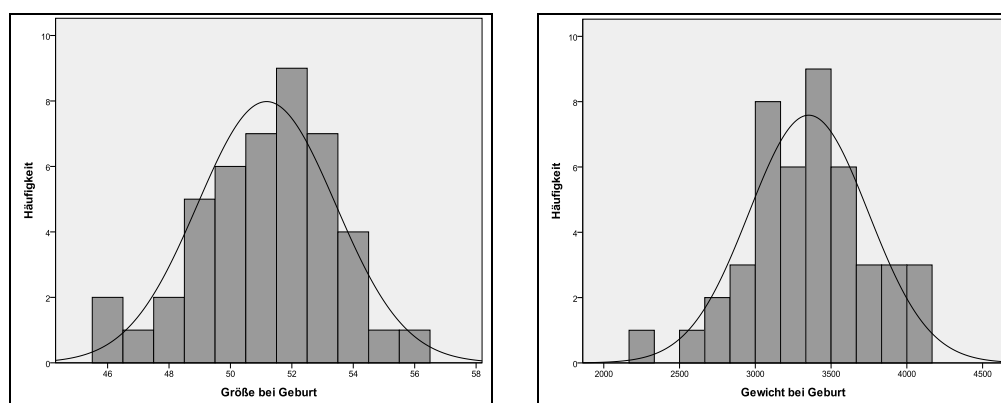


Abb. 28: Größe und Gewicht des Säuglings bei Geburt

Links ist die Größe (in cm) des Säuglings bei Geburt dargestellt. Diese lag zwischen 46 cm und 56 cm. Rechts ist das Gewicht (in Gramm) des Säuglings bei Geburt dargestellt. Das leichteste Baby wog 2290g das schwerste 4120g.

4.4.4 Gruppeneinteilung

Die erhobenen Informationen zu pränatalem Stress und den postnatalen Ergebnisvariablen sollten sowohl anhand von Korrelations- und multiplen linearen Regressionsanalysen ausgewertet werden, als auch anhand von t-Tests zum Vergleich der Gruppen Stress hoch vs. niedrig. Da das Konstrukt Stress umfassend operationalisiert wurde und die verschiedenen Aspekte mittels mehrerer Fragebogenmaße erhoben worden waren, wurde mit allen im Fragebogen berichteten Stressmaßen eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Mit Hilfe der ermittelten Faktorwerte für die Hauptkomponente Stress (HK Stress) wurden anschließend mittels Mediansplit die Gruppen Stress hoch vs. niedrig gebildet.

In einem ersten Schritt wurden hierzu für jeden der sechs Fragebögen (STAI, TICS, MDI, PSS, PDQ, ABF) die Interkorrelationen über alle drei Schwangerschaftstrimena überprüft. Für alle Fragebögen ergaben sich zwischen den drei Trimena signifikante positive Korrelationen, mit Ausnahme der Korrelation zwischen Trimenon 1 und 3 im ABF und der Korrelation zwischen Trimenon 1 und 3 im PSS, welche beide nur tendenziell positiv korreliert waren. Die Interkorrelationen lagen zwischen $r = .32$ und $r = .87$ (Anhang 9). In einem zweiten Schritt wurden pro Fragebogen Mittelwerte über die drei Trimena gebildet. Anschließend wurden sowohl die Interkorrelationen zwischen den sechs Fragebögen pro Trimenon, als auch die Interkorrelationen zwischen den Fragebögen für die gemittelten Werte überprüft (Anhang 10-13). Für Trimenon 1 korrelierten bis auf TICS und MDI alle Fragebögen signifikant positiv miteinander, die Korrelationen lagen bei $r = .34$ bis $r = .66$. In Trimenon 2 korrelierten alle Fragebögen signifikant positiv miteinander, die Korrelationen lagen zwischen $r = .32$ und $r = .78$. In Trimenon 3 korrelierten alle Fragebögen signifikant positiv miteinander bis auf ABF und MDI sowie ABF und PDQ, die nur tendenziell korreliert waren. Die Korrelationen lagen zwischen $r = .38$ und $r = .71$. Die über alle drei Trimena gemittelten Fragebogenwerte korrelierten alle signifikant positiv miteinander zwischen $r = .42$ und $r = .79$.

Auf Basis der gemittelten Werte wurde mit den sechs Fragebogenmaßen eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Die ermittelte Hauptkomponente wies einen Eigenwert von 4,09 auf undklärte 68,2% der Varianz auf. Die Eigenwerte der restlichen 5 Komponenten lagen zwischen 0,69 und 0,11. Abbildung 29

zeigt die Eigenwerte für die insgesamt 6 Faktoren der Hauptkomponentenanalyse. Im nächsten Schritt wurden nun Linearkombinationen anhand der ermittelten Koeffizienten aus der Hauptkomponentenanalyse und den gemittelten Fragebogenwerten gebildet und somit für jede Probandin der zugehörige Hauptkomponentenwert auf der neu gebildeten Skala „HK Stress“ ermittelt. Die Interkorrelationen zwischen den Werten auf der Skala HK Stress und den Komponenten der Hauptkomponentenanalyse (gemittelte Fragebogenwerte über alle drei Trimena) waren durchgehend signifikant positiv korreliert und lagen zwischen $r = .60$ und $r = .89$ (Anhang 14). Abbildung 30 zeigt die Verteilung der neu gebildeten Skala „HK Stress“. Der Mittelwert betrug $m = 21,5$, die Standardabweichung $sd = 6,9$, der niedrigste Wert lag bei $min=9,4$ und der höchste Wert bei $max = 43,9$. Anhand der Skala HK Stress wurden im Anschluss mittels Mediansplit (Median = 19,0541) aus der Gesamtstichprobe ($N = 46$) die Gruppen Stress hoch vs. niedrig (jeweils $n = 23$) gebildet.

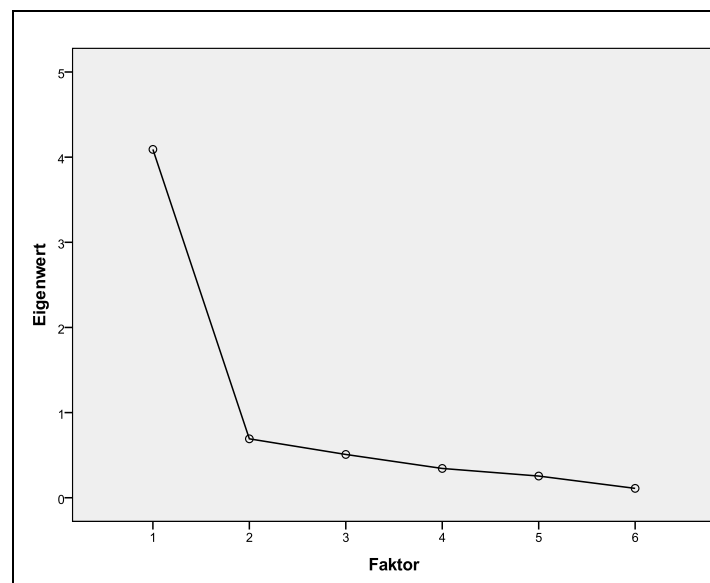


Abb. 29: Hauptkomponentenanalyse zur berichteten Stressbelastung

Dargestellt sind die Eigenwerte der sechs Komponenten (Faktoren) der Hauptkomponentenanalyse zur berichteten Stressbelastung aus den über alle drei Trimena gemittelten Werten in den Fragebögen (STAI, MDI, TICS, PSS, PDQ und ABF). Die erste Komponente mit einem Eigenwert von 4,1 klärt 68% der Varianz auf und wurde als Hauptkomponente Stress benannt.

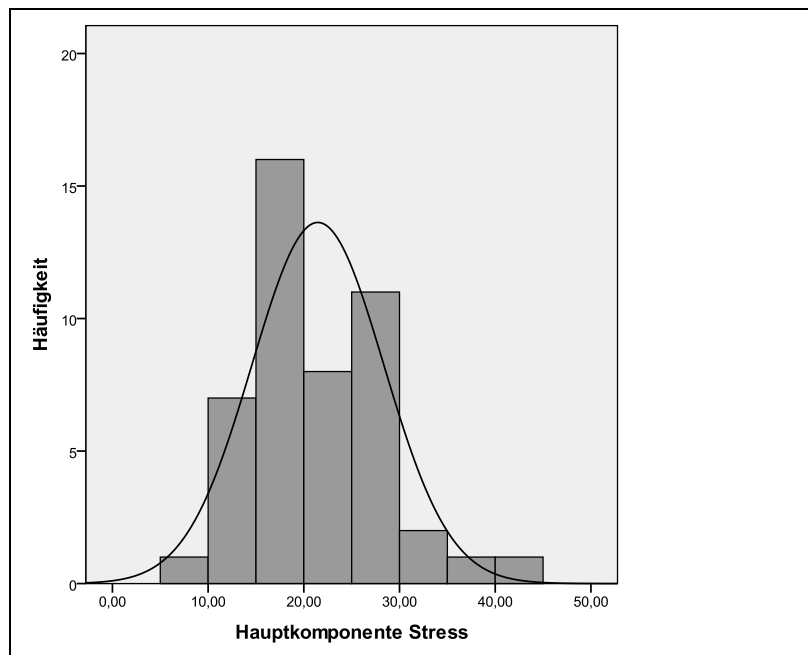


Abb. 30: Verteilung der gebildeten Skala „HK Stress“

Dargestellt ist die Verteilung der neu gebildeten Skala „HK Stress“, welche auf Basis der Hauptkomponentenanalyse gebildet wurde. Die X-Achse gibt die Hauptkomponentenwerte an, die Y-Achse die absoluten Häufigkeiten. Anhand dieser Skala wurden die Gruppen Stress hoch vs. niedrig durch Mediansplit gebildet.

Abschließend wurden für die Gruppen Stress hoch vs. niedrig anhand von t-Tests überprüft, ob sich die Gruppen in den sechs Fragebögen STAI, TICS, MDI, PSS, PDQ, ABF in jedem Trimenon, in den über alle drei Trimenen gemittelten Werten, sowie auf der neu gebildeten Skala HK Stress signifikant voneinander unterscheiden. Mit einer einzigen Ausnahme zeigten sich in allen t-Tests signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen Stress hoch vs. niedrig (Anhang 15-18). Lediglich für die Skala ABF zeigte sich in Trimenon 3 ein nur tendenzieller Unterschied ($p = .096$). Die auf Hauptkomponentenanalyse und Mediansplit beruhende Aufteilung der Schwangeren ermöglichte somit eine gelungene Unterscheidung zwischen hoher und niedriger Stressbelastung.

4.4.5 Vergleichende Stichprobenbeschreibung nach Gruppeneinteilung

Aufgrund der post hoc Gruppeneinteilung wurde im Folgenden überprüft, in wie weit die beiden Gruppen hinsichtlich der sozio-ökonomischen Parameter und weiterer relevanter Kenngrößen vergleichbar waren.

Die beiden Gruppen Stress hoch vs. niedrig unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des **Alters der Mutter** bei der Geburt ($t_{(44)} = .179$; $p = .859$) und ebenfalls nicht hinsichtlich der **Anzahl der Schwangerschaften** ($\text{Chi}^2_{(4)} = 1.658$; $p = .798$). Abbildung 31 zeigt die Anzahl der Schwangerschaften im Vergleich. Des Weiteren waren sie hinsichtlich des **Familienstandes** vergleichbar ($\text{Chi}^2_{(2)} = 2.182$; $p = .336$) sowie hinsichtlich der **Berufsqualifikation** ($\text{Chi}^2_{(4)} = 2.559$; $p = .634$) und der **täglichen Arbeitszeit** ($\text{Chi}^2_{(2)} = 1.871$; $p = .392$). Die Abbildung 32 zeigt die Berufsqualifikation und tägliche Arbeitszeit im Vergleich zwischen den Gruppen. Wie in Abbildung 33 zu sehen ist, waren die Gruppen auch hinsichtlich des monatlichen **Netto-Haushaltseinkommens** vergleichbar ($\text{Chi}^2_{(5)} = 7.600$; $p = .180$).

Der unwissentliche **Alkoholkonsum** zu Beginn der Schwangerschaft war gleich verteilt ($\text{Chi}^2_{(2)} = 3.029$; $p = .220$), ebenso die **Medikamenteneinnahme** ($\text{Chi}^2_{(2)} = 2.391$; $p = .303$). Tendenziell waren in der Gruppe mit hohem Stress mehr **Erkrankungen** ($\text{Chi}^2_{(1)} = 3.453$; $p = .063^{(*)}$). Ebenso war der **BMI** zu Trimenon 1 tendenziell höher in der Gruppe mit hohem Stress ($t_{(30)} = -1.794$; $p = .083^{(*)}$). In Trimenon 2 ($t_{(38)} = -2.951$; $p = .005^*$) und Trimenon 3 ($t_{(30)} = -2.228$; $p = .033^*$) weist die Gruppe mit hohem Stress einen jeweils signifikant höheren BMI auf (Abbildung 34).

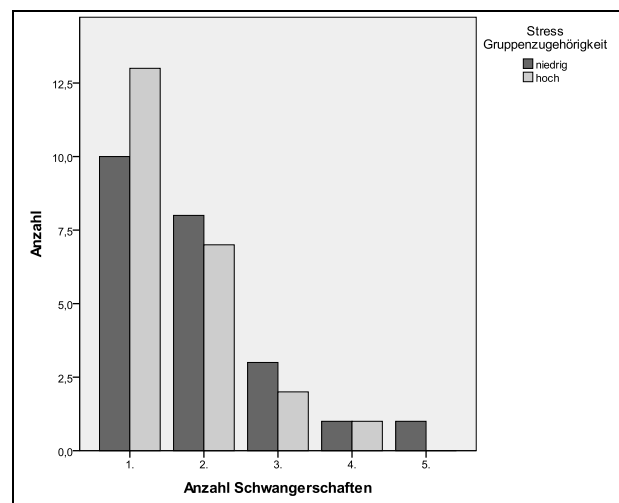


Abb. 31: Anzahl bisheriger Schwangerschaften (einschließlich aktueller)

Dargestellt ist Anzahl bisheriger Schwangerschaften einschließlich der aktuellen im Vergleich zwischen den Gruppen Stress hoch vs. Stress niedrig. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

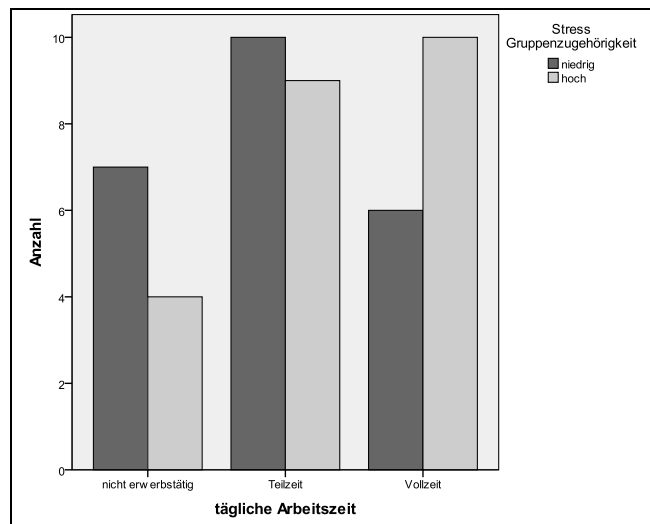


Abb. 32: Tägliche Arbeitszeit der Probandinnen während der Schwangerschaft

Dargestellt ist die tägliche Arbeitszeit der Schwangeren für die Gruppen Stress hoch (hellgrau) und Stress niedrig (dunkelgrau). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

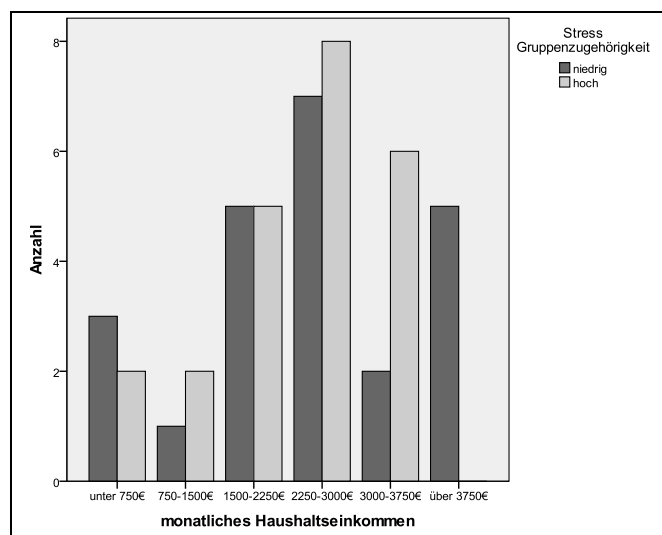


Abb. 33: Monatliches Netto-Haushaltseinkommen

Dargestellt ist die Verteilung des monatlichen Netto-Haushaltseinkommens über sechs Einkommenskategorien. Die Gruppen Stress niedrig (dunkelgrau) und Stress hoch (hellgrau) unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Im Hinblick auf relevante Parameter beim Kind zeigten sich insgesamt ebenfalls gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für das **Geschlecht des Säuglings** ($\chi^2_{(1)} = .088$; $p = .767$). Auch das **Alter des Säuglings** bei der Geburt ($t_{(42)} = 1.119$; $p = .270$), die **Geburtsgröße** ($t_{(43)} = -.251$; $p = .803$), das **Geburtsgewicht** ($t_{(43)} = -.106$; $p =$

.916), der **Kopfumfang** ($t_{(40)} = -0.717$; $p = .477$) und der **APGAR-Index** ($t_{(38)} = .500$; $p = .620$) unterschieden sich nicht signifikant. Im Hinblick auf die **Geburtsart** wies die Gruppe mit hohem Stress tendenziell mehr Kaiserschnitte auf ($\chi^2_{(1)} = 3.416$; $.065^{(*)}$). Zusammenfassend kann über alle Parameter hinweg insgesamt von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ausgegangen werden.

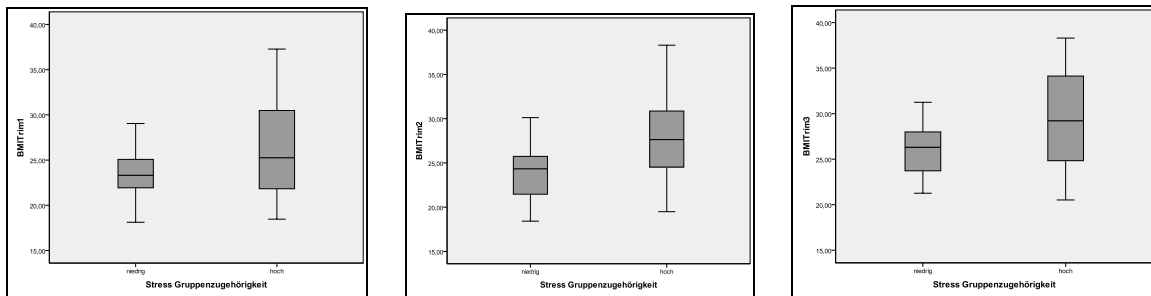


Abb. 34: BMI der Schwangeren in Trimenon 1/2/3 getrennt nach Gruppen

Dargestellt ist der Body-Mass-Index der Schwangeren in Trimenon 1, 2 und 3 für die Gruppen Stress hoch und Stress niedrig. In Trimenon 1 weisen die Schwangeren mit viel Stress einen tendenziell höheren BMI auf, in Trimenon 2 und 3 besteht ein signifikant höherer BMI in der Gruppe mit hoher Stressbelastung.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse zur pränatal berichteten Gesamtstressbelastung

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu den Hypothesen (H) in der zuvor aufgestellten Reihenfolge berichtet. Signifikante Ergebnisse und tendenzielle Effekte wurden zusätzlich zur Kennzeichnung fett hervorgehoben.

5.1.1 Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und Entwicklung

H1a: Motorische Entwicklung der Gruppen Stress hoch vs. niedrig

Dargestellt werden die Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese mittels t-Tests zu den Skalenmittelwerten.

Tab. 12: t-Test bei unabhängigen Stichproben, einseitig¹

	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
feinmotorische Entwicklung	Stress niedrig	23	18,30	,464			
	Stress hoch	23	18,65	,634	-,44	44	,330
grobmotorische Entwicklung	Stress niedrig	23	17,87	,617			
	Stress hoch	23	20,43	,996	-2,19	44	,017*

Die Ergebnisse der t-Tests zeigen eine signifikant bessere grobmotorische Entwicklung in der Gruppe mit hoher pränataler Stressbelastung. Säuglinge, deren

¹ In den nachfolgenden Tabellen zur Ergebnisdarstellung wurden folgende Abkürzungen verwendet:

* = signifikanter Effekt ($p \leq .05$)
 (*) = tendenzieller Effekt ($p \leq .10$)
 n = Anzahl Probanden im jeweiligen statistischen Test
 m = Mittelwert
 sem = Standardschätzfehler des Mittelwerts
 sd = Standardabweichung
 t = t-Wert der t-Test-Statistik
 df = Anzahl Freiheitsgrade
 p = Signifikanzwert der jeweiligen Teststatistik
 β = Beta-Gewicht der linearen Regressionsgleichung
 F = Wert der F-Bruch-Statistik
 r = Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson
 R = multiple Korrelation
 R^2 = quadrierte Korrelation, Anteil der Varianzaufklärung an der Gesamtvarianz
 R^2_{korr} = korrigierte quadrierte Korrelation

Mütter eine hohe pränatale Gesamtstressbelastung aufweisen, zeigen im Vergleich zu Säuglingen, deren Mütter eine niedrige pränatale Stressbelastung aufweisen, eine signifikant bessere grobmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese). Hinsichtlich der feinmotorischen Entwicklung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die H1a ist somit zu verwerfen.

Zur statistischen Kontrolle der potentiellen Störvariable **BMI**, für die sich in Trimenon 2 und 3 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt hat, wurde zusätzlich eine Partialkorrelation zwischen dem BMI und der grobmotorischen Entwicklung, bereinigt um den Einfluss durch die Gruppenzugehörigkeit, berechnet. Hierbei wurde überprüft, ob die signifikant bessere grobmotorische Entwicklung in der Gruppe mit hohem Stress statistisch auch durch einen signifikant höheren BMI in dieser Gruppe zu erklären ist.

Tab. 13: Partial-Korrelationen des Body-Mass-Index und der motorischen Entwicklung, bereinigt um den Einfluss durch die Gruppenzugehörigkeit

	n	grobmotorische Entwicklung
BMI in Trimenon 2	40	-,13
BMI in Trimenon 3	32	-,18

Die Ergebnisse zeigen, dass weder zwischen dem BMI in Trimenon 2 noch in Trimenon 3 ein signifikanter Zusammenhang mit der grobmotorischen Entwicklung besteht. Der festgestellte Unterschied in der grobmotorischen Entwicklung kann somit nicht alternativ durch den BMI der Schwangeren erklärt werden.

H1b: Kognitive Entwicklung der Gruppen Stress hoch vs. niedrig

Dargestellt werden die Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese mittels t-Test zu den Skalenmittelwerten.

Tab. 14: t-Test bei unabhängigen Stichproben, einseitig

	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
kognitive Entwicklung	Stress niedrig	23	26,87	,663			
	Stress hoch	23	27,30	,916	-,38	44	,302

Das Ergebnis des t-Tests zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der kognitiven Entwicklung. Die H1b ist somit zu verwerfen.

H1c: Zusammenhang berichteter Gesamtstress und motorische Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese.

Tab. 15: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung und der motorischen Entwicklung

	n	Hauptkomponente Stress
feinmotorische Entwicklung	46	,17
grobmotorische Entwicklung	46	,37*

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten positiven linearen Zusammenhang zwischen der Hauptkomponente Stress und der grobmotorischen Entwicklung. Für die grobmotorische Entwicklung wurde daher zusätzlich eine einfache lineare Regression berechnet, um den Anteil der aufgeklärten Varianz durch die Hauptkomponente Stress an der Gesamtvarianz anzugeben.

Tab. 16: Einfache lineare Regression mit der Hauptkomponente Stress als Prädiktor und der grobmotorischen Entwicklung als Kriterium

	β	F (1,44)	r	R ²	p
grobmotorische Entwicklung	,371	7,02	,371*	,138*	,011*

Es zeigt sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der grobmotorischen Entwicklung und der pränatalen Gesamtstressbelastung. Säuglinge, deren Mütter pränatal eine höhere Gesamtstressbelastung aufweisen, zeigen eine signifikant bessere grobmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese). Die Varianzaufklärung durch die Hauptkomponente Stress im Hinblick auf die grobmotorische Entwicklung beträgt 13,8%. Zwischen der feinmotorischen Entwicklung und der pränatalen Gesamtstressbelastung zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang. Die H1c ist somit zu verwerfen.

H1d: Zusammenhang berichteter Gesamtstress und kognitive Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese.

Tab. 17: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung und der kognitiven Entwicklung

	n	Hauptkomponente Stress
kognitive Entwicklung	46	,06

Zwischen der kognitiven Entwicklung und der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung und zeigt sich kein signifikanter linearer Zusammenhang. Die H1d ist somit zu verwerfen.

5.1.2 Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und Temperament

H2a: Schwieriges Temperament der Gruppen Stress hoch vs. niedrig

Dargestellt werden die Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese mittels t-Test zu den Skalenmittelwerten. Höhere Werte für Unbehagen bei neuen Reizen, Beruhigbarkeit und Motorische Aktivität kennzeichnen ein schwierigeres Temperament.

Tab. 18: t-Test bei unabhängigen Stichproben, zweiseitig

	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
Unbehagen bei neuen Reizen	Stress niedrig	23	62,52	3,05			
	Stress hoch	22	66,59	4,33	-,77	43	,443
Beruhigbarkeit	Stress niedrig	23	47,13	2,02			
	Stress hoch	22	48,09	2,30	-,32	43	,755
Motorische Aktivität	Stress niedrig	23	47,26	2,02			
	Stress hoch	22	50,41	2,26	-1,04	43	,304

Die Ergebnisse der t-Tests zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Temperaments. Die H2a ist somit zu verwerfen.

H2b: Zusammenhang berichteter Gesamtstress und schwieriges Temperament

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Höhere Werte für Unbehagen bei neuen Reizen, Beruhigbarkeit und Motorische Aktivität kennzeichnen ein schwierigeres Temperament.

Tab. 19: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung und eines schwierigen Temperaments

	n	Hauptkomponente Stress
Unbehagen bei neuen Reizen	45	,191
Beruhigbarkeit	45	,070
Motorische Aktivität	45	,184

Zwischen einem schwierigen Temperament und der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung zeigt sich kein signifikanter linearer Zusammenhang. Die H2b ist somit zu verwerfen.

5.1.3 Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und basales Kortisol der Säuglinge

H3a: Basales Kortisol der Gruppen Stress hoch vs. niedrig

Dargestellt werden die Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese mittels t-Test zu den Mittelwerten der Kortisolausschüttung (nmol/L). Die basale Kortisolausschüttung wurde anhand der „Area under the curve with respect to ground“ für die Kortisolausschüttung im Gesamttagesverlauf (DAY AUC_G) sowie anhand der „Area under the curve with respect to increase“ für die Kortisolausschüttung während der Aufwachreaktion (CAR AUC_IMAX) bestimmt.

Tab. 20: t-Test bei unabhängigen Stichproben, zweiseitig

	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
DAY AUC_G	Stress niedrig	15	1524,42	71,77	1,064	22	,299
	Stress hoch	9	1385,22	120,04			
CAR AUC_IMAX	Stress niedrig	8	12,66	6,33	1,11	16	,282
	Stress hoch	10	6,10	1,57			

Die Ergebnisse der t-Tests zeigen weder für die die Gesamttagesausschüttung an Kortisol noch für die morgentliche Aufwachreaktion einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der basalen Kortisolausschüttung. Die H3a ist zu verwerfen.

H3b: Zusammenhang berichteter Gesamtstress und basales Kortisol

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Die basale Kortisolausschüttung wurde anhand der „Area under the curve with respect to ground“ für die Kortisolausschüttung im Gesamttagesverlauf (DAY AUC_G) sowie anhand der „Area under the curve with respect to increase“ für die Kortisolausschüttung während der Aufwachreaktion (CAR AUC_IMAX) bestimmt.

Tab. 21: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung und der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge

	n	Hauptkomponente Stress
DAY AUC_G	24	-,19
CAR AUC_IMAX	19	-,20

Zwischen der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge und der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung zeigt sich kein signifikanter linearer Zusammenhang. Die H3b ist somit zu verwerfen.

Zusätzlich zur Auswertung der Kortisolausschüttung über die Kennwerte wurde das **Kortisoltagesprofil** varianzanalytisch zwischen den beiden Gruppen verglichen. Tabelle 22 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge zwischen 7 Uhr und 20 Uhr für die Gruppen Stress niedrig und Stress hoch.

Tab. 22: Mittelwerte der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge im Tagesverlauf

	n		7.00h	7.30h	7.45h	8.00h	11.00 h	15.00h	20.00h
Stress niedrig	15	m	2,44	2,36	2,06	1,95	1,98	1,86	1,34
		sd	0,36	0,32	0,45	0,39	0,52	0,66	0,57
Stress hoch	9	m	2,43	2,42	1,99	2,00	1,98	1,51	1,11
		sd	0,66	0,72	0,88	0,49	0,65	0,42	0,56

Zur Überprüfung der Annahme der Varianzhomogenität als Voraussetzung wurde der Mauchly-Test durchgeführt. Da der Test auf Sphärizität signifikant wurde ($\chi^2_{(20)} = 54.990; .000$) wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser durchgeführt. Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse.

Tab. 23: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einem Faktor, abhängige Variable: mittlere basale Kortisolverteilung

	df	SS	MS	F	p
Kortisoltagesverlauf	3,938	23,249	5,904	19,471	,000*
Gruppe	1	0,230	0,230	0,258	,616
Kortisoltagesverlauf x Gruppe	3,938	0,810	0,206	0,679	,606
Residual (Kortisolverlauf)	86,632	26,268	0,303		
Residual (Gruppe)	22	19,571	0,890		

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen einen signifikanten Effekt für die Veränderung der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge im Tagesverlauf (Abb. 35). Der Vergleich der Gruppen Stress hoch vs. niedrig zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Kortisoltagesverlaufs.

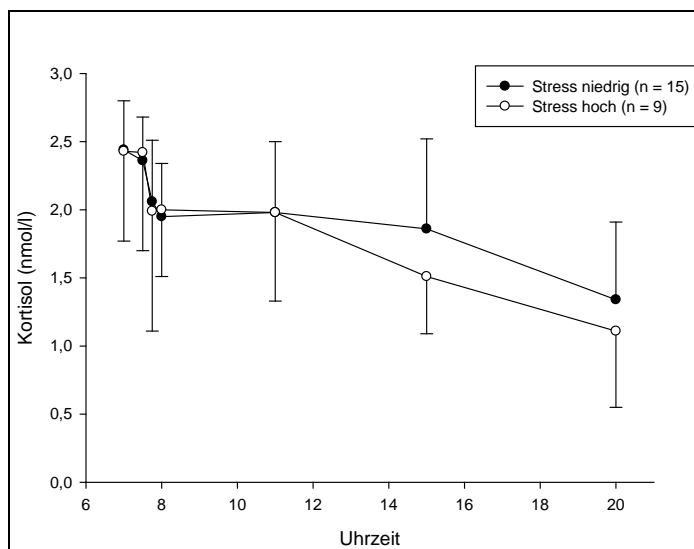


Abb. 35: Basale Kortisolausschüttung der Säuglinge im Tagesverlauf für beide Gruppen

Dargestellt ist die basale Kortisolausschüttung (nmol/l) der Säuglinge im Tagesverlauf, getrennt für die Gruppen Stress hoch und Stress niedrig. Die Messzeitpunkte waren: 7.00h, 7.30h, 7.45h, 8.00h, 11.00h, 15.00h und 20.00h. Es zeigte sich eine signifikante Veränderung im Tagesverlauf, die beiden Gruppen unterschieden sich im Verlauf nicht signifikant voneinander.

5.1.4 Berichtete pränatale Gesamtstressbelastung und Kortisolreaktion der Säuglinge

H4a: Stärke der Kortisolausschüttung der Gruppen Stress hoch vs. niedrig

Dargestellt werden die Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese mittels t-Test zu den Mittelwerten der Kortisolausschüttung (nmol/L). Die Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor wurde anhand der „Area under the curve with respect to increase“ (STILL AUC_IMAX) bestimmt.

Tab. 24: t-Test bei unabhängigen Stichproben, einseitig

	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
STILL AUC_IMAX	Stress niedrig	10	6,94	2,30	-,235	20	,408
	Stress hoch	12	7,65	1,20			

Das Ergebnis des t-Tests zeigt keinen Unterschied hinsichtlich der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor. Die H4a ist somit zu verwerfen.

H4b: Zusammenhang berichteter Gesamtstress und Stärke der Kortisolausschüttung

Dargestellt wird die Produkt-Moment-Korrelation zur Überprüfung der Hypothese. Die Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor wurde anhand der „Area under the curve with respect to increase“ (STILL AUC_IMAX) bestimmt.

Tab. 25: Produkt-Moment-Korrelation der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung und der Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor

	n	Hauptkomponente Stress
STILL AUC_IMAX	22	,10

Zwischen der Stärke der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor und der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung zeigt sich kein signifikanter linearer Zusammenhang. Die H4b ist somit zu verwerfen.

Zusätzlich zur Auswertung der Kortisolausschüttung über die Kennwerte wurde der **Verlauf der Kortisolreaktion** auf den Stressor varianzanalytisch zwischen den beiden Gruppen verglichen. Tabelle 26 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Stresskortisolreaktion der Säuglinge bis 40 Minuten nach Stressinduktion.

Tab. 26: Mittelwerte der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor

	n		Baseline	10 min	20 min	30 min	40 min
Stress niedrig	12	m	1,94	1,98	2,00	2,07	2,04
		sd	0,43	0,36	0,49	0,42	0,34
Stress hoch	17	m	1,64	1,71	1,83	1,70	1,78
		sd	0,43	0,41	0,63	0,46	0,35

Zur Überprüfung der Annahme der Varianzhomogenität als Voraussetzung wurde der Mauchly-Test durchgeführt, der nicht signifikant wurde ($\text{Chi}^2_{(9)} = 13.440; .144$), so dass die Voraussetzungen als erfüllt angesehen werden können. Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse.

Tab. 27: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einem Faktor, abhängige Variable: Kortisolverteilung in Reaktion auf einen Stressor

	df	SS	MS	F	p
Kortisolstressreaktion	4	0,310	0,077	0,743	,565
Gruppe	1	2,658	2,658	4,707	,039*
Kortisolstressreaktion x Gruppe	4	0,144	0,036	0,346	,847
Residual (Kortisolreaktion)	108	11,248	0,104		
Residual (Gruppe)	27	15,247	0,565		

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen nicht den angenommenen signifikanten Haupteffekt für die Veränderung der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor (Abb. 36). Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Gruppe. Säuglinge, deren Mütter in der Schwangerschaft mehr Stress berichteten, wiesen über alle Messwerte hinweg eine Kortisolausschüttung auf niedrigerem Niveau auf. Bei Betrachtung möglicher Interaktionseffekte zeigten sich jedoch keine signifikant unterschiedlichen Verläufe der Stresskortisolausschüttung zwischen den beiden Gruppen.

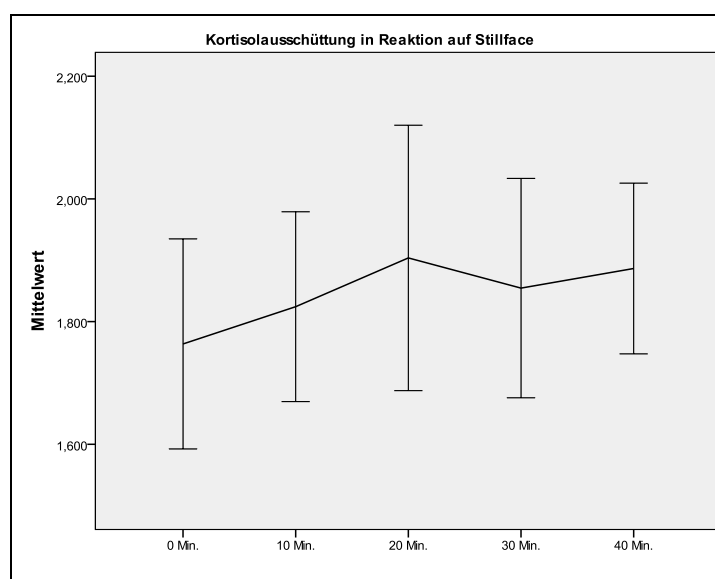


Abb. 36: Kortisolverlauf in Reaktion auf Stressinduktion mit Still-Face-Paradigma

Dargestellt ist die Kortisolausschüttung (nmol/l) aller Säuglinge in Reaktion auf das Still Face Paradigma. Es erfolgte eine Baselinemessung sowie Messungen im Verlauf nach 10 min, 20 min, 30 min und 40 min. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung im Verlauf.

5.2 Ergebnisse zur pränatal mittleren basalen Kortisolausschüttung

5.2.1 Pränatale basale Kortisolausschüttung und Entwicklung

H5a: Zusammenhang mittlere basale Kortisolausschüttung und motorische Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die mittlere pränatale basale Kortisolausschüttung der

Mütter über drei Trimenen anhand der Parameter M_DAY AUC_G für die Gesamtageskortisolausschüttung und M_CAR AUC_IMAX für die Morgenkortisolausschüttung, sowie die grob- und feinmotorische Entwicklung.

Tab. 28: Produkt-Moment-Korrelationen der mittleren basalen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft und der motorischen Entwicklung

	n	M_DAY AUC_G	n	M_CAR AUC_IMAX
feinmotorische Entwicklung	45	,108	43	-,047
grobmotorische Entwicklung	45	-,052	43	-,070

Zwischen der mittleren pränatalen basalen Kortisolausschüttung der Mütter und der motorischen Entwicklung der Säuglinge zeigt sich kein signifikanter linearer Zusammenhang. Die H5a ist somit zu verwerfen.

H5b: Zusammenhang mittlere basale Kortisolausschüttung und kognitive Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die mittlere pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter über drei Trimenen anhand der Parameter M_DAY AUC_G für die Gesamtageskortisolausschüttung und M_CAR AUC_IMAX für die Morgenkortisolausschüttung sowie die kognitive Entwicklung der Säuglinge.

Tab. 29: Produkt-Moment-Korrelationen der mittleren basalen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft und der kognitiven Entwicklung

	n	M_DAY AUC_G	n	M_CAR AUC_IMAX
kognitive Entwicklung	45	-,014	43	,007

Zwischen der mittleren pränatalen basalen Kortisolausschüttung der Mütter und der kognitiven Entwicklung der Säuglinge zeigt sich kein signifikanter linearer Zusammenhang. Die H5b ist somit zu verwerfen.

Zur Überprüfung, ob sich die vorausgesetzte **zirkadiane Rhythmik** auch in der gemittelten Tageskortisolmessung der Mütter zeigt, wurde das mittlere Kortisoltagessprofil varianzanalytisch ausgewertet und ein signifikanter Haupteffekt für den Messwiederholungsfaktor Tagesverlauf erwartet. Tabelle 30 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemittelten (Trimenon 1-3) basalen Kortisolausschüttung der Mütter zwischen 7 Uhr und 20 Uhr für die Gruppen Stress niedrig und Stress hoch.

Tab. 30: Mittelwerte der mittleren basalen Kortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf

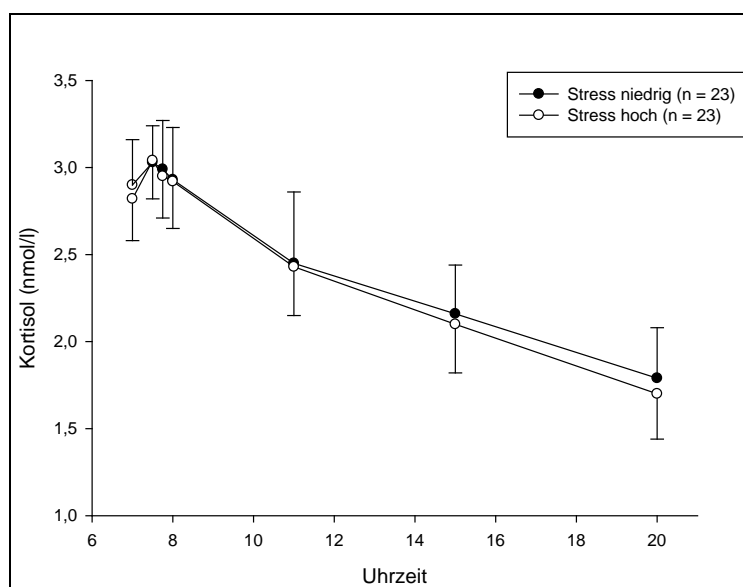
	n		7.00h	7.30h	7.45h	8.00h	11.00 h	15.00h	20.00h
Stress niedrig	23	m	2,90	3,03	2,99	2,93	2,45	2,16	1,79
		sd	0,26	0,21	0,28	0,30	0,41	0,28	0,29
Stress hoch	22	m	2,82	3,04	2,95	2,92	2,43	2,10	1,70
		sd	0,24	0,22	0,24	0,27	0,28	0,28	0,26

Zur Überprüfung der Annahme der Varianzhomogenität als Voraussetzung wurde der Mauchly-Test durchgeführt. Da der Test auf Sphärizität signifikant wurde ($\chi^2_{(20)} = 83.625; .000$) wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser durchgeführt. Tabelle 31 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse.

Tab. 31: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einem Faktor, abhängige Variable: mittlere basale Kortisolverteilung

	df	SS	MS	F	p
Kortisol tagesverlauf	3,715	66,317	17,852	285,130	,000*
Gruppe	1	0,125	0,125	0,415	,523
Kortisol tagesverlauf x Gruppe	3,715	0,083	0,022	0,358	,825
Residual (Kortisol verlauf)	159,739	10,001	0,063		
Residual (Gruppe)	43	12,962	0,301		

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen den erwarteten signifikanten Haupteffekt für die Veränderung der mittleren basalen Kortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf (Abb. 37).

**Abb. 37: Mittlere Kortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf für beide Gruppen**

Dargestellt ist die mittlere basale Kortisolausschüttung (nmol/l) der Mütter im Tagesverlauf, getrennt für die Gruppen Stress hoch und Stress niedrig. Die Messzeitpunkte waren: 7.00h, 7.30h, 7.45h, 8.00h, 11.00h, 15.00h und 20.00h. Es zeigte sich eine signifikante Veränderung im Tagesverlauf, die beiden Gruppen unterschieden sich im Verlauf nicht signifikant voneinander.

5.2.2 Pränatale basale Kortisolausschüttung und Temperament

H6: Zusammenhang mittlere basale Kortisolausschüttung und Temperament

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die mittlere pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter über drei Trimenen anhand der Parameter M_DAY AUC_G für die Gesamttageskortisolausschüttung und M_CAR AUC_IMAX für die Morgenkortisolausschüttung.

Tab. 32: Produkt-Moment-Korrelationen der mittleren basalen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft und des Temperaments

	n	M_DAY AUC_G	n	M_CAR AUC_IMAX
Unbehagen bei neuen Reizen	44	,026	42	-,198
Beruhigbarkeit	44	-,073	42	-,039
Motorische Aktivität	44	,004	42	,221(*)

Zwischen der mittleren pränatalen basalen Kortisolausschüttung der Mütter und dem Temperament der Säuglinge zeigt sich nur für den Parameter CAR AUC_IMAX ein tendenzieller positiver Zusammenhang mit der Motorischen Aktivität des Säuglings. Säuglinge, deren Mütter in der Schwangerschaft eine höhere mittlere Morgenkortisolausschüttung aufwiesen, zeigen eine tendenziell höhere allgemeine Motorische Aktivität. Die H6 kann somit lediglich teilweise bestätigt werden.

5.2.3 Pränatale basale Kortisolausschüttung und basales Kortisol der Säuglinge

H7: Zusammenhang mittlere basale Kortisolausschüttung der Mütter und basales Kortisol der Säuglinge

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die mittlere pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter über drei Trimenen anhand der Parameter M_DAY AUC_G für die Gesamttageskortisolausschüttung und M_CAR AUC_IMAX für die Morgenkortisolausschüttung. Die basale Kortisolausschüttung der Säuglinge wurde anhand der Parameter DAY AUC_G sowie CAR AUC_IMAX bestimmt.

Tab. 33: Produkt-Moment-Korrelationen der mittleren basalen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft und des basalen Kortisols der Säuglinge

	n	M_DAY AUC_G	n	M_CAR AUC_IMAX
DAY AUC_G (Säuglinge)	24	,419*	22	,114
CAR AUC_IMAX (Säuglinge)	19	,052	18	,199

Zwischen der mittleren pränatalen basalen Kortisolausschüttung der Mütter und der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge zeigt sich für den Parameter M_DAY AUC_G ein signifikant positiver Zusammenhang mit dem Parameter DAY AUC_G. Säuglinge, deren Mütter in der Schwangerschaft eine höhere mittlere Tageskortisolausschüttung aufwiesen, zeigen eine signifikant höhere Tageskortisolausschüttung. Die H7 kann somit lediglich in Teilen bestätigt werden.

5.2.4 Pränatale basale Kortisolausschüttung und Kortisolreaktion der Säuglinge

H8: Zusammenhang mittlere basale Kortisolausschüttung und Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die mittlere pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter über drei Trimenen anhand der Parameter M_DAY AUC_G für die Gesamttageskortisolausschüttung und M_CAR AUC_IMAX für die Morgenkortisolausschüttung. Die Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor wurde anhand der „Area under the curve with respect to increase“ (STILL AUC_IMAX) bestimmt.

Tab. 34: Produkt-Moment-Korrelationen der mittleren basalen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft und der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor

	n	M_DAY AUC_G	n	M_CAR AUC_IMAX
STILL AUC_IMAX	28	,364*	26	,177

Zwischen der mittleren pränatalen basalen Kortisolausschüttung der Mütter und der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor zeigt sich für den Parameter M_DAY AUC_G ein signifikant positiver linearer Zusammenhang. Säuglinge, deren Mütter in der Schwangerschaft eine höhere mittlere Tageskortisolausschüttung aufwiesen, zeigen eine signifikant höhere Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor. Die H8 kann somit für einen Parameter bestätigt werden.

Im Hinblick auf die zusammengefassten Maße für berichtete Stressbelastung (HK-Stress) und die gemittelte pränatale Kortisolausschüttung der Mütter (M_DAY AUC_G und M_CAR AUC_IMAX) wurde zudem die Annahme eines moderaten positiven Zusammenhangs überprüft. Tabelle 41 zeigt die Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung und der basalen Kortisolausschüttung der Mütter.

Tab. 35: Produkt-Moment-Korrelationen der HK-Stress und der mütterlichen Kortisolmaße

	n	HK-Stress
M_DAY AUC_G	45	,122
M_CAR AUC_IMAX	43	-,002

Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen der zusammengefassten berichteten Stressbelastung und der über drei Trimenen gemittelten basalen Kortisolausschüttung der Mütter.

5.3 Ergebnisse zur zeitpunktabhängigen berichteten Stressbelastung

5.3.1 Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und Entwicklung

H9a: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang berichtete pränatale Stressbelastung und motorische Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurden die Stresswerte auf den einzelnen Stressfragebögen zu jedem Trimenon (Trim1-Trim3) und die motorische Entwicklung.

Tab. 36: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung pro Trimenon und der motorischen Entwicklung

	feinmotorische Entwicklung						grobmotorische Entwicklung					
	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3
STAI	32	-,044	43	,107	38	,132	32	-,098	43	,324*	38	,387*
MDI	32	,336*	44	,206(*)	43	,050	32	,601*	44	,439*	43	,285*
TICS	33	-,052	44	-,159	37	,189	33	,006	44	,100	37	,250(*)
ABF	31	-,102	43	,040	41	,070	31	,253(*)	43	,044	41	,161
PSS	32	,096	43	,082	38	-,202	32	,393*	43	,296*	38	-,079
PDQ	31	,122	44	,244(*)	43	,101	31	,387*	44	,517*	43	,241(*)

Hinsichtlich der **feinmotorischen Entwicklung** zeigt sich mit dem MDI für Trimenon 1 ein signifikant positiver linearer Zusammenhang. Säuglinge, deren Mütter in

Trimenon 1 depressiver waren, weisen demnach eine signifikant bessere feinmotorische Entwicklung auf (entgegen der Hypothese).

Hinsichtlich der feinmotorischen Entwicklung zeigen sich mit dem MDI und dem PDQ für Trimenon 2 tendenziell positive lineare Zusammenhänge. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 2 depressiver waren und mehr schwangerschaftsspezifische Ängste aufwiesen, zeigen eine tendenziell bessere feinmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese).

Hinsichtlich der **grobmotorischen Entwicklung** zeigen sich für Trimenon 1 signifikant positive Zusammenhänge mit dem MDI, PSS und PDQ, sowie ein tendenziell positiver linearer Zusammenhang mit dem ABF (entgegen der Hypothese). Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 1 mehr Depressivität, mehr wahrgenommenen Stress sowie mehr schwangerschaftsspezifische Ängste (bzw. mehr Alltagsbelastungsfaktoren) berichteten, zeigen eine signifikant (bzw. tendenziell) bessere grobmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese).

Hinsichtlich der grobmotorischen Entwicklung zeigen sich für Trimenon 2 signifikant positive lineare Zusammenhänge mit dem STAI, MDI, PSS und PDQ (entgegen der Hypothese). Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 2 mehr Depressivität, mehr allgemeine Ängste, eine erhöhte wahrgenommene Stressbelastung oder mehr schwangerschaftsspezifische Ängste aufwiesen, zeigen eine signifikant bessere grobmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese).

Hinsichtlich der grobmotorischen Entwicklung zeigt sich für Trimenon 3 ein signifikant positiver linearer Zusammenhang mit dem STAI sowie dem MDI und ein tendenziell positiver linearer Zusammenhang mit dem TICS und dem PDQ. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 3 mehr Ängste und Depressivität (bzw. mehr chronischen Stress und schwangerschaftsspezifische Ängste) aufwiesen, zeigen eine signifikante (tendenziell) bessere grobmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese).

Für die grobmotorische Entwicklung zeigt sich somit insgesamt in allen drei Trimenen bei höheren pränatalen Stressparametern eine bessere Entwicklung. Entsprechend der Ergebnisse für die fein- und grobmotorische Entwicklung ist die H9a zu verwerfen.

Im Folgenden werden zusätzlich die **deskriptiven Statistiken** für den **STAI** und **MDI** pro Trimenon berichtet. Für den STAI wurden die Werte zu der im Manual angegebenen Normstichprobe „Frauen gesamt“ in Bezug gesetzt und somit in Werte auf der T-Skala ($m = 50$, $sd = 10$) überführt. Für den MDI liegen Summenscores zu Grunde (cut-off-Wert für klinisch bedeutsame Depressivität ≥ 26).

Tab. 37: Deskriptive Statistiken für MDI und STAI pro Trimenon

	Trimenon 1			Trimenon 2			Trimenon 3		
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd
STAI	32	53,06	8,49	43	52,37	9,99	38	52,03	9,68
MDI	32	14,75	8,23	44	11,09	6,66	43	10,60	7,21

Im STAI zeigen sich in allen drei Trimena Mittelwerte um $t = 50$ und Standardabweichungen um $sd = 10$. Im MDI liegen die mittleren Summenwerte mit Werten zwischen 11 und 15 in allen drei Trimena deutlich unterhalb des cut-off-Wertes für klinisch bedeutsame Depressivität.

H9b: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang berichtete pränatale Stressbelastung und kognitive Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurden die Stresswerte auf den einzelnen Stressfragebögen zu jedem Trimenon (Trim1-Trim3) und die kognitive Entwicklung.

Tab. 38: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung pro Trimenon und der kognitiven Entwicklung

	n	kognitive Entwicklung				
		Trim1	n	Trim2	n	Trim3
STAI	32	-,142	43	,048	38	,020
MDI	32	,251(*)	44	,183	43	,089
TICS	33	-,190	44	-,194	37	,019
ABF	31	-,020	43	-,127	41	,089
PSS	32	,161	43	-,006	38	-,145
PDQ	31	-,042	44	,188	43	,043

Hinsichtlich der kognitiven Entwicklung zeigt sich mit dem MDI für Trimenon 1 ein tendenziell positiver linearer Zusammenhang. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 1 depressiver waren, zeigen eine tendenziell bessere kognitive Entwicklung (entgegen der Hypothese). Entsprechend der Ergebnisse für die kognitive Entwicklung ist die H9b zu verwerfen.

5.3.2 Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und Temperament

H10: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang berichtete pränatale Stressbelastung und schwieriges Temperament

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurden die Stresswerte auf den einzelnen Stressfragebögen zu jedem Trimenon (Trim1-Trim3) und verschiedene Aspekte schwierigen Temperaments des Säuglings. Höhere Werte für Unbehagen bei neuen Reizen, Beruhigbarkeit und Motorische Aktivität kennzeichnen ein schwierigeres Temperament.

Tab. 39: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung pro Trimenon und eines schwierigen Temperaments

	Unbehagen bei neuen Reizen						Beruhigbarkeit					
	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3
STAI	31	,029	42	,228(*)	37	,355*	31	-,345	42	-,168	37	,006
MDI	31	,321*	43	,060	42	,096	31	-,046	43	-,148	42	,203(*)
TICS	32	,178	43	,162	36	,465*	32	,010	43	-,134	36	,329*
ABF	30	,114	42	,259*	40	,091	30	-,250	42	-,168	40	,063
PSS	31	,245(*)	42	,332*	37	-,290	31	-,189	42	-,233	37	,043
PDQ	30	,420*	43	,369*	42	,141	30	-,033	43	,104	42	,156

Tab. 40: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung pro Trimenon und eines schwierigen Temperaments

	Motorische Aktivität					
	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3
STAI	31	,062	42	,128	37	,234(*)
MDI	31	,263 (*)	43	,002	42	,166
TICS	32	,079	43	,016	36	,180
ABF	30	,323*	42	,066	40	,066
PSS	31	,192	42	,234(*)	37	,238(*)
PDQ	30	,091	43	,113	42	-,038

Hinsichtlich des **Unbehagens bei Konfrontation mit neuen Reizen** zeigt sich in Trimenon 1 ein signifikant positiver linearer Zusammenhang für den MDI und den PDQ, sowie ein tendenzieller positiver linearer Zusammenhang für den PSS. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 1 depressiver waren, mehr schwangerschaftsspezifische und wahrgenommene Ängste aufwiesen, zeigen ein signifikant (bzw. tendenziell) größeres Unbehagen bei Konfrontation mit neuen Reizen. In Trimenon 2 zeigt sich hinsichtlich des Unbehagens bei neuen Reizen ebenfalls ein signifikant positiver linearer Zusammenhang für den PDQ, PSS und ABF, sowie ein tendenzieller positiver linearer Zusammenhang für den STAI. Säuglinge, deren

Mütter in Trimenon 2 mehr Alltagsbelastungsfaktoren erlebten, mehr allgemeinen wahrgenommenen und schwangerschaftsspezifischen Stress berichteten, sowie erhöhte allgemeine Ängste, weisen ein signifikant (bzw. tendenziell) höheres Unbehagen bei Konfrontation mit neuen Reizen auf. Auch in Trimenon 3 zeigt sich hinsichtlich des Unbehagens bei neuen Reizen ein signifikant positiver linearer Zusammenhang für den STAI sowie den TICS. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 3 von mehr allgemeinen Ängsten und mehr chronischem Stress berichteten, weisen im Alter von 5 Monaten ein signifikant größeres Unbehagen bei Konfrontation mit neuen Reizen auf.

Hinsichtlich des Aspektes **Beruhigbarkeit** zeigt sich nur in Trimenon 3 ein signifikant positiver Zusammenhang zum TICS, sowie ein tendenzieller positiver Zusammenhang zum MDI. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 3 mehr chronischen Stress und eine erhöhte Depressivität berichteten, lassen sich signifikant (bzw. tendenziell) schlechter beruhigen.

Im Hinblick auf die allgemeine **motorische Aktivität** des Säuglings zeigt sich in Trimenon 1 ein signifikant positiver linearer Zusammenhang mit dem ABF, sowie ein tendenzieller positiver linearer Zusammenhang mit dem MDI. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 1 mehr Alltagsbelastungen sowie eine erhöhte Depressivität berichteten, weisen eine signifikant (bzw. tendenziell) höhere motorische Aktivität auf. Für Trimenon 2 zeigt sich ein tendenzieller positiver linearer Zusammenhang mit dem PSS. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 2 mehr wahrgenommenen Stress berichteten, weisen eine tendenziell höhere allgemein motorische Aktivität auf. Für Trimenon 3 schließlich zeigen sich ebenfalls zwei tendenzielle positive lineare Zusammenhänge mit den STAI und PSS. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 3 mehr Ängste berichteten, weisen eine tendenziell höhere allgemeine Motorische Aktivität auf. Die H10 kann somit in Teilen bestätigt werden.

5.3.3 Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und basales Kortisol der Säuglinge

H11: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang berichtete pränatale Stressbelastung und basale Kortisolausschüttung der Säuglinge

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurden die Stresswerte auf den einzelnen Stressfragebögen zu jedem Trimenon (Trim1-Trim3) und die basale Kortisolausschüttung anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX.

Tab. 41: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung pro Trimenon und der basalen Kortisolausschüttung des Säuglings

	DAY AUC_G						CAR AUC_IMAX					
	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3
STAI	15	-,135	23	-,050	21	,157	15	-,118	17	,189	14	-,197
MDI	15	-,379	23	-,416*	23	-,097	15	-,051	17	-,063	16	-,113
TICS	16	,075	23	,289	20	,304	16	-,067	17	-,078	13	-,272
ABF	15	,161	23	,040	21	-,169	13	-,324	17	-,149	16	-,397
PSS	15	-,332	23	-,126	21	-,049	15	,231	17	,190	14	-,350
PDQ	15	-,422	23	-,416*	23	,041	14	-,267	17	-,281	16	-,232

Hinsichtlich der basalen Kortisolausschüttung zeigen sich für den Parameter DAY AUC_G signifikant negative Zusammenhänge mit dem MDI und dem PDQ in Trimenon 2. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 2 eine erhöhte Depressivität und mehr schwangerschaftsspezifische Ängste aufwiesen, zeigen eine signifikant niedrigere basale Kortisolausschüttung. Für den Parameter CAR AUC_IMAX zeigen sich in keinem der Trimena signifikante Zusammenhänge. Die H11 kann somit für einen Parameter der basalen Kortisolausschüttung in Teilen bestätigt werden.

5.3.4 Zeitpunktabhängige berichtete Stressbelastung und Kortisolreaktion der Säuglinge

H12: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang berichtete pränatale Stressbelastung und Stärke der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurden die Stresswerte auf den einzelnen Stressfragebögen zu jedem Trimenon (Trim1-Trim3) und die Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor anhand des Parameters STILL AUC_IMAX.

Tab. 42: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung pro Trimenon und der Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf Stressor

	n	Trim1	STILL AUC_IMAX		n	Trim3
			n	Trim2		
STAI	13	,204	20	-,087	19	,025
MDI	13	,112	21	-,278	21	-,183
TICS	14	,393(*)	21	,282	18	,160
ABF	13	,189	20	,173	19	,445 *
PSS	13	,107	20	,099	19	,102
PDQ	13	,138	21	-,186	21	,181

Hinsichtlich der Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor zeigt sich ein tendenziell positiver Zusammenhang mit dem TICS für Trimenon 1. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 1 mehr chronischen Stress berichteten, zeigen eine tendenziell stärkere Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor.

Hinsichtlich der Stärke der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor zeigt sich ein signifikant positiver Zusammenhang mit dem ABF für Trimenon 3. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 3 mehr Alltagsbelastungsfaktoren berichteten, zeigen eine signifikant stärkere Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor. Die H12 kann somit lediglich für einen Teilaspekt der pränatalen Stressbelastung bestätigt werden.

5.4 Ergebnisse zur zeitpunktabhängigen basalen Kortisolausschüttung

5.4.1 Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und Entwicklung

H13a: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang basale mütterliche Kortisolausschüttung und motorische Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX zu jedem Trimenon (Tr1-Tr3) und die motorische Entwicklung.

Tab. 43: Produkt-Moment-Korrelationen der pränatalen basalen Kortisolausschüttung pro Trimenon und der motorischen Entwicklung

	feinmotorische Entwicklung						grobmotorische Entwicklung					
	n	Tr1	n	Tr2	n	Tr3	n	Tr1	n	Tr2	n	Tr3
DAY AUC_G	32	-,087	41	,238(*)	42	,143	32	,212	41	,263*	42	,161
CAR AUC_IMAX	22	-,144	31	-,186	36	,020	22	,357	31	-,148	36	,053

Hinsichtlich der **feinmotorischen Entwicklung** zeigt sich für den Parameter DAY AUC_G für Trimenon 2 ein tendenziell signifikanter positiver Zusammenhang. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 2 eine höhere Gesamttageskortisolausschüttung aufwiesen, zeigen eine tendenziell bessere feinmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese).

Hinsichtlich der **grobmotorischen Entwicklung** zeigt sich ein signifikant positiver Zusammenhang mit dem Parameter DAY AUC_G für Trimenon 2. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 2 eine höhere Gesamttageskortisolausschüttung aufwiesen, zeigen eine signifikant bessere grobmotorische Entwicklung (entgegen der Hypothese). Entsprechend den Ergebnissen für die fein- und grobmotorische Entwicklung ist die H13a zu verwerfen.

Zur Überprüfung, ob sich die vorausgesetzte **zirkadiane Rhythmik** auch in der Tageskortisolmessung der Mütter zu jedem einzelnen Trimenon zeigt, wurde das mittlere Kortisoltagesprofil varianzanalytisch ausgewertet und ein signifikanter Haupteffekt für den Messwiederholungsfaktor Tagesverlauf erwartet. Tabelle 50 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der basalen Kortisolausschüttung der Mütter getrennt für Trimenon 1-3.

Tab. 44: Mittelwerte der mittleren basalen Kortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf

		n		7.00h	7.30h	7.45h	8.00h	11.00h	15.00h	20.00h
Trim 1	Stress niedrig	m		2,80	2,92	2,83	2,80	2,23	1,92	1,59
		sd		0,51	0,46	0,40	0,30	0,45	0,45	0,40
	Stress hoch	m		2,74	2,99	2,90	2,87	2,17	1,80	1,25
		sd		0,53	0,38	0,47	0,41	0,53	0,49	0,37
Trim 2	Stress niedrig	m		2,90	3,03	3,02	3,02	2,53	2,16	1,64
		sd		0,24	0,22	0,26	0,27	0,41	0,24	0,34
	Stress hoch	m		2,89	3,10	2,96	2,89	2,40	2,14	1,66
		sd		0,23	0,27	0,31	0,53	0,23	0,29	0,34
Trim 3	Stress niedrig	m		2,97	3,10	3,13	3,01	2,60	2,37	2,10
		sd		0,26	0,23	0,17	0,28	0,41	0,29	0,42
	Stress hoch	m		2,81	3,05	2,99	3,01	2,68	2,35	2,11
		sd		0,23	0,23	0,26	0,27	0,34	0,26	0,36

Zur Überprüfung der Annahme der Varianzhomogenität als Voraussetzung wurde jeweils der Mauchly-Test durchgeführt. Da die Tests auf Sphärizität für Trimenon 1 ($\text{Chi}^2_{(20)} = 48.380$; $p = .000$), für Trimenon 2 ($\text{Chi}^2_{(20)} = 63.173$; $p = .000$) und für Trimenon 3 ($\text{Chi}^2_{(20)} = 101.408$; $p = .000$) signifikant geworden waren, wurde jeweils eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser durchgeführt. Tabelle 51 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalysen.

Tab. 45: Zweifaktorielle Varianzanalysen für Trimenon 1-3 mit Messwiederholung auf einem Faktor, abhängige Variable: basale Kortisolverteilung der Mütter

		df	SS	MS	F	p
Trim 1	Kortisoltagesverlauf	3,836	68,671	17,903	101,003	,000*
	Gruppe	1	0,119	0,119	0,167	,686
	Kortisoltagesverlauf x Gruppe	3,836	0,923	0,241	1,357	,254
	Residual (Kortisolverlauf)	115,073	20,397	0,177		
Trim 2	Residual (Gruppe)	30	21,392	0,713		
	Kortisoltagesverlauf	3,958	69,713	17,613	178,273	,000*
	Gruppe	1	0,091	0,091	0,325	,572
	Kortisoltagesverlauf x Gruppe	3,958	0,353	0,089	0,903	,463
Trim 3	Residual (Kortisolverlauf)	154,363	15,251	0,099		
	Residual (Gruppe)	39	10,942	0,281		
	Kortisoltagesverlauf	2,971	36,717	12,360	97,167	,000*
	Gruppe	1	0,105	0,105	0,463	,500
Trim 3	Kortisoltagesverlauf x Gruppe	2,971	0,461	0,155	1,219	,306
	Residual (Kortisolverlauf)	118,828	15,115	0,127		
	Residual (Gruppe)	40	9,061	0,227		

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen für alle drei Trimena den erwarteten signifikanten Haupteffekt für die Veränderung der mittleren basalen Kortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf (Abb. 38-40).

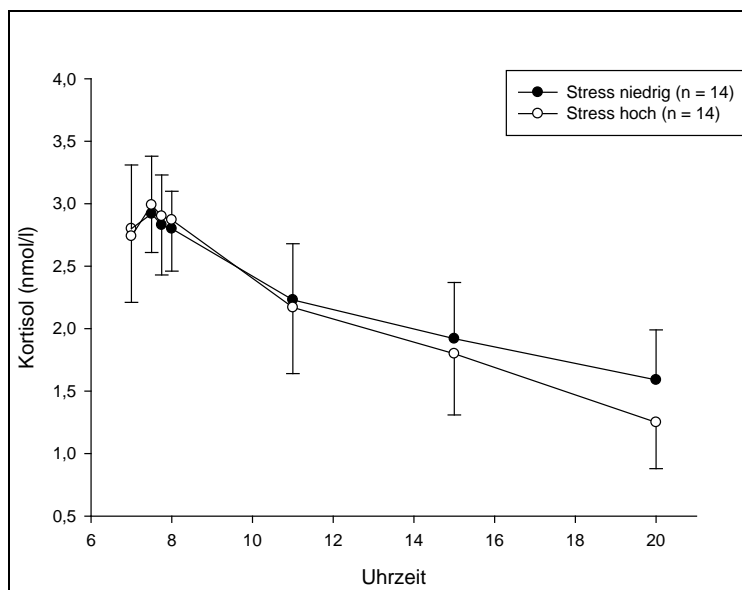
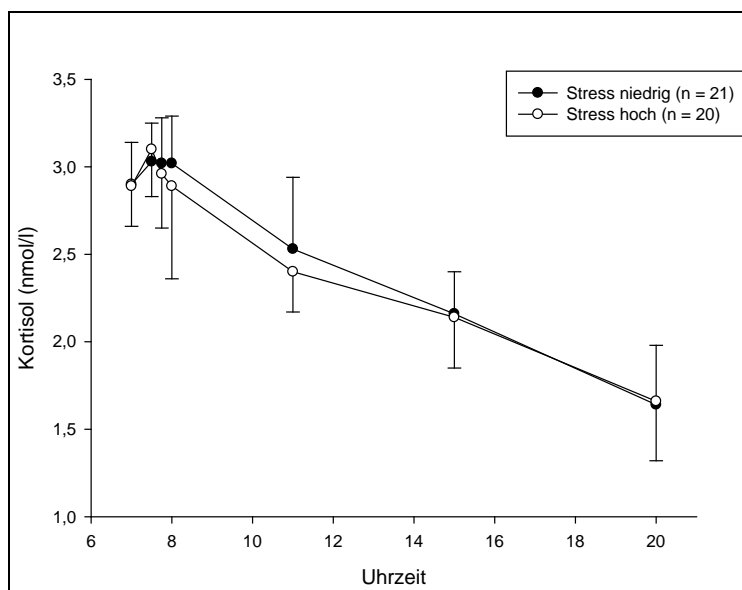


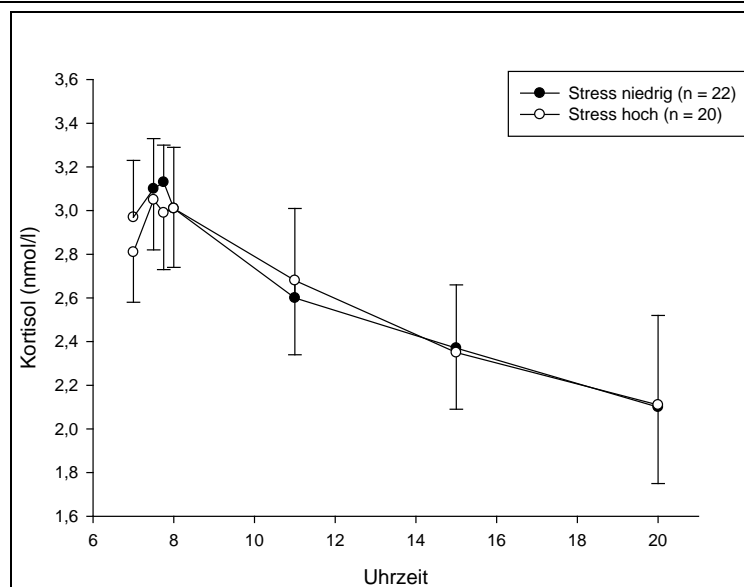
Abb. 38: Cortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf zu Trimenon 1

Dargestellt ist die basale Cortisolausschüttung (nmol/l) der Mütter im Tagesverlauf für Trimenon 1. Die Messzeitpunkte waren: 7.00h, 7.30h, 7.45h, 8.00h, 11.00h, 15.00h und 20.00h. Es zeigte sich die angenommene signifikante Veränderung im Tagesverlauf.



Tab. 39: Cortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf zu Trimenon 2

Dargestellt ist die basale Cortisolausschüttung (nmol/l) der Mütter im Tagesverlauf für Trimenon 2. Die Messzeitpunkte waren: 7.00h, 7.30h, 7.45h, 8.00h, 11.00h, 15.00h und 20.00h. Es zeigte sich die angenommene signifikante Veränderung im Tagesverlauf.



Tab. 40: Kortisolausschüttung der Mütter im Tagesverlauf zu Trimenon 3

Dargestellt ist die basale Kortisolausschüttung (nmol/l) der Mütter im Tagesverlauf für Trimenon 3. Die Messzeitpunkte waren: 7.00h, 7.30h, 7.45h, 8.00h, 11.00h, 15.00h und 20.00h. Es zeigte sich die angenommene signifikante Veränderung im Tagesverlauf.

H13b: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang basale mütterliche Kortisolausschüttung und kognitive Entwicklung

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX zu jedem Trimenon (Trim1-Trim3) und die kognitive Entwicklung.

Tab. 46: Produkt-Moment-Korrelationen der pränatalen basalen Kortisolausschüttung pro Trimenon und der kognitiven Entwicklung

	kognitive Entwicklung					
	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3
DAY AUC_G	32	-,051	41	,173	42	,197
CAR AUC_IMAX	22	-,344	31	-,203	36	,330*

Hinsichtlich der kognitiven Entwicklung zeigt sich mit dem Parameter DAY_AUC_G in Trimenon 3 ein signifikant positiver Zusammenhang. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 3 eine höhere basale Kortisolausschüttung während der Aufwachreaktion aufwiesen, zeigen eine signifikant bessere kognitive Entwicklung. Mit dem Parameter DAY_AUC_G zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang. Die

H13b kann somit für einen Parameter der basalen Kortisolausschüttung bestätigt werden.

5.4.2 Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und Temperament

H14: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang basale mütterliche Kortisolausschüttung und schwieriges Temperament

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX zu jedem Trimenon (Tr1-Tr3) und drei Aspekte schwierigen Temperaments des Säuglings.

Tab. 47: Produkt-Moment-Korrelationen der pränatalen basalen Kortisolausschüttung pro Trimenon und eines schwierigen Temperaments

	Unbehagen bei neuen Reizen						Beruhigbarkeit					
	n	Tr1	n	Tr2	n	Tr3	n	Tr1	n	Tr2	n	Tr3
DAY AUC_G	31	,145	40	,137	41	-,138	31	-,063	40	-,011	41	-,030
CAR AUC_IMAX	22	,196	31	-,163	35	-,324	22	,034	31	-,129	35	-,085

Tab. 48: Produkt-Moment-Korrelationen der pränatalen basalen Kortisolausschüttung pro Trimenon und eines schwierigen Temperaments

	Motorische Aktivität					
	n	Tr1	n	Tr2	n	Tr3
DAY AUC_G	31	,139	40	-,168	41	,114
CAR AUC_IMAX	22	,212	31	-,008	35	,325*

Hinsichtlich des Temperaments zeigt sich lediglich für eines der beiden mütterlichen pränatalen Kortisolmaße in Trimenon 3 ein signifikant positiver linearer Zusammenhang. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 3 eine höhere Morgenkortisolreaktion zeigten, weisen im Alter von 5 Monaten eine höhere allgemeine motorische Aktivität auf. Die H14 kann somit lediglich in Teilen bestätigt werden.

5.4.3 Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und basales Kortisol der Säuglinge

H15: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang basale mütterliche Kortisolausschüttung und basale Kortisolausschüttung der Säuglinge

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter an-

hand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX zu jedem Trimenon und die basale Kortisolausschüttung der Säuglinge anhand derselben Parameter.

Tab. 49: Produkt-Moment-Korrelationen der pränatalen basalen Kortisolausschüttung pro Trimenon und des basalen Kortisols der Säuglinge

	DAY AUC_G (Säuglinge)						CAR AUC_IMAX (Säuglinge)					
	n	Tr1	n	Tr2	n	Tr3	n	Tr1	n	Tr2	n	Tr3
DAY AUC_G (Mütter)	15	,393	22	,053	22	,293	15	-,080	16	,495*	16	,119
CAR AUC_IMAX (Mütter)	9	-,257	16	,341	18	-,121	12	-,153	11	,218	13	-,003

Hinsichtlich der basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge zeigt sich für den Parameter CAR AUC_IMAX ein signifikant positiver Zusammenhang mit dem Parameter DAY AUC_G bei den Müttern in Trimenon 2. Säuglinge, deren Mütter in Trimenon 2 eine höhere Tageskortisolausschüttung aufweisen, zeigen eine signifikant höhere Kortisolaufwachreaktion. Die H15 muss somit verworfen werden.

5.4.4 Zeitpunktabhängiges basales Kortisol und Kortisolreaktion der Säuglinge

H16: Zeitpunktabhängiger Zusammenhang basale mütterliche Kortisolausschüttung und Stärke der Kortisolreaktion der Säuglinge auf einen Stressor

Dargestellt werden die Produkt-Moment-Korrelationen zur Überprüfung der Hypothese. Betrachtet wurde die pränatale basale Kortisolausschüttung der Mütter anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX zu jedem Trimenon (Trim1-Trim3) und die Stärke der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor.

Tab. 50: Produkt-Moment-Korrelationen der pränatalen basalen Kortisolausschüttung pro Trimenon und der Kortisolreaktion der Säuglinge auf einen Stressor

	STILL AUC_IMAX (Säuglinge)					
	n	Trim1	n	Trim2	n	Trim3
DAY AUC_G (Mütter)	13	-,193	20	-,047	21	,203
CAR AUC_IMAX (Mütter)	8	-,389	16	,261	18	,295

Hinsichtlich der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor zeigen sich mit keinem der Parameter der basalen mütterlichen Kortisolausschüttung signifikante Zusammenhänge. Die H16 muss somit verworfen werden.

Im Hinblick auf die berichtete Stressbelastung in den sechs Fragebögen (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ) und die pränatale Kortisolausschüttung der Mütter (DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX) wurde für jedes der drei Trimenon (Tr 1-3) zudem die Annahme eines moderaten positiven Zusammenhangs überprüft. Tabelle 51 zeigt die Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung und der basalen Kortisolausschüttung der Mütter für Trimenon 1-3.

Tab. 51: Produkt-Moment-Korrelationen der berichteten Stressbelastung und der mütterlichen Kortisolmaße pro Trimenon

		n	STAI	n	MDI	n	TICS	n	ABF	n	PSS	n	PDQ
Tr 1	DAY AUC_G	32	,184	32	,144	32	,179	30	,413*	32	,140	31	,369*
	CAR AUC_IMAX	22	,359*	22	,105	22	,578*	20	,284	22	,254	21	,610*
Tr 2	DAY AUC_G	40	,090	41	,131	41	-,156	40	-,100	40	-,023	41	,042
	CAR AUC_IMAX	30	-,048	31	-,120	31	-,072	30	,021	30	,027	31	-,337
Tr 3	DAY AUC_G	38	,191	42	,169	37	,190	40	-,029	38	,305*	42	,185
	CAR AUC_IMAX	32	,075	37	,039	31	,015	35	,150	32	,117	37	-,032

Die Ergebnisse zeigen in Trimenon 1 einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen dem Parameter der Tageskortisolausschüttung und der Alltagsbelastung sowie dem schwangerschaftsspezifischen Stress. Für den Parameter der Morgenkortisolausschüttung zeigt sich ein signifikant positiver linearer Zusammenhang mit Allgemeinen und schwangerschaftsspezifischen Ängsten sowie chronischem Stress. Im zweiten Trimenon zeigen sich keine signifikanten linearen Zusammenhänge. In Trimenon 3 zeigt sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der Tageskortisolausschüttung und der wahrgenommenen Stressbelastung.

5.5 Ergebnisse zur Vorhersage durch pränatalen Stress

5.5.1 Vorhersage der Entwicklung durch pränatalen Stress

Dargestellt werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **grobmotorischen Entwicklung**. Betrachtet wurde die im Fragebogen **berichtete pränatale Stressbelastung** anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und die grobmotorische Entwicklung der Säuglinge.

Tab. 52: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der grobmotorischen Entwicklung als Kriterium

grobmotorische Entwicklung	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	4,774	(6,22)	,752	,433	,003*
Trimenon 2	2,781	(6,35)	,568	,207	,026*
Trimenon 3	3,325	(6,28)	,645	,291	,013*

Die Ergebnisse zeigen für alle drei Trimenen eine signifikante Vorhersage der grobmotorischen Entwicklung. Die berichtete Stressbelastung in Trimenon 1 klärt 43,3% der Varianz der grobmotorischen Entwicklung auf. In Trimenon 2 beträgt die Varianzaufklärung durch die berichtete Stressbelastung 20,7% und in Trimenon 3 beträgt die Varianzaufklärung an der grobmotorischen Entwicklung 29,1%.

Für alle im ersten Schritt signifikanten Vorhersagen wurde eine weitere Regressionsgerade errechnet, um zu überprüfen, wie viel zusätzliche Varianz die mütterliche Kortisolausschüttung aufklärt. Hierzu wurden als zwei weitere Prädiktoren die Tageskortisolausschüttung und die Morgenkortisolausschüttung anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX hinzugefügt.

Tab. 53: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen sowie mütterlichem Kortisol (DAY AUC_G, CAR AUC_IMAX) als Prädiktoren und der grobmotorischen Entwicklung als Kriterium

grobmotorische Entwicklung	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	3,101	(8,14)	,800	,447	,031*
Trimenon 2	4,928	(8,20)	,815	,529	,002*
Trimenon 3	3,650	(8,28)	,770	,431	,009*

Die **Hinzunahme der mütterlichen Kortisolausschüttung als weitere Prädiktoren** für die grobmotorische Entwicklung führt in Trimenon 1 zu einer verbesserten Varianzaufklärung um 1,4%. In Trimenon 2 führt die Hinzunahme dieser Prädiktoren um eine deutliche Erhöhung der Varianzaufklärung um 32,9%. Auch in Trimenon 3 zeigt sich eine deutliche Erhöhung der Varianzaufklärung um 44,0%.

Im Folgenden werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **feinmotorischen Entwicklung** dargestellt. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelastung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und die feinmotorische Entwicklung der Säuglinge.

Tab. 54: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der feinmotorischen Entwicklung als Kriterium

feinmotorische Entwicklung	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trim 1	1,087	(6,22)	,478	,018	,401
Trim 2	1,820	(6,35)	,488	,107	,124
Trim 3	2,456	(6,28)	,587	,204	,049*

Die Ergebnisse zeigen für Trimenon 3 eine signifikante Vorhersage der feinmotorischen Entwicklung. Die berichtete pränatale Stressbelastung in Trimenon 3 klärt 20,4% an Varianz der feinmotorischen Entwicklung auf. Für die im ersten Schritt signifikante Vorhersage wurde eine weitere Regressionsgerade errechnet, um zu überprüfen, wie viel zusätzliche Varianz die mütterliche Kortisolausschüttung aufklärt. Hierzu wurden als zwei weitere Prädiktoren die Tageskortisolausschüttung und die Morgenkortisolausschüttung anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX hinzugefügt.

Tab. 55: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen sowie dem mütterlichen Kortisol (DAY AUC_G, CAR AUC_IMAX) als Prädiktoren und der feinmotorischen Entwicklung als Kriterium

grobmotorische Entwicklung	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 3	2,355	(8,20)	,696	,279	,058(*)

Die **Hinzunahme der mütterlichen Kortisolausschüttung als weitere Prädiktoren** für die feinmotorische Entwicklung führt in Trimenon 3 zu einer verbesserten Varianzaufklärung um 7,5%.

Im Folgenden werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **kognitiven Entwicklung** dargestellt. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelastung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und die kognitive Entwicklung der Säuglinge.

Tab. 56: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der kognitiven Entwicklung als Kriterium

kognitive Entwicklung	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	1,058	(6,22)	,473	,012	,417
Trimenon 2	1,203	(6,35)	,413	,029	,328
Trimenon 3	,949	(6,28)	,411	,009	,477

Die Ergebnisse zeigen für keines der Trimenon eine signifikante Vorhersage. Die H17 kann somit für die motorische, jedoch nicht für die kognitive Entwicklung bestätigt werden.

5.5.2 Vorhersage des Temperaments durch pränatalen Stress

Dargestellt werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zum **Unbehagen in neuen Situationen**. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelastung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und das Unbehagen der Säuglinge in neuen Situationen.

Tab. 57: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und dem Unbehagen bei neuen Reizen als Kriterium

Unbehagen bei neuen Reizen	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	1,687	(6,21)	,570	,133	,173
Trimenon 2	3,125	(6,34)	,596	,242	,015*
Trimenon 3	4,511	(6,27)	,708	,390	,003*

Die Ergebnisse zeigen für Trimenon 2 und 3 eine signifikante Vorhersage des Unbehagens in neuen Situationen. Die berichtete Stressbelastung in Trimenon 2 klärt 24,2% der Varianz des Unbehagens auf. In Trimenon 3 beträgt die Varianzaufklärung am Unbehagen durch die berichtete Stressbelastung 39,0%.

Für beide im ersten Schritt signifikanten Vorhersagen wurde eine weitere Regressionsgerade errechnet, um zu überprüfen, wie viel zusätzliche Varianz die mütterliche Kortisolausschüttung aufklärt. Hierzu wurden als zwei weitere Prädiktoren die Tageskortisolausschüttung und die Morgenkortisolausschüttung anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX hinzugefügt.

Tab. 58: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen sowie mütterlichem Kortisol (DAY AUC_G, CAR AUC_IMAX) als Prädiktoren und dem Unbehagen bei neuen Reizen als Kriterium

Unbehagen bei neuen Reizen	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 2	2,529	(8,20)	,709	,304	,044*
Trimenon 3	4,366	(8,19)	,805	,499	,004*

Die **Hinzunahme der mütterlichen Kortisolausschüttung als weitere Prädiktoren** für das Unbehagen in neuen Situationen führte in Trimenon 2 zu einer um

6,2% erhöhten Varianzaufklärung. In Trimenon 3 führt die Hinzunahme dieser Prädiktoren um eine Erhöhung der Varianzaufklärung um 10,9%.

Im Folgenden werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **Beruhigbarkeit** dargestellt. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelastung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und die Beruhigbarkeit der Säuglinge.

Tab. 59: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der Beruhigbarkeit als Kriterium

Beruhigbarkeit	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	1,366	(6,21)	,530	,075	,274
Trimenon 2	0,986	(6,34)	,385	,002	,450
Trimenon 3	1,640	(6,27)	,517	,104	,175

Die Ergebnisse zeigen für keines der Trimena eine signifikante Vorhersage.

Im Folgenden werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **Motorischen Aktivität** dargestellt. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelastung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und die Motorische Aktivität der Säuglinge.

Tab. 60: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der Motorischen Aktivität als Kriterium

Motorische Aktivität	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	1,270	(6,21)	,516	,057	,313
Trimenon 2	0,487	(6,34)	,281	,083	,813
Trimenon 3	0,997	(6,27)	,426	,001	,447

Die Ergebnisse zeigen für keines der Trimena eine signifikante Vorhersage. Die H18 kann hinsichtlich des Temperaments des Säuglings somit lediglich für den Aspekt des Unbehagens in neuen Situationen bestätigt werden.

5.5.3 Vorhersage basalen Kortisols der Säuglinge durch pränatalen Stress

Dargestellt werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **Tageskortisolausschüttung** der Säuglinge. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelas-

tung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und das Basiskortisol der Säuglinge anhand des Parameters DAY AUC_G.

Tab. 61: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der Tageskortisolausschüttung als Kriterium

DAY AUC_G	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	0,907	(6,7)	,661	,045	,539
Trimenon 2	2,816	(6,16)	,717	,331	,046*
Trimenon 3	0,198	(6,11)	,312	,395	,970

Die Ergebnisse zeigen für Trimenon 2 eine signifikante Vorhersage der Tageskortisolausschüttung. Die berichtete Stressbelastung in Trimenon 2 klärt 33,1% der Varianz der Basiskortisolausschüttung auf.

Für die im ersten Schritt signifikante Vorhersage wurde eine weitere Regressionsgerade errechnet, um zu überprüfen, wie viel zusätzliche Varianz die mütterliche Kortisolausschüttung aufklärt. Hierzu wurden als zwei weitere Prädiktoren die Tageskortisolausschüttung und die Morgenkortisolausschüttung anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX hinzugefügt.

Tab. 62: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen sowie mütterlichem Kortisol (DAY AUC_G, CAR AUC_IMAX) als Prädiktoren und dem der Tageskortisolausschüttung als Kriterium

DAY AUC_G	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 2	4,217	(8,7)	,910	,632	,037*

Die **Hinzunahme der mütterlichen Kortisolausschüttung als weitere Prädiktoren** für die Tageskortisolausschüttung führte in Trimenon 2 zu einer deutlichen Erhöhung der Varianzaufklärung um 30,1%.

Im Folgenden werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **Morgenkortisolausschüttung** dargestellt. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelastung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und die Morgenkortisolausschüttung der Säuglinge anhand des Parameters CAR AUC_IMAX.

Tab. 63: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der Morgenkortisolausschüttung als Kriterium

CAR AUC_IMAX	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	2,426	(6,5)	,863	,437	,175
Trimenon 2	1,635	(6,10)	,704	,192	,235
Trimenon 3	0,509	(6,6)	,581	,325	,784

Die Ergebnisse zeigen für keines der Trimena eine signifikante Vorhersage. Die H19 kann somit lediglich für die Tageskortisolausschüttung bestätigt werden.

5.5.4 Vorhersage der Kortisolreaktion der Säuglinge durch pränatalen Stress

Dargestellt werden die multiplen linearen Regressionsgleichungen für jedes Trimenon zur Überprüfung der Hypothese zur **Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor**. Betrachtet wurde die im Fragebogen berichtete pränatale Stressbelastung anhand der Parameter STAI, MDI, TICS, ABF, PSS und PDQ als Prädiktoren und die Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor anhand des Parameters STILL AUC_IMAX.

Tab. 64: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen als Prädiktoren (STAI, MDI, TICS, ABF, PSS, PDQ) und der Kortisolreaktion auf einen Stressor als Kriterium

STILL AUC_IMAX	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 1	0,331	(6,5)	,533	,575	,895
Trimenon 2	0,453	(6,12)	,430	,223	,830
Trimenon 3	2,604	(6,9)	,797	,391	,095(*)

Die Ergebnisse zeigen für Trimenon 3 eine tendenzielle Vorhersage der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor. Die berichtete Stressbelastung in Trimenon 3 klärt 39,1% der Varianz der Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor auf.

Für die im ersten Schritt tendenzielle Vorhersage wurde eine weitere Regressionsgerade errechnet, um zu überprüfen, wie viel zusätzliche Varianz die mütterlichen Kortisolausschüttung aufklärt. Hierzu wurden als zwei weitere Prädiktoren die Tageskortisolausschüttung und die Morgenkortisolausschüttung anhand der Parameter DAY AUC_G und CAR AUC_IMAX als weitere Prädiktoren hinzugefügt.

Tab. 65: Multiple lineare Regression mit den berichteten Stressbelastungen sowie dem mütterlichem Kortisol (DAY AUC_G, CAR AUC_IMAX) als Prädiktoren und der Kortisolreaktion auf einen Stressor als Kriterium

STILL AUC_IMAX	F	df	R	R ² _{korr}	p
Trimenon 3	1,815	(8,4)	,885	,352	,296

Das Ergebnis zeigt keine signifikante Vorhersage. Die H20 kann somit lediglich für einen Teil tendenziell bestätigt werden.

5.6 Kontrolle der postnatal berichteten Stressbelastung

Zum Ausschluss postnataler Stressbelastung der Mütter als alternative Erklärung für die Ergebnisse wurden fünf der sechs Stressfragebögen (ausgenommen war der Fragebogen zu schwangerschaftsspezifischem Stress PDQ) zum Untersuchungszeitpunkt der Säuglinge im Alter von fünf Monaten erneut vorgegeben. Dargestellt sind zunächst die t-Tests zur Überprüfung, ob sich die Gruppen Stress hoch und Stress niedrig auch postnatal hinsichtlich der berichteten Stressmaße signifikant voneinander unterscheiden (Tabelle 66).

Tab. 66: t-Test bei unabhängigen Stichproben, einseitig: berichteter postnataler Stress

	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
STAI	Stress niedrig	23	31,70	1,74			
	Stress hoch	23	44,04	2,61	-3,96	44	,000*
TICS	Stress niedrig	22	11,73	1,39			
	Stress hoch	22	22,41	1,66	-4,93	42	,000*
MDI	Stress niedrig	23	5,61	0,79			
	Stress hoch	22	14,23	1,91	-4,24	43	,000*
ABF	Stress niedrig	23	2,21	0,19			
	Stress hoch	22	2,98	0,24	-2,51	43	,016*
PSS	Stress niedrig	23	22,04	1,16			
	Stress hoch	22	28,32	1,83	-2,69	43	,010*

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Gruppen auch postnatal in der berichteten Stressbelastung signifikant voneinander unterscheiden. In einem nächsten Schritt wurde nun überprüft, ob sich die berichtete Stressbelastung auf den einzelnen Fragebögen im Verlauf der vier Messungen (Trimenon 1,2,3 und postnatal) verändert hat. Dargestellt sind zunächst die Mittelwerte in den fünf Fragebögen für Trimenon 1, 2 und 3 sowie postnatal (Tabelle 67).

Tab. 67: Mittelwerte für Trimenon 1, 2, 3 und postnatal („Trim 4“)

	n		Trim 1	Trim 2	Trim 3	„Trim 4“
STAI	24	m	39,38	41,79	41,00	39,75
		sd	12,21	10,43	10,33	12,11
TICS	23	m	17,65	17,26	17,39	19,00
		sd	8,27	8,47	8,51	8,01
MDI	29	m	14,90	11,90	11,69	10,97
		sd	8,59	6,83	7,07	4,43
ABF	25	m	2,59	2,52	2,61	2,85
		sd	1,06	1,00	1,02	1,11
PSS	24	m	25,50	25,17	23,04	26,71
		sd	7,64	7,47	9,54	8,76

Die Prüfung der Varianzhomogenitätsannahme als Voraussetzung zur varianzanalytischen Auswertung mittels Mauchly-Test auf Sphärizität wurde nicht signifikant für den STAI ($\text{Chi}^2_{(5)} = 10,052$; $p = .074$), für den TICS ($\text{Chi}^2_{(5)} = 8,145$; $p = .149$), für den ABF ($\text{Chi}^2_{(5)} = 5,816$; $p = .325$) und für den PSS ($\text{Chi}^2_{(5)} = 9,741$; $p = .083$). In diesen Fällen kann Varianzhomogenität angenommen werden. Für den MDI wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität signifikant ($\text{Chi}^2_{(5)} = 12,416$; $p = .030$), weshalb hier zur weiteren varianzanalytischen Auswertung eine Korrektur der Freiheitsgrade (df) nach Greenhouse-Geisser vorgenommen wurde. Dargestellt sind im Folgenden die Ergebnisse der Varianzanalyse zur Überprüfung der Veränderung im Verlauf für die fünf Fragebögen (Tabelle 68).

Tab. 68: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung

	df	SS	MS	F	p
STAI Verlauf	3	89,875	29,958		
Residual	69	2927,125	42,422	0,706	,552
TICS Verlauf	3	44,087	14,696		
Residual	66	1911,413	28,961	0,507	,679
MDI Verlauf	2,3	262,241	113,972		
Residual	64,4	2464,759	38,257	2,979	,051(*)
ABF Verlauf	3	1,596	0,532		
Residual	72	53,560	0,744	0,715	,546
PSS Verlauf	3	167,708	55,903		
Residual	69	3560,292	51,598	1,083	,362

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen für alle Fragebögen nicht signifikante Veränderungen im Verlauf zwischen Trimenon 1, 2, 3 und der postnatalen Messung, wenn die Säuglinge 5 Monate alt sind. Für den MDI zeigt sich jedoch eine tendenzielle Veränderung. Bei Betrachtung der Mittelwerte zeigt sich eine tendenzielle Abnahme der Depressivität der Schwangeren nach Trimenon 1.

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Abschließend werden signifikante und tendenzielle Korrelationen der Übersichtlichkeit halber zusammenfassend im angenommenen Modell der fötalen Programmierung in Abbildung 41 dargestellt. Fett gedruckte Korrelationen beruhen auf den zusammengefassten Maßen HK-Stress und der gemittelten Kortisolausschüttung, nicht fett gedruckte Korrelationen zeigen zusammenfassend die (tendenziell) signifikanten Korrelationen der separaten Analysen pro Trimenon und auf Basis der Einzelfragebogenmaße.

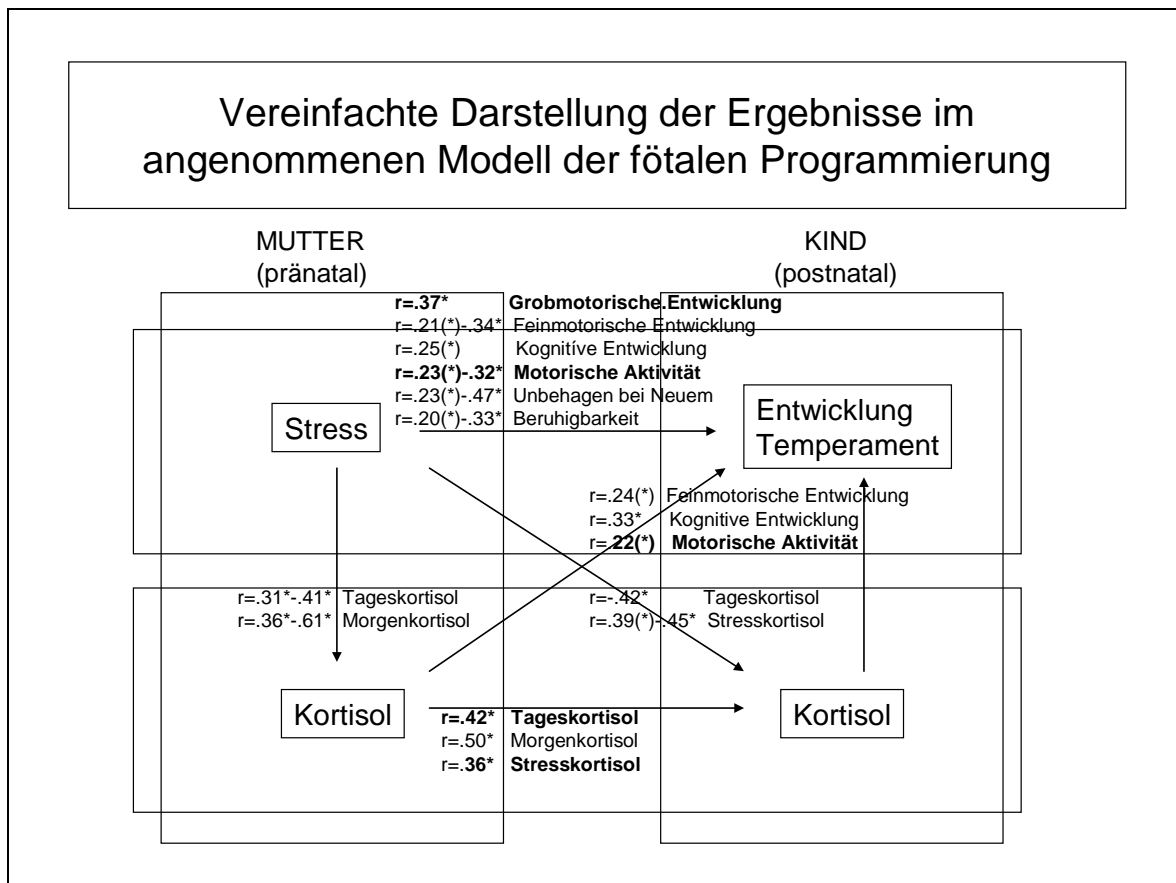


Abb. 41: Vereinfachte Darstellung der Ergebnisse im Überblick

Dargestellt sind die Ergebnisse anhand des angenommenen Modells fötaler Programmierung. Angegeben sind signifikante und tendenzielle lineare Zusammenhänge (Korrelationen). Fett gedruckte Ergebnisse stellen die Zusammenhänge mit zusammengefassten Maßen (HK-Stress und mittlere Kortisolausschüttung) dar, nicht fett gedruckte Ergebnisse zeigen die Höhe der Zusammenhänge für einzelne Fragebögen und Trimenon.

6 Diskussion

Ziel der Untersuchung war zu überprüfen, ob sich eine erhöhte pränatale Stressbelastung und eine damit einhergehende erhöhte basale Kortisolausschüttung der Mütter negativ auf die motorische und kognitive *Entwicklung* auswirkt. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob sich pränataler Stress negativ auf das *Temperament* des Säuglings auswirkt, ergo mit einem schwierigeren Temperament einhergeht. Schließlich sollte überprüft werden, ob erhöhter pränataler Stress mit einer veränderten *basalen HHNR-Achsen-Funktion* beim Säugling sowie einer *stärkeren Stresskortisolausschüttung* einhergeht. Darüber hinaus sollte explorativ untersucht werden, ob sich ein spezifisches Zeitfenster identifizieren lässt, in dem pränatale Stressbelastung (besonders) wirksam wird.

Hierzu wurde die mütterliche Stressbelastung anhand von Fragebögen zu unterschiedlichen Stressaspekten sowie anhand von Speichelkortisoltagprofilen im ersten, zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon mit sieben Messzeiten pro Tag erfasst. Auf Basis der Fragebogendaten wurden anschließend eine Hauptkomponente Stress und die Gruppen Stress hoch vs. niedrig gebildet. Im Alter von fünf Monaten wurde der motorische und kognitive Entwicklungsstand der Säuglinge anhand der Bayley Scales erhoben und das Temperament der Säuglinge anhand eines Fragebogens beurteilt. Die basale HHNR-Achsen-Aktivität der Säuglinge wurde analog zu den Müttern anhand eines Speichelkortisoltagprofils mit 7 Messzeitpunkten erhoben. Zur Untersuchung der HHNR-Achsen-Reagibilität bei Konfrontation mit einem Stressor wurde zur Stressinduktion das Still-Face-Paradigma von Tronick (1975) durchgeführt und die Kortisolausschüttung der Säuglinge anhand einer Verlaufsmessung mit 5 Messzeitpunkten im Abstand von 10 Minuten erfasst.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten, dass Säuglinge von Müttern mit höherer pränatal berichteter Stressbelastung und pränataler Kortisolausschüttung entgegen der Erwartung eine leicht verbesserte motorische und kognitive *Entwicklung* aufwiesen. Entsprechend der Erwartungen zeigte sich jedoch ein etwas schwierigeres *Temperament* im Zusammenhang mit erhöhter berichteter und phy-

siologischer Stressbelastung. Schließlich wiesen die Säuglinge ebenfalls entsprechend der Erwartungen eine etwas niedrigere *basale Kortisolausschüttung* sowie eine leicht erhöhte *Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor* auf. Ein spezifisches Trimenon, in dem sich besonders starke Zusammenhänge zwischen pränataler Stressbelastung und postnatalen Ergebnissen finden, konnte nicht identifiziert werden. Der im Modell vorausgesetzte positive lineare Zusammenhang zwischen berichteter und physiologischer Stressbelastung der Mütter war insgesamt eher niedrig und zeigte sich nicht durchgängig über alle Trimena.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Entwicklung, zum Temperament, zur basalen Kortisolausschüttung und zur Stresskortisolausschüttung der Säuglinge vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur diskutiert. Anschließend werden methodische Schwachpunkte und Limitierungen der Studie beleuchtet und zum Abschluss ein Ausblick auf mögliche Anknüpfungspunkte an die vorliegende Studie gegeben.

6.1 Pränataler Stress und Entwicklung

6.1.1 Grobmotorische Entwicklung

Die Ergebnisse zur grobmotorischen Entwicklung zeigten im Gruppenvergleich überraschenderweise eine signifikant bessere Entwicklung in der Gruppe mit hoher pränataler Stressbelastung. Im Mittel unterschieden sich die beiden Gruppen um 2,56 Punkte auf der Grobmotorikskala der Bayley Scales, ein zwar signifikanter, aber geringer Unterschied. Die statistische Kontrolle der potentiellen Störvariable BMI der Mutter zeigte, dass der signifikante Gruppenunterschied für die grobmotorische Entwicklung nicht durch Gruppenunterschiede im BMI der Mütter erklärt werden kann. Der positive lineare Zusammenhang zwischen pränataler Gesamtstressbelastung (HK-Stress) und der grobmotorischen Entwicklung war mit $r = .37$ eher moderat und entsprach einer relativ niedrigen Varianzaufklärung von 13,8% an der Gesamtvarianz der grobmotorischen Entwicklung. Bei Betrachtung der Einzelfragebögen für die drei Trimena getrennt zeigte sich für die grobmotorische Entwicklung kein spezifisches Muster, das Hinweise darauf geben würde, dass Stressbelastung zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft ei-

nen stärkeren Einfluss auf die grobmotorische Entwicklung hat. Die signifikant positiven Zusammenhänge zeigten sich in allen drei Trimenen und waren zudem unabhängig von der postnatalen Stressbelastung der Mütter.

Wie berichtet ist die aktuelle Studienlage zum Zusammenhang von pränataler Stressbelastung und motorischer Entwicklung der Kinder uneinheitlich. Während Huizink et al. (2003) im Alter von drei und acht Monaten in der Bayley Scales einen negativen Zusammenhang zeigten, fand Van den Berg (1990) im Alter von sieben Monaten in der Bayley Scales keinen Zusammenhang. DiPietro et al. (2006) zeigten im Alter von zwei Jahren in der Bayley Scales hingegen einen positiven Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und motorischer Entwicklung. Die überraschenden, aber in sich konsistenten Ergebnisse zum positiven Zusammenhang zwischen pränataler Stressbelastung und grobmotorischer Entwicklung in der vorliegenden Studie stehen somit im Einklang mit einem Teil der Ergebnisse aus der bestehenden Literatur. DiPietro und Kollegen nehmen einen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang für pränatale Stressbelastung und motorische Entwicklung des Kindes an. Eine sehr niedrige oder sehr hohe Stressbelastung beeinträchtigt demnach die motorische Entwicklung, während eine mittlere Stressbelastung die motorische Entwicklung stimuliert (DiPietro et al., 2006). Eine Stichprobe mit eher niedriger bis mittlerer Stressbelastung generiert somit einen scheinbar linearen positiven Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und motorischer Entwicklung.

Betrachtet man die deskriptiven Statistiken des STAI und MDI für die Stichprobe der vorliegenden Studie, so ist auch hier von einer (per Ausschlusskriterien generierten) nicht-klinischen Stichprobe auszugehen. Die Werte der Probandinnen lagen im STAI im Vergleich zur Normstichprobe der Frauen im durchschnittlichen Bereich. Zudem lagen die Werte der Probandinnen im MDI deutlich unterhalb des cut-off-Wertes für klinisch bedeutsame Depressivität. Es ist somit anzunehmen, dass die Stichprobe einen Ausschnitt aus der Gesamtpopulation darstellt, der eher niedrige bis mittlere Stresswerte aufweist. Dies ist auch aufgrund der Art der Probandenrekrutierung zu vermuten, da es sich um freiwillige Teilnehmer handelt, die in der Mehrheit über eine Anzeige in einer kostenlosen Wochenzeitung rekrutiert wurden. Eine in der vorliegenden Studie hohe Stressbelastung entspricht somit

vermutlich eher einer mittleren Stressbelastung in der Gesamtpopulation. Nimmt man nun den von DiPietro vorgeschlagenen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang zwischen Stressbelastung und Entwicklung an, zeigt sich ein scheinbar positiver linearer Zusammenhang, wie er auch in der vorliegenden Studie gefunden wurde. Hierfür spricht ebenfalls, dass der in etlichen Studien berichtete Zusammenhang zwischen pränataler Stressbelastung und kürzerer Schwangerschaftsdauer (Berkowitz et al., 2003; Dole et al., 2003; Dunkel-Schetter, 1998; Field et al., 2004; Glynn et al., 2001; Hedegaard et al., 1996; Lederman et al., 2004; Mutale et al., 1991; Wadhwa, 2005) sowie niedrigerem Geburtsgewicht (Field et al., 2003; Henrichs et al., 2010; Lou et al., 1994) in der vorliegenden Studie nicht gefunden wurde.

Im Unterschied zur berichteten Stressbelastung zeigte sich auf physiologischer Ebene bei Betrachtung der über alle drei Trimenen gemittelten Werte kein Zusammenhang zwischen basaler mütterlicher Kortisolausschüttung und der grobmotorischen Entwicklung. Bei Betrachtung der einzelnen Trimenen fand sich jedoch in Trimenon 2 ein signifikanter positiver linearer Zusammenhang von $r = .3$ zwischen basalem mütterlichem Kortisol (Tageskortisolausschüttung) und der grobmotorischen Entwicklung. Der moderate Zusammenhang in Trimenon 2 könnte auf die Bedeutung des Zeitpunktes der pränatalen Stressbelastung hindeuten. Da sich für die berichtete Stressbelastung jedoch in allen drei Trimenen signifikant positive Zusammenhänge zur grobmotorischen Entwicklung finden, spricht das Ergebnis dafür, dass es neben der erhöhten Kortisolausschüttung der Mütter weitere Faktoren gibt, die diese Zusammenhänge beeinflussen, welche in der vorliegenden Studie nicht erfasst werden konnten. Einen solchen Faktor stellen genetisch bedingte Unterschiede in der Plazentasperre durch das Enzym 11 β -HSD2 dar (Mairesse et al., 2007), von dem ebenfalls abhängig ist, wie viel an ausgeschüttetem mütterlichen Kortisol in den Blutkreislauf des Fötus gelangt (Hobel et al., 2008). Betrachtet man schließlich die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalysen, so zeigte sich für die grobmotorische Entwicklung in den drei Trimenen eine relativ hohe Varianzaufklärung zwischen 43% und 53%, wenn alle erhobenen Stressparameter in die Vorhersage eingehen.

6.1.2 Feinmotorische Entwicklung

Für die feinmotorische Entwicklung zeigten die Ergebnisse zur berichteten Stressbelastung keine Unterschiede im Gruppenvergleich und ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen pränataler Gesamtstressbelastung und feinmotorischer Entwicklung der Säuglinge. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse zeigte sich in Trimenon 2 ein jeweils tendenzieller positiver Zusammenhang zwischen schwangerschaftsspezifischen Ängsten sowie pränataler Depressivität und der feinmotorischen Entwicklung. Ein positiver Zusammenhang ist konsistent mit den Ergebnissen für die grobmotorische Entwicklung, der tendenzielle Zusammenhang ist hier mit $r = .2$ jedoch noch niedriger. Ebenfalls in Trimenon 2 zeigte sich ein tendenzieller positiver Zusammenhang zwischen basalem mütterlichem Kortisol (Tageskortisolausschüttung) und der feinmotorischen Entwicklung. Dieser Zusammenhang war mit $r = .2$ niedrig, spiegelt aber möglicherweise zumindest einen kleinen Einfluss des Zeitpunktes wieder, zu dem die Stressbelastung während der Schwangerschaft auftrat.

Die Unterscheidung zwischen grob- und feinmotorischer Entwicklung anhand der Bayley Scales III war im Unterschied zu vorherigen Studien neu. Sowohl Van den Berg (1990), als auch Huizink et al. (2003) und DiPietro et al. (2006) verwendeten die zu diesem Zeitpunkt aktuelle Bayley Scales II, welche lediglich aus den beiden Skalen motorische und kognitive Entwicklung besteht. Berücksichtigt man das Alter der Säuglinge von fünf Monaten, so ist anzunehmen, dass Entwicklungsunterschiede zunächst anhand der Grobmotorik deutlich werden, während sich aufgrund des sehr jungen Alters für die feinmotorische Entwicklung möglicherweise noch ein Bodeneffekt ergibt. So könnten sich stressbedingte Unterschiede in der feinmotorischen Entwicklung möglicherweise erst zu einem späteren Lebensalter deutlich zeigen.

6.1.3 Kognitive Entwicklung

In der Literatur zeigten sich analog zur motorischen Entwicklung uneinheitliche Ergebnisse. So fanden Huizink et al. (2003) einen negativen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und der kognitiven Entwicklung, während Van den Bergh (1990) keine kognitiven Entwicklungsunterschiede feststellte und DiPietro und Kol-

legen (2006) wiederum einen positiven Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und der kognitiven Entwicklung in der Bayley Scales berichteten.

In der vorliegenden Studie zeigten die Ergebnisse für die kognitive Entwicklung keinen signifikanten Zusammenhang mit der berichteten pränatalen Gesamtstressbelastung. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse zeigte sich hier in Trimenon 1 jedoch ein tendenziell positiver Zusammenhang von $r = .3$ zwischen pränataler Depressivität und der kognitiven Entwicklung. Auch hier ist ein positiver Zusammenhang konsistent zu den Ergebnissen zur grob- und feinmotorischen Entwicklung. Das Ergebnis eines Zusammenhangs in Trimenon 1 könnte dafür sprechen, dass auch hier ein zeitpunktabhängiger Effekt vorliegt. So könnte pränataler Stress je nach Zeitpunkt differenzielle Effekte haben und Stress in Trimenon 1 sich stärker auf die kognitive Entwicklung und Stress in Trimenon 2 stärker auf die motorische Entwicklung auswirken. Ebenso wie bei der motorischen Entwicklung sind jedoch auch hier weitere Einflussfaktoren, wie unterschiedliche Genvarianten des Plazentaenzym 11 β -HSD2, als Erklärung für Unterschiede im zeitpunktabhängigen Zusammenhang denkbar.

Konsistent zu den Ergebnissen zur berichteten Stressbelastung ergab sich für die gemittelte pränatale Kortisolausschüttung der Schwangeren kein Zusammenhang mit der kognitiven Entwicklung. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse zeigte sich jedoch hier in Trimenon 3 ein signifikant positiver Zusammenhang von $r = .3$ mit der basalen Kortisolausschüttung der Mütter. Es ist anzunehmen, dass die Unterschiede in den Ergebnissen für die berichtete und die physiologische Stressbelastung somit nicht nur zeitpunktabhängige differenzielle Effekte von pränatalem Stress und den Einfluss weiterer genetischer Faktoren spiegeln, sondern auch einen generell niedrigen Zusammenhang zwischen subjektiven Stressmaßen und der Kortisolausschüttung als physiologischem Stressparameter (Abschnitt 6.5.7).

Zusammenfassend für alle drei Entwicklungsaspekte kann für die vorliegende Studie berichtet werden, dass die Ergebnisse insgesamt konsistent einen niedrigen positiven Zusammenhang zwischen pränataler Stressbelastung und der Entwicklung der Säuglinge im Alter von fünf Monaten abbilden, der in einen ange-

nommenen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und Entwicklung einzuordnen ist.

6.2 Pränataler Stress und Temperament

Die Ergebnisse zum Temperament zeigten im Gruppenvergleich für die Gesamtstressbelastung in allen drei Trimenen keine signifikanten Unterschiede, weder für den Aspekt motorische Aktivität, noch für das Unbehagen bei neuen Reizen oder die Beruhigbarkeit. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse für die drei Schwangerschaftstrimenen getrennt zeigten sich jedoch erwartungskonforme Ergebnisse im Sinne eines positiven Zusammenhangs zwischen pränataler Stressbelastung und schwierigerem Temperament des Säuglings.

In der vorliegenden Studie waren alle signifikanten und tendenziellen Zusammenhangsmaße erwartungskonform positiv, die Zusammenhänge waren mit Korrelationen zwischen $r = .2$ und $r = .5$ jedoch relativ niedrig. Nur für den Aspekt Beruhigbarkeit zeigte sich ein scheinbar zeitpunktabhängiger Effekt in Trimenon 3, für die beiden anderen Temperamentsaspekte motorische Aktivität und Unbehagen bei neuen Reizen traten die Zusammenhänge in allen drei Trimenen auf. Dies könnte einerseits als ein differenzieller Effekt im Hinblick auf die Beruhigbarkeit gewertet werden. Möglich ist jedoch auch, dass sich das schwierigere Temperament eines Säuglings im Alter von 5 Monaten aufgrund der zugehörigen Items auf den Skalen Motorische Aktivität und Unbehagen bei neuen Reizen besser abbilden lässt, als auf der Skala Beruhigbarkeit. Während die ersten beiden Skalen nach dem Verhalten in konkreten Situationen fragen (Motorische Aktivität: z.B. „Beim Füttern, wie oft hat Ihr Baby mit den Armen gewedelt, sich gewunden oder gestrampelt?“; Unbehagen bei neuen Reizen: z.B. „Wenn ihr Baby mit einer fremden Person zusammenkam, wie oft wollte es mit dem Fremden keinen Kontakt aufnehmen?“), fragt die Skala Beruhigbarkeit nicht das Verhalten in konkreten Situationen ab, sondern lässt die Dauer bestimmter Verhaltensweisen unabhängig von einer konkreten Situation schätzen (z.B. „Wenn Ihr Baby in den letzten 2 Wochen quengelte oder schrie und Sie es beruhigen wollten, wie oft ließ sich Ihr Baby schnell beruhigen durch: Schaukeln und Wiegen“). Die fehlende Situationsgebun-

denheit und die Zeitschätzung der Fragen führte möglicherweise zu einer größeren Fehlervarianz in den Antworten.

Die Ergebnisse stehen insgesamt betrachtet im Einklang mit den sehr konsistenten Befunden aus der Literatur eines schwierigeren Temperaments im Zusammenhang mit höherer pränataler Stressbelastung. Studien, in welchen wie in der vorliegenden der Fragebogen IBQ (Rothbart, 1981) verwendet wurde, fanden einen positiven linearen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und einem schwierigeren Temperament im Alter von 2 Monaten (Davis et al., 2007), 3 Monaten (Huizink et al., 2002), 4 Monaten (Austin et al., 2005; Vaughn et al., 1987), 6 Monaten (Austin et al., 2005), 7 Monaten (Van den Bergh, 1990) und 2 Jahren (Gutteling, de Weerth, Willemsen-Swinkels et al., 2005). Darüber hinaus zeigte eine Studie von Davis und Mitarbeitern (2004), in welcher die motorische Aktivität nicht anhand eines Fragebogens, sondern mit Hilfe von Verhaltensbeobachtung durch einen unabhängigen Rater eingeschätzt wurde, im Alter von 4 Monaten eine höhere motorische Aktivität in Reaktion auf eine neue Situation. Und auch O'Connor et al. (2003) berichteten von einer in der Verhaltensbeobachtung beurteilten erhöhten motorischen Aktivität im Zusammenhang mit pränatalem Stress im Alter von vier sowie sechs Jahren.

Konsistent mit den Ergebnissen zur berichteten Stressbelastung zeigte sich für die basale mütterliche Kortisolausschüttung ebenfalls ein niedriger ($r = .2$) positiver linearer Zusammenhang mit einem schwierigeren Temperament. Dieser zeigte sich bei Betrachtung der über alle drei Trimenen gemittelten Kortisolausschüttung jedoch nur für den Aspekt Motorische Aktivität. Bei Betrachtung der einzelnen Trimenen fand sich lediglich in Trimenon 3 ein signifikant positiver Zusammenhang ($r = .3$) zu einem schwierigeren Temperament. Dies steht im Einklang mit in der Literatur berichteten Studienergebnissen zu einem positiven Zusammenhang. So fanden Davis et al. (2007) im Alter von acht Wochen im IBQ ein schwierigeres Temperament im Zusammenhang mit erhöhten mütterlichen Kortisolwerten in der 30.-32. SSW (jedoch nicht in der 18.-20. und nicht in der 24.-26. SSW). Zum Vergleich: in der vorliegenden Studie wurden die Erhebungen für Trimenon 3 in der 32.-34. SSW vorgenommen. Ebenso fanden De Weerth et al. (2003) nur im 3. Trimenon, nicht jedoch im 1. und 2. Trimenon einen positiven Zusammenhang

zwischen pränataler Kortisolausschüttung der Mütter und einem schwierigeren Temperament der Säuglinge im Alter von 2 Monaten. Ergänzend unterstützen zwei weitere Studien zu pränatalen Dexametason- und Betasongaben, die in der zweiten Schwangerschaftshälfte zur Beschleunigung der Lungenausreifung gegeben wurden, diese Ergebnisse, in denen ebenfalls ein schwierigeres Temperament bzw. erhöhte allgemeine motorische Aktivität der Kinder im Alter von 3 bzw. 6 Jahren festgestellt wurde (French et al., 1999; Trautman et al., 1996). Die Ergebnisse zum Zusammenhang von pränatalem Kortisol und Temperament sprechen für einen möglichen zeitpunktabhängigen Einfluss erhöhter Kortisolkonzentrationen im fötalen Blut auf das Verhalten bzw. Temperament des Kindes.

Insgesamt betrachtet sind die Ergebnisse erwartungskonform, da sich ein - wenn auch niedriger und nicht durchgängiger - positiver Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und schwierigerem Temperament in den Daten widerspiegelt. Im Unterschied zur Entwicklung, die mit pränatalem Stress in einem umgekehrt U-förmigen Zusammenhang zu stehen scheint, besteht zu einem schwierigeren Temperament vermutlich ein positiver linearer Zusammenhang. Die niedrigen Korrelationen sprechen jedoch dafür, dass es sich hierbei einen eher kleinen Effekt handelt und dass andere, z.B. postnatale Einflüsse, möglicherweise eine größere Rolle spielen.

6.3 Pränataler Stress und basale Kortisolausschüttung

Die Ergebnisse zur basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge in Folge der pränatalen Gesamtstressbelastung zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede in den AUC-Kennwerten. Auch die zusätzliche varianzanalytische Auswertung zeigte keine unterschiedlichen Verläufe in der Tageskortisolausschüttung über die 7 Messzeitpunkte hinweg. Gleichzeitig wies die varianzanalytische Auswertung den erwarteten Verlaufseffekt auf, welcher in der graphischen Veranschaulichung gut zeigt, dass die Säuglinge einen physiologisch zu erwartenden Abfall der Kortisolwerte im Tagesverlauf aufweisen und die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung bei ihnen bereits etabliert ist. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass sich in der Verlaufskurve der Säuglinge - anders als in den Verlaufskurven der Mütter - die Kortisolaufwachreaktion CAR nicht abbildet und die

Kurve zwischen MZP 4 und 5 ein kleines Plateau aufweist (siehe Abschnitt 5.1.5). Bei Betrachtung der Zusammenhänge zwischen berichtetem pränatalem Stress und basaler Kortisolausschüttung der Säuglinge für die einzelnen Trimenen zeigt sich in Trimenon 2 ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen schwangerschaftsspezifischen Ängsten sowie Depressivität und der Tageskortisolausschüttung der Säuglinge ($r = -.4$).

Wie berichtet ist die aktuelle Studienlage zum Zusammenhang von pränataler Stressbelastung und basaler Kortisolausschüttung der Kinder uneinheitlich. Während O'Connor et al. (2005) bei Kindern, deren Mütter pränatal mehr Angst berichteten, im Alter von 10 Jahren erhöhte Morgenkortisolwerte fanden, zeigten Van den Bergh et al. (2008) bei Kindern im Alter von 14-15 Jahren niedrigere Morgenkortisolwerte. Auch Yehuda et al. (2005) berichteten in ihrer Studie an Kindern, bei deren Müttern während der Schwangerschaft in Folge der Anschläge vom 11. September 2001 eine PTSD aufgetreten war, von niedrigeren Morgenkortisolwerten im Alter von einem Jahr. In allen drei o.g. Studien wurden die Morgenkortisolwerte jedoch nur durch einen einzigen Wert repräsentiert, während die Morgenkortisolausschüttung in der vorliegenden Studie über die AUC der CAR, also mittels eines Integrals über 4 MZP gebildet wurde. Das Ergebnis eines negativen linearen Zusammenhangs zu Trimenon 2 steht somit zunächst in Einklang mit den Ergebnissen aus den Studien zu pränatalem Stress von Van den Bergh et al. (2008) sowie Yehuda et al. (2005).

Im Unterschied zur berichteten Stressbelastung zeigte sich auf physiologischer Ebene wiederum ein signifikant positiver linearer Zusammenhang ($r = .4$) zwischen der mittleren Tageskortisolausschüttung der Mütter und der Tageskortisolausschüttung der Säuglinge. Bei Betrachtung der Einzelwerte für die drei Trimenen zeigte sich jedoch nur in Trimenon 2 ein zeitpunktabhängiger positiver linearer Zusammenhang ($r = .5$) zwischen der Tageskortisolausschüttung der Mütter und der Morgenkortisolausschüttung der Säuglinge. Dieses Ergebnis steht im scheinbaren Widerspruch zum gefundenen negativen Zusammenhang mit der berichteten Stressbelastung in Trimenon 2, ist aufgrund der fehlenden CAR in der Verlaufsmessung der Kortisolausschüttung der Säuglinge jedoch kritisch zu betrachten.

Die uneinheitlichen Befunde zum Zusammenhang der basalen Kortisolausschüttung der Mütter und der Säuglinge spiegeln möglicherweise eine Vermischung verschiedener Aspekte in den Messwerten wieder. Die Hypothese besagt, dass die Höhe des basalen Kortisols der Mutter je nach Zeitpunkt in der Schwangerschaft aufgrund der angenommenen Zeitfenster der Sollwerteinstellung der HHNR-Achse differenzielle Auswirkungen auf die basale Kortisolausschüttung des Säuglings hat. Grundsätzlich ist jedoch anzunehmen, dass genetisch bedingt ein gewisser Zusammenhang zwischen der basalen Kortisolausschüttung von Mutter und Kind besteht. Zudem zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie bei den meisten Säuglingen keine ganz typische zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung, da die Morgenkortisolausschüttung im Verlauf nicht abgebildet wird. Es ist anzunehmen, dass hier die Operationalisierung einer basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge aufgrund der häuslichen Kortisoldatenerhebung nicht ideal gelungen ist (siehe Abschnitt 6.5.3). Gerade an dieser Stelle wird deutlich, dass der Zusammenhang zwischen berichtetem pränatalem Stress sowie pränataler Kortisolausschüttung zu verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft und der postnatalen basalen Kortisolausschüttung der Säuglinge auf der anderen Seite vor dem Hintergrund einer gemeinsamen genetischen Varianz ein sehr komplexer ist, der weitere Studien mit systematischer Variation all dieser Parameter erfordert.

6.4 Pränataler Stress und Stresskortisolausschüttung

Die Ergebnisse zur Stresskortisolausschüttung der Säuglinge in Folge der pränatalen Gesamtstressbelastung zeigten im Gruppenvergleich zunächst keine signifikanten Unterschiede. Auch die zusätzliche varianzanalytische Auswertung der Kortisolausschüttung zeigte zwischen den Gruppen keine signifikant unterschiedlichen Verläufe der Kortisolausschüttung während der 40 Minuten. Die Auswertung zeigte jedoch einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe, d. h. Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft eine höhere Gesamtstressbelastung berichteten, wiesen eine Kortisolausschüttung auf durchgehend niedrigerem Niveau auf. Dies steht im Einklang mit den in Abschnitt 6.3 berichteten Ergebnissen zu einem negativen Zusammenhang zwischen pränataler Stressbelastung und basaler Kortisolausschüttung der Säuglinge. Darüber hinaus ergab die

Varianzanalyse nicht den erwarteten signifikanten Haupteffekt für die Veränderung der Kortisolwerte im Verlauf der Stressreaktion. Zwar deutet die graphische Veranschaulichung der Kortisolverläufe (Abb. 36) einen Anstieg in Reaktion auf die Stressinduktion mit einem Maximum nach 20 Minuten und einem zweiten Maximum nach 40 Minuten an, die großen Standardabweichungen zeigen jedoch auch die großen Unterschiede in den Reaktionen der einzelnen Probanden. Im Hinblick auf die große Varianz und einen vermutlich eher kleinen Effekt wäre hier eine größere Stichprobe nötig. Eine große Varianz im Verlauf der Stresskortisolausschüttung wurde auch in einer Studie von Ramsay und Lewis (2003) gefunden. In ihrer Studie mit 6 Monate alten Säuglingen wurde Speichelkortisol in Reaktion auf eine Impfung im Verlauf bis 30 Minuten nach Stressinduktion erfasst. Die Ergebnisse zeigten keinen einheitlichen Zeitpunkt eines maximalen Kortisolwerts sondern mehrere Subgruppen mit Maxima zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Neben einer großen Varianz in den Daten stellt sich zudem die Frage, ob die Stressinduktion gut gelungen ist und das Still-Face-Paradigma wie angenommen bei allen Säuglingen eine ausreichende Kortisolreaktion hervorgerufen hat. Eine mögliche Erklärung könnte hier im zuvor durchgeführten Entwicklungstest liegen. Die Untersuchung fand im Laborsetting, einer für den Säugling neuen Situation und neuen Person statt. Die Untersuchung begann standardisiert immer mit dem Entwicklungstest, dessen Durchführung ca. eine Stunde dauerte und währenddessen der Säugling mit neuen Spielmaterialien konfrontiert wurde. Es ist denkbar, dass zumindest bei einem Teil der Säuglinge bereits dies zu einem Anstieg der Kortisolausschüttung geführt hat. Des Weiteren ist anzunehmen, dass bei einer bereits erfolgten Kortisolausschüttung in Reaktion auf den Entwicklungstest die weitere Kortisolreaktion auf einen weiteren Stressor geringer ausfällt. Zudem muss die Kortisolausschüttung für einen signifikanten Anstieg im Verlauf der 40 Minuten so stark sein, dass sie den in derselben Zeit normalerweise erfolgenden tonischen Abfall der Kortisolwerte aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung nicht nur ausgleicht, sondern signifikant übersteigt. Wenn keine oder nur eine geringe Kortisolreaktion auf den Stressor erfolgt und dann die Werte im Verlauf von 40 Minuten gemessen werden, ist aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung zu erwarten, dass die Werte abfallen und somit

ein Integralmaß über diese Zeit aufgrund der im Vergleich zur Baselinemessung niedrigeren Werte einen negativen Wert annimmt.

Für die parametrische Auswertung anhand der AUC wurden daher nur die Probanden herangezogen, deren Integralwerte nach Stressinduktion positiv waren. Bei Betrachtung der Einzelwerte für alle drei Trimenen zeigte sich hier in Trimenon 1 und 3 wie erwartet ein positiver linearer Zusammenhang ($r = .4$) zwischen berichtetem pränatalem Stress und der Kortisolausschüttung in Reaktion auf die Stressinduktion. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den relativ einheitlichen Befunden zur Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor in der Literatur. So fanden auch Davis et al. (2011) eine stärkere Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Fersenstich zur Blutentnahme an Neugeborenen einen Tag nach der Geburt im Zusammenhang mit erhöhter pränataler Angst und Depressivität der Mütter in Trimenon 3. Auch Oberlander et al. (2008) fanden eine höhere Stresskortisolausschüttung im Alter von drei Monaten im Zusammenhang mit höherer pränataler Angst und Depressivität. Gutteling et al. (2004) fanden eine ebenfalls höhere Kortisolreaktion auf einen Stressor im Alter von 4-6 Jahren im Zusammenhang mit höherem Stress im Trimenon 1 der Schwangerschaft.

Zwischen mittlerer pränataler basaler Kortisolausschüttung der Mütter und der Kortisolausschüttung der Säuglinge in Reaktion auf einen Stressor zeigte sich gemäß der Hypothese ein signifikant positiver linearer Zusammenhang ($r = .4$). Zusammenfassend bildet sich in den Daten zur Kortisolausschüttung auf einen Stressor trotz der Einschränkungen der erwartete positive Zusammenhang zu pränataler Stressbelastung ab.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für die Hypothesen, dass pränataler Stress differenzielle Effekte auf verschiedene Parameter des Säuglings ausübt. In der vorliegenden Studie ging höherer pränataler Stress mit einer beschleunigten Entwicklung, mit einem schwierigeren Temperament, mit einer niedrigeren basalen Kortisolausschüttung sowie einer stärkeren Stresskortisolausschüttung einher. Für die Entwicklung kann somit hypothetisch ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang, für das schwierigere Temperament ein positiver linearer Zusammenhang, für die basale Kortisolausschüttung ein negativer linearer Zusammenhang und für die Stresskortisolausschüttung ein positiver linearer Zusammenhang mit

pränatalem Stress angenommen werden. Abbildung 42 zeigt ein hypothetisches Zusammenhangsmodell und veranschaulicht den Ausschnitt aus der Gesamtpopulation anhand der in dieser Studie vorliegenden Stichprobe.

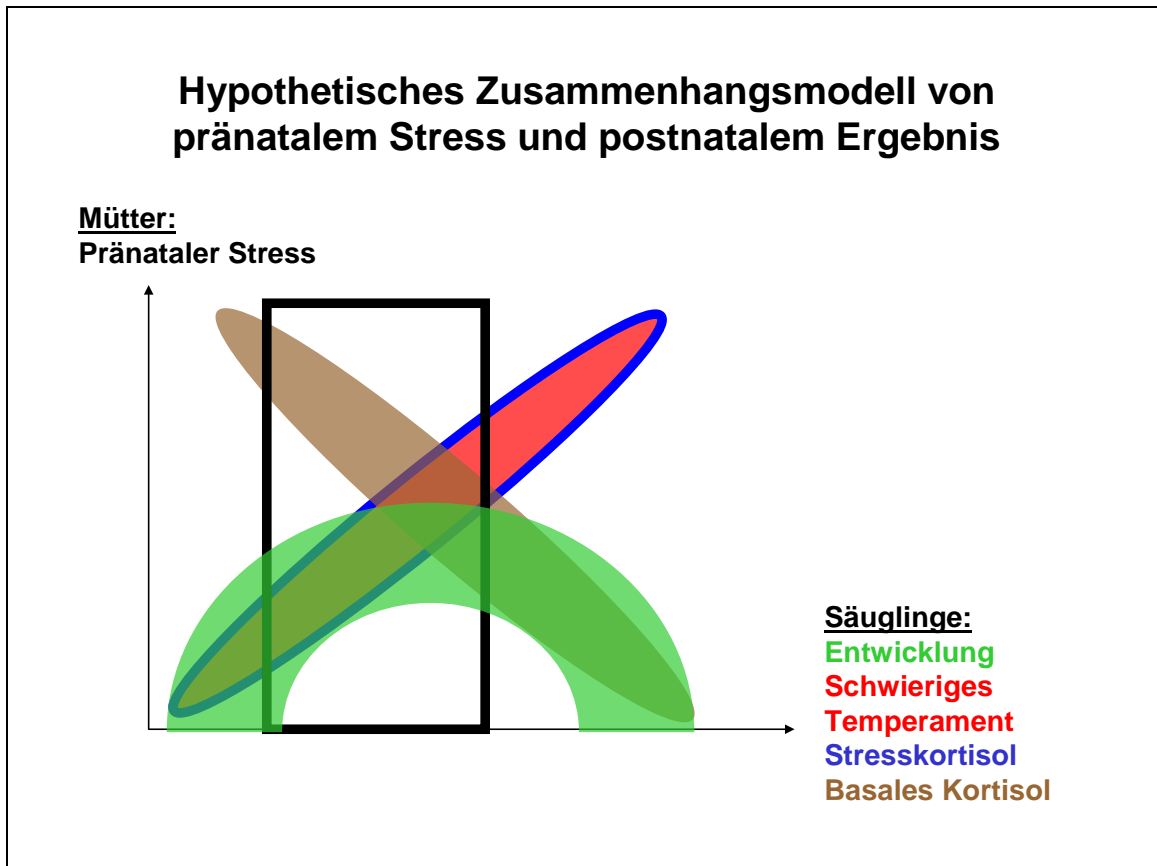


Abb. 42: Hypothetisches Zusammenhangsmodell von pränatalem Stress und postnataler Entwicklung, Temperament, basalem Kortisol sowie Stresskortisol

Dargestellt sind die aus den Studienergebnissen abgeleiteten hypothetischen Zusammenhänge zwischen Stressbelastung der Mütter während der Schwangerschaft und Entwicklung, einem schwierigeren Temperament, basaler und Stresskortisolausschüttung beim Säugling. Der schwarze Rahmen veranschaulicht die Stichprobe der vorliegenden Studie als Ausschnitt aus der Gesamtpopulation.

6.5 Limitationen und Ausblick

6.5.1 Stichprobenziehung

Hinsichtlich der Stichprobenziehung ist kritisch zu betrachten, dass die Mehrzahl der Probanden über eine kurze Zeitungsannonce rekrutiert wurde. Eine ursprünglich geplante Kooperation mit niedergelassenen Gynäkologen, um ein möglichst breites Spektrum an Schwangeren für die Studie zu rekrutieren, hatte sich aufgrund mangelnder Nachfrage nicht umsetzen lassen. Es ist anzunehmen, dass sich auf die Zeitungsannonce im Wesentlichen schwangere Frauen gemeldet haben, die sich um das Wohlergehen ihres Nachwuchses schon während der Schwangerschaft Gedanken gemacht haben. Zudem ist anzunehmen, dass sich eine Sensibilisierung für das Thema Stress und eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich der Stressbelastung der Mutter während der Schwangerschaft bereits im Sinne einer Intervention dahingehend ausgewirkt hat, dass die Schwangeren sich mehr Entspannung gönnten. Wie die Werte im STAI und im MDI zeigen, war es nicht gelungen, Schwangere mit Stressbelastungen aus den Extrembereichen zu rekrutieren. Im Hinblick auf zukünftige Forschungsvorhaben wäre hier auch eine Kooperation mit einem Frauenhaus denkbar, allerdings ist hier aufgrund der schwierigeren psycho-sozialen Umstände auch von einer höheren Abbrecherquote und einer Vielzahl konfundierender Faktoren auszugehen.

Für die Gruppeneinteilung ist anzumerken, dass eine Extremgruppenbildung durch Verwendung der unteren und oberen Quartile der Verteilung sinnvoll gewesen wäre. Aufgrund der Stichprobengröße war es jedoch nicht möglich, für die statistische Auswertung auf die mittleren 50% der Probanden zu verzichten. Hierfür wäre ein deutlich größeres N nötig gewesen. Da zudem anzunehmen ist, dass Stress in der Schwangerschaft im Vergleich zu anderen Einflüssen vermutlich eher einen kleinen Effekt ausübt, ist die Stichprobengröße mit $N = 46$ möglicherweise für einige untersuchte Aspekte beim Säugling im Hinblick auf die statistische Signifikanz nicht groß genug gewesen. Hierfür spricht zumindest die Konsistenz der (tendenziell) signifikant gewordenen Ergebnisse. Die Anzahl der Probandinnen, welche die Studie vorzeitig abgebrochen haben, war erfreulicherweise mit $n = 3$ Probandinnen sehr niedrig. Dies spricht dafür, dass es gut gelungen ist,

das Interesse der Probandinnen über den Zeitraum von insgesamt fast 1,5 Jahren während ihrer Teilnahme aufrecht zu erhalten.

6.5.2 Multiples Testen

Generell kritisch anzumerken ist die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde, um nicht zu konservativ zu testen, zur Kontrolle der Alphainflation keine Bonferroni-Adjustierung durchgeführt. Es ist somit möglich, dass die Ergebnisse auch Zufallssignifikanzen beinhalten. Da die signifikanten Ergebnisse für die einzelnen Tests jedoch jeweils konsistent in die erwartete Richtung gehen (bzw. für den Bereich Entwicklung konsistent, aber gut erklärbar, entgegen der ursprünglichen Erwartung), ist jedoch anzunehmen, dass die Testergebnisse kleine Effektgrößen widerspiegeln, die aufgrund des N nicht für alle Parameter signifikant geworden sind.

6.5.3 Häusliche Kortisolatenerhebung

Bei den Müttern zeigten die Ergebnisse der Varianzanalyse für alle drei Trimenen den physiologisch erwarteten Verlauf der Veränderung in der basalen Kortisolausschüttung. Die zirkadiane Rhythmik war in der graphischen Veranschaulichung gut zu erkennen, ebenso der Anstieg der Kortisolausschüttung am Morgen direkt nach dem Erwachen. Dies spricht trotz der häuslichen Kortisolerhebung der Mütter für valide Daten. Auch die Protokollierung der tatsächlichen Probenentnahzeiten und potentieller Abweichungen vom vorgegebenen Prozedere bestätigten, dass die Vorgaben zur Probenentnahme gut eingehalten wurden.

Zur Erhebung der mütterlichen Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft ist zudem anzumerken, dass die Operationalisierung mit drei Messzeitpunkten zu je sieben Messungen pro Tag im Vergleich zu anderen Studien, in denen teilweise nur ein einziger Wert verwendet wurde, gut gelungen ist. Dennoch sind drei Messtage im Verlauf einer Schwangerschaft mit ca. 280 Tagen Dauer ein vergleichsweise kleiner Ausschnitt. Zwar wurden die Probanden instruiert, die Proben an einem typischen Wochentag ohne geplante besondere Vorkommnisse durchzuführen, eine repräsentativere Messung für die Kortisolausschüttung während der Schwangerschaft wäre aber nur mit mehr Messzeitpunkten im Verlauf zu

erzielen. An dieser Stelle bestehen jedoch sowohl aufgrund der Frage der Zumutbarkeit für die Probandinnen, als auch aufgrund der Kosten für die Auswertung der Kortisolproben Grenzen in der Umsetzbarkeit.

Bei den Säuglingen zeigte sich über den gesamten Tag hinweg anhand der abfallenden Werte deutlich der Verlauf der Kortisolausschüttung, wie er aufgrund der zirkadianen Rhythmik zu erwarten ist. Im Unterschied zu den Müttern zeigte sich jedoch keine Morgenkortisolreaktion, und zwischen der 3. und 5. Messung zeigte sich statt abfallender Werte ein Plateau im Verlauf. Bei Überprüfung der protokollierten tatsächlichen Zeiten der Probenentnahme wurde deutlich, dass es in fast der Hälfte der Fälle für die MZP 1-4, also die Morgenkortisolreaktion, eine zeitliche Verschiebung nach hinten gegeben hat, während die übrigen drei Messungen im restlichen Tagesverlauf wie im vorgegebenen System durchgeführt wurden. Dies hat zur Folge, dass sich der mittlere Abstand der Morgenkortisolreaktion zur nächsten Messung, also MZP 5 verkürzt, wodurch es zur beobachteten Plateaubildung der Messwerte kommen kann. Es ist zudem denkbar, dass die Mütter die Morgenkortisolmessungen in den vom Schema abweichenden Fällen nicht direkt nach dem Aufwachen begonnen haben. Somit hätte eine Mutter, die eine zeitlich spätere Probenentnahme im Protokoll dokumentiert hat, möglicherweise tatsächlich gar nicht mehr die Morgenkortisolreaktion gemessen. Dies würde den fehlenden Anstieg der Kortisolwerte innerhalb der ersten vier Messungen erklären. Die Validität der häuslich erhobenen Kortisolwerten ist somit eingeschränkt, stellt jedoch bei der Untersuchung gesunder Probanden in ihrer Alltagsumgebung die einzig praktikable Variante dar, um eine Kortisolverlaufsmessung durchzuführen.

6.5.4 Stressinduktion und Kortisolreaktion

Hinsichtlich des fehlenden signifikanten Kortisolanstiegs in Reaktion auf das Still-Face-Paradigma stellt sich die Frage, ob die Stressinduktion wie erwartet bei allen Säuglingen gelungen ist. Zwar wurde der klassische Still-Face-Effekt mit der Abnahme positiver und Zunahme negativer Affekte sowie vermehrter Blickabwendung in vielen Studien repliziert (Adamson & Frick, 2003), in der vorliegenden Studie wurde jedoch, aufgrund der häufigen Replikationen, nicht explizit kontrolliert, ob dieser tatsächlich auch bei jedem Säugling aufgetreten war. Eine mögliche

Erklärung für die große Varianz im Stresskortisolverlauf wäre eine fehlende oder geringere Kortisolausschüttung bei Kindern, die ebenfalls keine oder nur eine geringe Verhaltensreaktion zeigen. Da ebenso denkbar ist, dass der vorangehende einstündige Entwicklungstest bereits einer gewissen Stressinduktion entspricht und sich kein weiterer phasischer Anstieg der Kortisolausschüttung mehr induzieren lässt, wäre für zukünftige Studien zu überdenken, ob diese beiden Untersuchungen trotz zusätzlichem Aufwand für die Probandinnen an zwei einzelnen Terminen durchgeführt werden können. Eine Stressinduktion vor Durchführung eines ebenfalls einstündigen Entwicklungstests erscheint hingegen wenig praktikabel.

6.5.5 Postnatale Umwelt

Postnatal wurde gezeigt, dass die Bindungsqualität einen Einfluss auf die Kortisolausschüttung des Säuglings hat (Bergman, Sarkar, Glover & O'Connor, 2010; Gunnar et al., 1996; Spangler & Schieche, 1998). Eine Studie von Spangler et al. (1994) zeigte zudem, dass auch die mütterliche Feinfühligkeit einen Einfluss auf die Kortisolausschüttung des Säuglings zu haben scheint. Eine Studie von Haley und Stansbury (2003) fand hingegen keinen Zusammenhang zwischen mütterlicher Feinfühligkeit und Kortisolausschüttung, jedoch einen positiven Zusammenhang zur Entwicklung des Säuglings. Diese beiden potentiellen postnatalen Einflüsse wurden im Rahmen des Projekts in einer Follow-Up-Studie zur vorliegenden Untersuchung erhoben.

6.5.6 Kurzfristige und langfristige Stressfolgen

Die Hypothese der fötalen Programmierung nimmt langfristige Gesundheitsfolgen durch frühe Anpassungen an die intrauterine Umwelt an. In der vorliegenden Studie wurde versucht, diese Anpassungen an fünf Monate alten Säuglingen zu erfassen. Es ist zu bedenken, dass fehlende Signifikanzen für einige der erwarteten Zusammenhänge nicht zwangsläufig bedeuten, dass keine Anpassungsprozesse stattgefunden haben. Vielmehr ist denkbar, dass die gewählten Methoden, insbesondere die Speichelkortisolermessung möglicherweise „zu grob“ waren, um diese frühen Anpassungsprozesse zu erfassen, bzw. dass deren Folgen erst später er-

sichtlich werden. Langzeitstudien, die auch epigenetische Veränderungen erfassen können hier in Zukunft weiter Aufschluss geben.

6.5.7 Zusammenhang berichteter und physiologischer Stress

Die Grundannahme eines Zusammenhangs von objektiven Stressoren, kognitiven, emotionalen und physiologischen Stressreaktionen, wie im Modell von Lazarus beschrieben, konnte in der vorliegenden Studie nicht durchgängig bestätigt werden. Zwar zeigten sich auf Ebene der im Fragebogen berichteten Stressmaße Interkorrelationen zwischen $r = .3$ und $r = .8$, die Zusammenhänge zwischen den Fragebogenmaßen und der Kortisolausschüttung als physiologischen Parameter waren jedoch für die Mehrzahl der verwendeten Maße gar nicht vorhanden und die wenigen signifikanten Zusammenhänge mit $r = .3$ bis maximal $r = .6$ insgesamt deutlich niedriger. Dies entspricht bekannten Befunden eines generell niedrigen positiven linearen Zusammenhangs zwischen berichtetem Stress und physiologischen Reaktionsmaßen. So fanden bspw. auch Wadhwa et al. (2001) zwar signifikante Korrelationen zwischen wahrgenommenem Stress und erhöhtem basalem Kortisolspiegel, das subjektive Stresserlebenklärte jedoch nur 13% der Varianz des Kortisols auf. Eine mögliche Erklärung könnte darin zu suchen sein, dass die Probandinnen die häusliche Datenerhebung von Kortisol und Fragebogenmaßen nicht wie vereinbart am selben Tag durchgeführt haben.

Eine weitere mögliche Erklärung und Konsequenz aus den häufig berichteten niedrigen Zusammenhängen könnte jedoch, wie auch Fahrenberg (2000) vorschlug, eine notwendige Überarbeitung bisheriger Stresskonzepte sein. So könnten die niedrigen oder fehlenden Zusammenhänge auch darin zu suchen sein, dass die physiologische Reaktion auch vom jeweils vorliegenden Genpolymorphismus des Glukokortikoidrezeptors, sowie dessen epigenetischem Aktivierungszustand abhängig ist. Der epigenetische Untersuchungsansatz erscheint hier vielversprechend, erhöht allerdings nochmals die Komplexität der zu untersuchenden Zusammenhänge. In einem solchen Stressmodell würden nicht nur Anlage (Gene) und Umwelt (aktuelle Stressoren) eine Rolle spielen, sondern als dritte multiplikative Komponente der epigenetische Zustand eines Gens (Genaktivität), der wiederum durch frühere Umweltfaktoren verändert werden oder möglicherweise auch an

die nächste Generation mitvererbt werden kann (Roth & Sweatt, 2011). Studien, wie die Untersuchung von Oberlander et al. (2008), in der gezeigt werden konnte, dass Säuglinge von Müttern mit erhöhter Angst und Depressivität in der Schwangerschaft eine erhöhte Methylierung des GR-Genabschnitts im Nabelschnurblut aufweisen, sprechen für ein solches Modell. Ähnliche Längsschnittstudiendesigns, die darüber hinaus auch Entwicklung, Verhalten und Stressreagibilität des Säuglings zu einem etwas späteren Zeitpunkt untersuchen, könnten hier weiteren Aufschluss geben. Für zukünftige Studien an Säuglingen wäre eine nicht-invasive Methode wie ein Wangenschleimhautabstrich denkbar, um neben subjektiven Fragebogenmaßen und Speichelkortisolmaßen anhand der Epitelzellen auch genetische sowie epigenetische Untersuchungen vornehmen zu können.

6.6 Schlussfolgerung

Abschließend kann das Gesamtbild aller signifikanten und nicht signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Studie dahingehend interpretiert werden, dass die Auswirkungen von pränatalem Alltagsstress, wie er in unserer westlichen Zivilgesellschaft vorhanden ist, bei gesunden Schwangeren auf den Fötus insgesamt eher gering zu sein scheinen. In wieweit dies auch für Frauen gilt, die im Vergleich zu den Probandinnen der vorliegenden Studie z.B. durch Gewalterfahrung oder Leben in Kriegsgebieten während der Schwangerschaft extremen Stressbelastungen ausgesetzt waren, bleibt zu überprüfen.

Das Thema „Stress in der Schwangerschaft“ bzw. allgemeiner das pränatale Leben eines Menschen beschäftigt mittlerweile nicht nur Forschergruppen, sondern stößt auch in der Öffentlichkeit auf großes Interesse. Erst im Juni 2012 erschien im SPIEGEL eine Ausgabe mit dem Titelthema: „Die Geburt des Ich – Neun Monate, die unser ganzes Leben prägen“. Die New Yorker Wissenschaftlerin Catherine Monk beschreibt darin einen aktuell sich vollziehenden Paradigmenwechsel in der Krankheitslehre, indem sie neben den Genen und postnatalen Umwelteinflüssen als dritten Faktor pränatale Programmierungsprozesse beschreibt (Koch, 2012). Auch der für den Artikel ebenfalls interviewte Jenaer Wissenschaftler Matthias Schwab beschrieb diesen Paradigmenwechsel durch die Epigenetik (Schwab, 2009). Dennoch kommt auch Schwab (zit. n. Koch, 2012,

S.128), der selbst sowohl am Tier als auch am Menschen zur pränatalen Stressbelastung und Kortisolausschüttung forscht, aufgrund der aktuellen Studienlage zu dem vorläufigen Ergebnis, dass Mütter unbesorgt bleiben können, da „Die Natur [...] es so eingerichtet [hat], dass eine normale Schwangerschaft ein gesundes Kind produziert“.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Entsprechend dem Konzept der „Fötalen Programmierung“ wirkt sich pränataler Stress nachhaltig auf die Gesundheit des Nachkömmlings aus. Die HHNR-Achse wird als eine zugrunde liegende Struktur angenommen, über welche fötale Programmierung durch die intrauterine Umwelt vermittelt wird. Epigenetische Studien zeigen, dass die HHNR-Achsen-Funktion durch epigenetische Prozesse veränderbar ist.

Ziel: Zu untersuchen, ob sich eine erhöhte pränatale berichtete Stressbelastung und erhöhte basale Kortisolausschüttung der Mütter negativ auf die motorische und kognitive Entwicklung sowie das Temperament des Säuglings auswirkt und ob diese mit einer veränderten basalen HHNR-Achsen-Funktion sowie einer stärkeren Kortisolreaktion unter Stressbedingung beim Säugling einhergehen.

Methode: In einer prospektiven Untersuchung von N = 46 Mutter-Kind-Paaren wurde die mütterliche Stressbelastung anhand verschiedener Fragebögen sowie Speichelkortisoltagprofilen zu drei Messzeitpunkten während der Schwangerschaft (Trim. 1/2/3) erfasst. Im Alter von fünf Monaten wurden Entwicklung und Temperament des Säuglings mittels Entwicklungstestbatterie und Fragebögen erfasst sowie die HHNR-Achsen-Funktion des Säuglings anhand eines Speichelkortisoltagprofils und eines Speichelkortisolprofils in Reaktion auf einen milden Stressor erhoben.

Ergebnis: Säuglinge von Müttern mit höherer pränatal berichteter Stressbelastung und Kortisolausschüttung zeigten entgegen der Erwartung eine leicht verbesserte motorische und kognitive Entwicklung. Entsprechend der Erwartungen zeigten sich jedoch ein etwas schwierigeres Temperament, eine tendenziell niedrigere basale Kortisolausschüttung sowie eine leicht erhöhte Kortisolausschüttung in Reaktion auf einen Stressor.

Schlussfolgerung: Stress während der Schwangerschaft scheint differenzielle Effekte im Hinblick auf motorische und kognitive Entwicklung, Temperament, basale und Stresskortisolausschüttung zu haben. Die Effektgrößen im Alter von fünf Monaten waren insgesamt gering und es war kein zeitpunktspezifisches Muster erkennbar. Es ist anzunehmen, dass gesunde Schwangere und deren Föten vor Stress in einem „normalen“ Alltagsausmaß westlicher Zivilgesellschaften insgesamt gut geschützt sind. In wieweit Veränderungen am Lebensanfang im Sinne einer Anpassung langfristige Gesundheitsfolgen haben, bleibt anhand von Follow-Up-Studien bis ins Erwachsenenalter in Zukunft zu überprüfen.

8 Literatur

- Adamson, L. B., & Frick, J. E. (2003). The still face: A history of a shared experimental paradigm. *Infancy*(4), 451-473.
- Adler, N. E., & Snibbe, A. C. (2002). The role of psychosocial processes in explaining the gradient between socioeconomic status and health. *Current Trends in Psychological Science*, 12, 119-123.
- Ainsworth, M. D. S., & Wittig, B. A. (1969). Attachment and the exploratory behavior of one-year-olds in a strange situation. In B. M. Foss (Ed.), *Determinants of Infant Behavior*. London: Methuen.
- Alikhani-Koopaei, R., Fouladkou, F., Frey, F. J., & Frey, B. M. (2004). Epigenetic regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression. *J Clin Invest*, 114(8), 1146-1157.
- Austin, M. P., Hadzi-Pavlovic, D., Leader, L., Saint, K., & Parker, G. (2005). Maternal trait anxiety, depression and life event stress in pregnancy: relationships with infant temperament. *Early Hum Dev*, 81(2), 183-190.
- Barbazanges, A., Piazza, P. V., Le Moal, M., & Maccari, S. (1996). Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci*, 16(12), 3943-3949.
- Barker, D. (1995). The fetal origins of adult disease. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*(262), 37-43.
- Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Bech, P., Rasmussen, N. A., Olsen, L. R., Noerholm, V., & Abildgaard, W. (2001). The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *J Affect Disord*, 66(2-3), 159-164.
- Beinder, E. (2007). Fetalzeit und spätere Gesundheit. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(10), 644-650.
- Benediktsson, R., Calder, A. A., Edwards, C. R. W., & Seckl, J. R. (1997). Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is the placental barrier to maternal glucocorticoids: ex vivo studies. *Clinical Endocrinology*, 46, 161-166.
- Benesova, O., & Pavlik, A. (1989). Perinatal treatment with glucocorticoids and the risk of maldevelopment of the brain. *Neuropharmacology*, 28(1), 89-97.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., & O'Connor, T. G. (2010). Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biol Psychiatry*, 67(11), 1026-1032.
- Berkowitz, G. S., Wolff, M. S., Janevic, T. M., Holzman, I. R., Yehuda, R., & Landrigan, P. J. (2003). The World Trade Center disaster and intrauterine growth restriction. *Jama*, 290(5), 595-596.
- Beversdorf, D. Q., Manning, S. E., Hillier, A., Anderson, S. L., Nordgren, R. E., Walters, S. E., et al. (2005). Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord*, 35(4), 471-478.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie* (Vol. 6). Heidelberg: Springer.

- Bloom, S. L., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2001). Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol*, *97*(4), 485-490.
- Bolten, M. I., Wurmser, H., Buske-Kirschbaum, A., Papousek, M., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. (2011). Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Arch Womens Ment Health*, *14*(1), 33-41.
- Born, J., Kern, W., Bieber, K., Fehm-Wolfsdorf, G., Schiebe, M., & Fehm, H. L. (1986). Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biological Psychiatry*, *21*(14), 1415-1424.
- Brantley, P., Waggoner, C. D., Jones, G. N., & Rappaport, N. B. (1987). A daily stress inventory: development, reliability and validity. *Journal of Behavioral Medicine*(10), 61-74.
- Braungart-Rieker, J. M., Garwood, M. M., Powers, B. P., & Wang, X. Y. (2001). Parental sensitivity, infant affect and affect regulation: Predictors of later attachment. *Child Dev*, *72*, 252-270.
- Brazelton, T. B., & Nugent, J. K. (1995). *Neonatal Behavioral Assessment Scale*. London: Mac Keith Press.
- Bremner, J. D. (2003). Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *12*, 271-292.
- Broderick, J. E., Arnold, D., Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2004). Salivary cortisol sampling compliance: comparison of patients and healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(5), 636-650.
- Brouwers, E. P. M., van Baar, A. L., & Pop, V. J. (2001). Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behav Dev*, *24*, 95-106.
- Budge, H., Stephenson, T., & Symonds, M. E. (2007). Maternal nutrient restriction is not equivalent to maternal biological stress. *Curr Drug Targets*, *8*(8), 888-893.
- Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York: Norton.
- Carver, C. S., Scheier, M. F., & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol*, *56*(2), 267-283.
- Challis, J. R., Sloboda, D., & Matthews, S. G. (2001). The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol*, *185*, 135-144.
- Challis, J. R. G., Fraher, I., Oosterhuis, J., White, S. E., & Bocing, A. D. (1989). Fetal and maternal endocrine responses to prolonged reductions in uterine blood flow in pregnant sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*(160), 926-932.
- Chaoui, R. (2002). Fetale Programmierung: Krankheiten in die Wiege gelegt? *Gynäkologie und Geburtshilfe*(1), 47-49.
- Chapman, R. H., & Stern, J. M. (1979). Failure of severe maternal stress or ACTH during pregnancy to affect emotionality of male rat offspring: implications of litter effects for prenatal studies. *Dev Psychobiol*, *12*(3), 255-267.
- Chrousos, G. P. (1998). Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. In P. Csermely (Ed.), *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 851, pp. 311-335). New York: New York Academy of Sciences.
- Clancy, B., Darlington, R. B., & Finlay, B. L. (2001). Translation developmental time across mammalian species. *Neuroscience*, *105*, 7-17.
- Clarke, A. S., Soto, A., Bergholz, T., & Schneider, M. L. (1996). Maternal gestational stress alters adaptive and social behavior in adolescent rhesus monkey offspring. *Infant Behav Dev*(19), 451-461.

- Clarke, A. S., Wittwer, D. J., Abbott, D. H., & Schneider, M. L. (1994). Long-term effects of prenatal stress on HPA axis activity in juvenile rhesus monkeys. *Developmental Psychobiology*, *27*, 257-269.
- Clements, A. D. (1992). The incidence of attention deficit-hyperactivity disorder in children whose mothers experienced extreme psychological stress. *Georgia Educational Researcher*, *91*, 1-14.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*(24), 385-396.
- Colman, I., Ploubidis, G. B., Wadsworth, M. E., Jones, P. B., & Croudace, T. J. (2007). A longitudinal typology of symptoms of depression and anxiety over the life course. *Biol Psychiatry*, *62*(11), 1265-1271.
- Costa, E., Chen, Y., Dong, E., Grayson, D. R., Kundakovic, M., Maloku, E., et al. (2009). GABAergic promoter hypermethylation as a model to study the neurochemistry of schizophrenia vulnerability. *Expert Rev Neurother*, *9*(1), 87-98.
- Cratty, M. S., Ward, H. E., Johnson, E. A., Azuaro, A. J., & Birkle, D. L. (1995). Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Research*, *675*, 297-302.
- Cuijpers, P., Dekker, J., Neteboom, A., Smits, N., & Peen, J. (2007). Sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory in outpatients. *BMC Psychiatry*, *7*, 39-45.
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. T., et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, *29*(8), 1558-1572.
- Dahlof, L. G., Hard, E., & Larson, K. (1978). Influence of maternal stress on the development of the foetal genital system. *Physiological Behavior*, *20*, 193-195.
- Davis, E. P., Glynn, L. M., Schetter, C. D., Hobel, C., Chiczo-Demet, A., & Sandman, C. A. (2007). Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *46*(6), 737-746.
- Davis, E. P., Glynn, L. M., Waffarn, F., & Sandman, C. A. (2011). Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *J Child Psychol Psychiatry*, *52*(2), 119-129.
- Davis, E. P., Snidman, N., Wadhwa, P. D., Glynn, L. M., Schetter, C. D., & Sandman, C. A. (2004). Prenatal maternal anxiety and depression predict negative behavioral reactivity in infancy. *Infancy*, *6*, 319-331.
- Davis, E. P., Townsend, E. L., Gunnar, M. R., Georgieff, M. K., Guiang, S. F., Cifuentes, R. F., et al. (2004). Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(8), 1028-1036.
- Davis, E. P., Townsend, E. L., Gunnar, M. R., Guiang, S. F., Lussky, R. C., Cifuentes, R. F., et al. (2006). Antenatal betamethasone treatment has a persisting influence on infant HPA axis regulation. *J Perinatol*, *26*(3), 147-153.
- Davis, M. J., & Norman, R. J. (2002). Programming and reproductive functioning. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *13*, 386-392.
- De Bellis, M. D. (2005). The psychobiology of neglect. *Child Maltreatment*, *10*, 150-172.
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Review*, *19*(3), 269-301.
- de Weerth, C., & van Geert, P. (2002). A longitudinal study of basal cortisol in infants: intra-individual variability, circadian rhythm and developmental trends. *Infant Behav Dev*, *25*, 375-398.

- de Weerth, C., Zijl, R. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Hum Dev*, 73(1-2), 39-52.
- Deminière, J. M., Piazza, P. V., Guegant, G., Abrous, N., Maccari, S., Le Moal, M., et al. (1992). Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Research*, 586, 135-139.
- Dessens, A. B., Haas, H. S., & Koppe, J. G. (2000). Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics*, 105(6), E77.
- Diaz, R., Fuxe, K., & Ogren, S. O. (1997). Prenatal corticosterone treatment induces long-term changes in spontaneous and apomorphine-mediated motor activity in male and female rats. *Neuroscience*, 81(1), 129-140.
- DiPietro, J. A., Bornstein, M. H., Costigan, K. A., Pressman, E. K., Hahn, C. S., Painter, K., et al. (2002). What does fetal movement predict about behavior during the first two years of life? *Dev Psychobiol*, 40(4), 358-371.
- DiPietro, J. A., Costigan, K. A., & Gurewitsch, E. D. (2003). Fetal response to induced maternal stress. *Early Hum Dev*, 74, 125-138.
- DiPietro, J. A., Costigan, K. A., & Pressman, E. K. (2002). Fetal state concordance predicts infant state regulation. *Early Human Development*, 68, 1-13.
- DiPietro, J. A., Hilton, S. C., Hawkins, M., Costigan, K. A., & Pressman, E. K. (2002). Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. *Dev Psychol*, 38(5), 659-668.
- DiPietro, J. A., Novak, M. F., Costigan, K. A., Atella, L. D., & Reusing, S. P. (2006). Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev*, 77(3), 573-587.
- Dobbing, J., & Sands, J. (1979). Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev*, 3(1), 79-83.
- Dole, N., Savitz, D. A., Hertz-Picciotto, I., Siega-Riz, A. M., McMahon, M. J., & Buekens, P. (2003). Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*, 157(1), 14-24.
- Dombrowski, S. C., & Martin, R. P. (2009). *Prenatal Exposures: Psychological and Educational Consequences for Children US*: Springer.
- Drake, A. J., Walker, B. R., & Seckl, J. R. (2005). Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288(1), R34-38.
- Dunkel-Schetter, C. (1998). Maternal stress and preterm delivery. *Prenatal and Neonatal Medicine*, 3, 39-42.
- Egliston, K. A., McMahon, C., & Austin, M. P. (2007). Stress in pregnancy and infant HPA axis function: conceptual and methodological issues relating to the use of salivary cortisol as an outcome measure. *Psychoneuroendocrinology*, 32(1), 1-13.
- Entringer, S., Kumsta, R., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. D., & Wüst, S. (2009). Prenatal exposure to maternal psychosocial stress and HPA axis regulation in young adults. *Horm Behav*, 55(2), 292-298.
- Fagiolini, M., Jensen, C. L., & Champagne, F. A. (2009). Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*(19), 207-212.
- Fahrenberg, J. (2000). *Psychophysiologie und Verhaltenstherapie* (Vol. 2). Berlin: Springer-Verlag.
- Federenko, I., Wust, S., Hellhammer, D. H., Dechoux, R., Kumsta, R., & Kirschbaum, C. (2004). Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology*, 29(2), 174-184.

- Ferreira, A. J. (1960). The pregnant woman's emotional attitude and its reflection on the newborn. *Am J Orthopsychiatry*, 30, 553-561.
- Ferreira, A. J. (1965). Emotional factors in prenatal environment. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 141(1), 108-118.
- Field, T., Diego, M., Dieter, J., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., et al. (2004). Prenatal depression effects on the fetus and the newborn. *Infant Behav Dev*(27), 216-229.
- Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Yando, R., et al. (2003). Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety*, 17(3), 140-151.
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1980). An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior*, 21, 219-239.
- Folkman, S., & Moskowitz, J. T. (2004). Coping: pitfalls and promise. *Annu. Rev. Psychol.*(55), 745-774.
- Francis, S. J., Walker, R. F., Riad-Fahmy, D., Hughes, D., Murphy, J. F., & Gray, O. P. (1987). Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinants. *J. Pediatr.*, 111, 129-133.
- Franklin, T. B., & Mansuy, I. M. (2009). Epigenetic inheritance in mammals: Evidence for the impact of adverse environmental effects. *Neurobiology of Disease*.
- French, N. P., Hagan, R., Evans, S. F., Godfrey, M., & Newnham, J. P. (1999). Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*, 180(1 Pt 1), 114-121.
- Fride, E., Dan, Y., Feldon, J., Halevy, G., & Weinstock, M. (1986). Effects of prenatal stress on vulnerability to stress in prepubertal and adult rats. *Physiol Behav*, 37(5), 681-687.
- Fride, E., & Weinstock, M. (1984a). The effects of prenatal exposure to predictable or unpredictable stress on early development in the rat. *Developmental Psychobiology*, 17, 651-660.
- Fride, E., & Weinstock, M. (1984b). The effects of prenatal exposure to predictable or unpredictable stress on early development in the rat. *Dev Psychobiol*, 17(6), 651-660.
- Fride, E., & Weinstock, M. (1988). Prenatal stress increases anxiety related behavior and alters cerebral lateralization of dopamine activity. *Life Sci*(42), 1059-1065.
- Fried, P. A. (2002). Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(1), 81-102.
- Fuertes, M., Lopes dos Santos, P. L., Beeghly, M., & Tronick, E. (2006). More than maternal sensitivity shapes attachment - Infant coping and temperament. *Resilience in Children*, 1094, 292-296.
- Fujioka, T., Fujioka, A., Tan, N., Chowdhury, G. M., Mouri, H., Sakata, Y., et al. (2001). Mild prenatal stress enhances learning performance in the non-adopted rat offspring. *Neuroscience*, 103(2), 301-307.
- Gitau, R., Cameron, A., Fisk, N. M., & Glover, V. (1998). Fetal exposure to maternal cortisol. *The Lancet*, 352, 707-708.
- Gitau, R., Fisk, N. M., Teixeira, J. M., Cameron, A., & Glover, V. (2001). Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin Endocrinol*, 86, 104-109.

- Glover, V., Bergmann, K., Sarkar, P., & O'Connor, T. G. (2009). Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(3), 430-435.
- Glynn, L. M., Wadhwa, P. D., Dunkel-Schetter, C., Chicz-Demet, A., & Sandman, C. A. (2001). When stress happens matters: effects of earthquake timing on stress reactivity in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, *184*(4), 637-642.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High versus low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*(7), 254-275.
- Gramsbergen, A., & Mulder, E. J. (1998). The influence of betamethasone and dexamethasone on motor development in young rats. *Pediatr Res*, *44*(1), 105-110.
- Greenbaum, R., Nulman, I., Rovet, J., & Koren, G. (2002). The Toronto experience in diagnosing alcohol-related neurodevelopmental disorder: a unique profile of deficits and assets. *Can J Clin Pharmacol*, *9*(4), 215-225.
- Grimm, V. E., & Frieder, B. (1987). The effects of mild maternal stress during pregnancy on the behavior of rat pups. *Int J Neurosci*, *35*(1-2), 65-72.
- Grossmann, K. E. (Ed.). (1977). *Skalen zur Erfassung mütterlichen Verhaltens von Mary D.S. Ainsworth*. München: Kindler.
- Gunnar, M. R., Brodersen, L., Nachmias, M., Buss, K., & Rigatuso, J. (1996). Stress reactivity and attachment security. *Dev Psychobiol*, *29*(3), 191-204.
- Gunnar, M. R., Connors, J., & Isensee, J. (1989). Lack of stability in neonatal adrenocortical reactivity because of rapid habituation of the adrenocortical response. *Dev Psychobiol*, *22*(3), 221-233.
- Gunnar, M. R., & Fisher, P. A. (2006). Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children. *Dev Psychopathol*, *18*(3), 651-677.
- Gunnar, M. R., Larson, M. C., Hertsgaard, L., Harris, M. L., & Brodersen, L. (1992). The stressfulness of separation among nine-month-old infants: effects of social context variables and infant temperament. *Child Dev*, *63*(290-303).
- Gunnar, M. R., Mangelsdorf, S., Larson, M., & Hertsgaard, L. (1989). Attachment, temperament and adrenocortical activity in infancy: a study of neuroendocrine regulation. *Dev Psychol*, *25*, 355-363.
- Gunnar, M. R., & White, B. P. (2001). Salivary cortisol measures in infant and child assessment. In L. T. Singer & P. S. Zeskind (Eds.), *Biobehavioral Assessment of the Infant*. New York: Guildford Press.
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2004). Maternal prenatal stress and 4-6 year old children's salivary cortisol concentrations pre- and post-vaccination. *Stress*, *7*(4), 257-260.
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2005). Prenatal stress and children's cortisol reaction to the first day of school. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(6), 541-549.
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., Willemsen-Swinkels, S. H., Huizink, A. C., Mulder, E. J., Visser, G. H., et al. (2005). The effects of prenatal stress on temperament and problem behavior of 27-month-old toddlers. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *14*(1), 41-51.
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., Zandbelt, N., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2006). Does maternal prenatal stress adversely affect the child's learning and memory at age six? *J Abnorm Child Psychol*, *34*(6), 789-798.

- Haley, D. W., Handmaker, N. S., & Lowe, J. (2006). Infant stress reactivity and prenatal alcohol exposure. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, *30*, 2055-2064.
- Haley, D. W., & Stansbury, K. (2003). Infant stress and parent responsiveness: regulation of physiology and behavior during still-face and reunion. *Child Dev*, *74*(5), 1534-1546.
- Ham, J., & Tronick, E. (2006). Infant resilience to the stress of the still-face: infant and maternal psychophysiology are related. *Ann N Y Acad Sci*, *1094*, 297-302.
- Hanley, N. R., & Van de Kar, L. D. (2003). Serotonin and the neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease. *Vitam Horm*(66), 189-255.
- Hartikainen-Sorri, A. L., Kirkinen, P., Sorri, M., Anttonen, H., & Tuimala, R. (1991). No effect of experimental noise exposure on human pregnancy. *Obstet Gynecol*, *77*, 611-615.
- Hatz, H. J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hawthorne, J. (2008). Brazelton babies: understanding infant behaviour. *Pract Midwife*, *11*(11), 28-30.
- Hayashi, A., Nagaoka, M., Yamada, K., Ichitani, Y., Miake, Y., & Okado, N. (1998). Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. *Int J Dev Neurosci*, *16*(3-4), 209-216.
- Hedegaard, M., Henriksen, T. B., Secher, N. J., Hatch, M. C., & Sabroe, S. (1996). Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Epidemiology*, *7*, 339-345.
- Hennessy, M. B., & Levine, S. (1978). Sensitive pituitary-adrenal responsiveness to varying intensities of psychological stimulation. *Physiology and Behavior*, *21*, 295-297.
- Henrichs, J., Schenk, J. J., Roza, S. J., Van den Berg, M. P., Schmidt, H. G., & Steegers, E. A. (2010). Maternal psychological distress and fetal growth trajectories: the Generation R Study. *Psychol Med*, *40*, 633-643.
- Henry, C., Kabbaj, M., Simon, H., Le Moal, M., & Maccari, S. (1994). Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol*, *6*(3), 341-345.
- Hertsgaard, L., Gunnar, M., Larson, M., Brodersen, L., & Lehman, H. (1992). First time experiences in infancy: when they appear to be pleasant, do they activate the adrenocortical stress response? *Dev Psychobiol*, *25*(5), 319-333.
- Hibel, L. C., Granger, D. A., Kivlighan, K. T., & Blair, C. (2006). Individual differences in salivary cortisol: associations with common over-the-counter and prescription medication status in infants and their mothers. *Horm Behav*, *50*(2), 293-300.
- Hobel, C. J., Arora, C. P., & Krost, L. M. (1999). Corticotropin-releasing hormone and CRH-binding protein. Differences between patients at risk for preterm birth and hypertension. *Ann N Y Acad Sci*, *897*(54-65).
- Hobel, C. J., Goldstein, A., & Barrett, E. S. (2008). Psychosocial stress and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol*, *51*(2), 333-348.
- Hoche, B. (2007). Fetal programming of cardiovascular diseases in later life - mechanisms beyond maternal undernutrition. *J Physiol*, *579*(Pt 2), 287-288.
- Huizink, A. C., de Medina, P. G., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2002). Psychological measures of prenatal stress as predictors of infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *41*(9), 1078-1085.

- Huizink, A. C., Mulder, E. J., & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull*, *130*(1), 115-142.
- Huizink, A. C., Robles de Medina, P. G., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry*, *44*(6), 810-818.
- Huot, R. L., Brennan, P. A., Stowe, Z. N., Plotsky, P. M., & Walker, E. F. (2004). Negative affect in offspring of depressed mothers is predicted by infant cortisol levels at 6 months and maternal depression during pregnancy, but not postpartum. *Ann N Y Acad Sci*, *1032*, 234-236.
- Jaber, M., Robinson, S. W., Missale, C., & Caron, M. G. (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*(35), 1503-1519.
- Jamieson, S. (2004). Identifying precursors of attachment in the Still-Face paradigm.
- Kajantie, E. (2006). Fetal origins of stress-related adult disease. *Ann N Y Acad Sci*, *1083*, 11-27.
- Kammerer, M., Adams, D., Castelberg, B. B., & Glover, V. (2002). Pregnant women become insensitive to cold stress. *Pregnancy Childbirth*, *2*, 8.
- Kaplan, L. A., Evans, L., & Monk, C. (2008). Effects of mothers' prenatal psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: can prenatal programming be modified? *Early Hum Dev*, *84*(4), 249-256.
- Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol*, *572*(Pt 1), 31-44.
- Keenan, K., Gunthorpe, D., & Young, D. (2002). Patterns of cortisol reactivity in African-American neonates from low-income environments. *Dev Psychobiol*, *41*(3), 265-276.
- Kirschbaum, C. (1991). *Cortisolmessung im Speichel – Eine Methode der Biologischen Psychologie*. Göttingen: Huber.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, *22*(3), 150-169.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(4), 313-333.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1999). Noise and Stress - Salivary Cortisol as a Non-Invasive Measure of Allostatic Load. *Noise Health*, *1*(4), 57-66.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (2000). Salivary cortisol. In G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of stress* (Vol. 3, pp. 379-383). San Diego: Academic Press.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'-- a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, *28*(1-2), 76-81.
- Kirschbaum, C., Wüst, S., Faig, H. G., & Hellhammer, D. H. (1992). Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *75*(6), 1526-1530.
- Kivlighan, K. T., Granger, D. A., Schwartz, E. B., Nelson, V., Curran, M., & Shirtcliff, E. A. (2004). Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav*, *46*(1), 39-46.
- Koch, J. (2012). Das Leben vor der Geburt. *Spiegel*.

- Koenig, J. I., Elmer, G. I., Shepard, P. D., Lee, P. R., Mayo, C., Joy, B., et al. (2005). Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res*, *156*(2), 251-261.
- Kogan, N., & Carter, A. S. (1996). Mother-infant reengagement following the still-face: The role of maternal emotional availability in infant affect regulation. *Infant Behav Dev*, *19*(3), 359-370.
- Krombholz, H. (1999). Körperliche und motorische Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindalter. In D. Familienverband (Ed.), *Handbuch Elternbildung* (Vol. Band 1, pp. 533-557). Opladen: Leske + Budrich.
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(1), 35-47.
- Kumar, A. M., Solano, M. P., Fernandez, J. B., & Kumar, M. (2005). Adrenocortical response to ovine corticotropin-releasing hormone in young men: cortisol measurement in matched samples of saliva and plasma. *Horm Res*, *64*(2), 55-60.
- Kunz-Ebrecht, S. R., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2004). Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. *Soc Sci Med*, *58*(8), 1523-1530.
- Lamb, M. E., Morrison, D. C., & Malkin, C. M. (1987). The development of infant social expectations in face-to-face interaction - A longitudinal study. *Merrill-Palmer Quarterly-Journal of Developmental Psychology*, *33*, 241-254.
- Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Galbaud du Fort, G., Meaney, M. L., Saucier, J. F., et al. (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res*, *56*(3), 400-410.
- Larson, M. C., Gunnar, M. R., & Hertzgaard, L. (1991). The effects of morning naps, car trips, and maternal separation on adrenocortical activity in human infants. *Child Dev*, *62*, 362-372.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *State-Trait-Angstinventar STAI*. Weinheim: Beltz.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Lederman, S. A., Rauh, V., Weiss, L., Stein, J. L., Hoepner, L. A., Becker, M., et al. (2004). The effects of the World Trade Center event on birth outcomes among term deliveries at three lower Manhattan hospitals. *Environ Health Perspect*, *112*(17), 1772-1778.
- Levine, S., & Ursin, H. (1991). What is stress? In I. R. Brown, G. F. Koob & C. Rivier (Eds.), *Stress - Neurobiology and Neuroendocrinology* (Vol. 1, pp. 3-20). New York: Marcel Dekker.
- Lewis, M., & Ramsay, D. (2005). Infant emotional and cortisol responses to goal blockage. *Child Dev*, *76*(2), 518-530.
- Linden, W., Earle, T. L., Gerin, W., & Christenfeld, N. (1997). Physiological stress reactivity and recovery: conceptual siblings separated at birth? *J Psychosom Res*, *42*, 117-135.
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., et al. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*, *160*(6), 1028-1040.

- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., et al. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332), 1659-1662.
- Lou, H. C., Hansen, D., Nordentoft, M., Pryds, O., Jensen, F., Nim, J., et al. (1994). Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol*, 36(9), 826-832.
- Lowy, M. T. (1991). Corticosterone regulation of brain and lymphoid corticosteroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 39(2), 147-154.
- Luoma, I., Tamminen, T., Kaukonen, P., Laippala, P., Puura, K., Salmelin, R., et al. (2001). Longitudinal study of maternal depressive symptoms and child well-being. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(12), 1367-1374.
- MacArthur, B. A., Howie, R. N., Dezoete, J. A., & Elkins, J. (1982). School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics*, 70(1), 99-105.
- Maccari, S., Darnaudery, M., Morley-Fletcher, S., Zuena, A. R., Cinque, C., & Van Reeth, O. (2003). Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(1-2), 119-127.
- Magnano, C. L., Diamond, E. J., & Gardner, J. M. (1989). Use of salivary cortisol measurements in young infants: a note of caution. *Child Dev*, 60(5), 1099-1101.
- Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Breant, B., Hahn, T., Darnaudery, M., et al. (2007). Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(6), E1526-1533.
- Majzoub, J. A., & Karalis, K. P. (1999). Placental corticotropin-releasing hormone: Function and regulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*(180), 242-246.
- Maric, N. P., Dunjic, B., Stojiljkovic, D. J., Britvic, D., & Jasovic-Gasic, M. (2010). Prenatal stress during the 1999 bombing associated with lower birth weight—a study of 3,815 births from Belgrade. *Arch Womens Ment Health*, 13(1), 83-89.
- Mason, J. W. (1971). A re-evaluation of the concept of 'non-specificity' in stress theory. *J Psychiatr Res*(8), 323-333.
- Matheny, A. P., & Wilson, R. S. (1981). Developmental tasks and rating scales for laboratory assessment of infant temperament. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 11(MS), 2367.
- Matthews, S. G. (2002). Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab*, 13(9), 373-380.
- Matthews, S. G., & Phillips, D. I. (2012). Transgenerational inheritance of stress pathology. *Exp Neurol*, 233(1), 95-101.
- McCormick, C. M., Smythe, J. W., Sharma, S., & Meaney, M. J. (1995). Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 84(1), 55-61.
- McEwen, B. (2000). Stress, definitions and concepts. In G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of stress* (Vol. 3, pp. 508-509). San Diego: Academic Press.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*(840), 33-44.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12(3), 342-348.

- Meaney, M. J., Szyf, M., & Seckl, J. R. (2007). Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med*, 13(7), 269-277.
- Mitchell, E. A., & Milerad, J. (2006). Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health*, 21(2), 81-103.
- Mitchell, J. B., Rowe, W., Boska, R., & Meaney, M. J. (1990). Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell culture. *Journal of Neuroscience*(10), 1745-1752.
- Monk, C., Fifer, W. P., Myers, M. M., Sloan, R. P., Trien, L., & Hurtado, A. (2000). Maternal stress responses and anxiety during pregnancy: effects on fetal heart rate. *Dev Psychobiol*, 36, 67-77.
- Moore, C. L., & Power, K. L. (1986). Prenatal stress affects mother-infant interaction in Norway rats. *Dev Psychobiol*, 19(3), 235-245.
- Moszkowski, R. J., & Stack, D. M. (2007). Infant touching behaviour during mother-infant face-to-face interactions. *Infant and Child Development*, 16, 307-319.
- Mueller, B. R., & Bale, T. L. (2008). Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*, 28(36), 9055-9065.
- Mulder, E. J. H., Robles de Medina, P. G., Huizink, A. C., Buitelaar, J. K., & Visser, G. H. A. (2003). *Prenatal maternal stress: effects on fetal functional development*. Paper presented at the Society for research in child development conference.
- Mutale, T., Creed, F., Maresh, M., & Hunt, L. (1991). Life events and low birthweight--analysis by infants preterm and small for gestational age. *Br J Obstet Gynaecol*, 98(2), 166-172.
- Nathanielsz, P. W. (1999). *Life in the Womb*. New York: Promethean Press.
- Negrao, J. A., Porcionato, M. A., de Passille, A. M., & Rushen, J. (2004). Cortisol in saliva and plasma of cattle after ACTH administration and milking. *J Dairy Sci*, 87(6), 1713-1718.
- Nowakowski, R. S., & Hayes, N. L. (1999). CNS development: an overview. *Dev Psychopathol*, 11(3), 395-417.
- O'Connor, T. G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., & Glover, V. (2005). Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol Psychiatry*, 58(3), 211-217.
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., & Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry*, 180, 502-508.
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., & Glover, V. (2003). Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(7), 1025-1036.
- O'Donnel, K., Badrick, E., Kumari, M., & Steptoe, A. (2008). Psychological coping styles and cortisol over the day in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology*, 33(5), 601-611.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97-106.
- Ogren, M. P., & Lombroso, P. J. (2008a). Epigenetics: behavioral influences on gene function, part I. Maternal behavior permanently affects adult behavior in offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(3), 240-244.

- Ogren, M. P., & Lombroso, P. J. (2008b). Epigenetics: behavioral influences on gene function, Part II: Molecular mechanisms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(4), 374-378.
- Ornoy, A. (2002). The effects of alcohol and illicit drugs on the human embryo and fetus. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 39(2), 120-132.
- Pace-Schott, E., & Hobson, J. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, 3, 591-605.
- Paris, J. J., Franco, C., Sodano, R., Freidenberg, B., Gordis, E., Anderson, D. A., et al. (2010). Sex differences in salivary cortisol in response to acute stressors among healthy participants, in recreational or pathological gamblers, and in those with posttraumatic stress disorder. *Horm Behav*, 57(1), 35-45.
- Pauli-Pott, U., Mertesacker, A., & Beckmann, D. (2003). Ein Fragebogen zur Erfassung des "frühkindlichen Temperaments" im Elternurteil. *Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 31(2), 99-110.
- Pauli-Pott, U., Ries-Hahn, A., Kupfer, J., & Beckmann, D. (1999). Konstruktion eines Fragebogens zur Erfassung des "frühkindlichen Temperaments" im Elternurteil - Ergebnisse für den Altersbereich 3-4 Monate. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*, 48, 231-246.
- Peters, D. A. (1982). Prenatal stress: effects on brain biogenic amine and plasma corticosterone levels. *Pharmacol Biochem Behav*, 17(4), 721-725.
- Peters, D. A. (1986). Prenatal stress: Effect on development of rat brain serotonergic neurons. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*(24), 1377-1382.
- Peters, D. A. (1988). Effects of maternal stress during different gestational periods on the serotonergic system in the adult rat offspring. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*(31), 839-943.
- Pillay, T., Haumann, C., Bonitoattwood, C., Omar, F., & Thomas, K. (2008). Salivary free cortisol reference range on the Roche E170 platform after collection with Salimetrics Sorbette. *Annals of Clinical Biochemistry*, 45(Suppl1), 11.
- Pirhonen, J. P., Vaha-Eskeli, K. K., Seppanen, A., Vuorinen, J., & Erkkola, R. U. (1994). Does thermal stress decrease uterine blood flow in hypertensive pregnancies? *Am J Perinatol*, 11, 313-316.
- Plomin, R. (1990). *Nature and nurture: An introduction to human behavior genetics*. Pacific Grove CA: Brooks/Cole.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916-931.
- Ramsay, D., & Lewis, M. (2003). Reactivity and regulation in cortisol and behavioral responses to stress. *Child Dev*, 74(2), 456-464.
- Rayburn, W. F., Christensen, H. D., & Gonzalez, C. L. (1997). A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol*, 176(4), 842-850; discussion 850-841.
- Rieger, M., Pirke, K. M., Buske-Kirschbaum, A., Wurmser, H., Papousek, M., & Hellhammer, D. H. (2004). Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behavior. *Ann N Y Acad Sci*, 1032, 228-230.
- Rojo, M., Marin, B., & Menendez-Patterson, A. (1985). Effects of low stress during pregnancy on certain parameters of the offspring. *Physiol Behav*, 34(6), 895-899.

- Rosenblum, K. L., McDonough, S., Muzik, M., Miller, A., & Sameroff, A. (2002). Maternal representations of the infant: associations with infant response to the still face. *Child Dev*, 73(4), 999-1015.
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J., & Sweatt, J. D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry*, 65(9), 760-769.
- Roth, T. L., & Sweatt, J. D. (2011). Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(4), 398-408.
- Rothbart, M. K. (1981). Measurement of temperament in infancy. *Child Development*, 52, 569-578.
- Sakanaka, M., Shibasaki, T., & Lederis, K. (1986). Distribution and efferent projections of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in the rat amygdaloid complex. *Brain Res*, 382(2), 213-238.
- Sawchenko, P. E., Li, H. Y., & Ericsson, A. (2000). Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. *Progress in Brain Research*(122), 61-78.
- Schlager, E. (2009). Epigenetik - Mehr als nur die Gene. Hatte Lamarck doch Recht? [Electronic Version]. *Dossier*. Retrieved 26.04.2011 from <http://www.scinexx.de/dossier-437-1.html>.
- Schneider, M. L. (1992a). Delayed object permanence development in prenatally stressed rhesus monkey infants (*Macaca mulatta*). *Occupational Therapy Journal of Research*(12), 96-110.
- Schneider, M. L. (1992b). The effect of mild stress during pregnancy on birthweight and neuromotor maturation in rhesus monkey infants. *Infant Behavior and Development*(15), 189-403.
- Schneider, M. L. (1992c). Prenatal stress exposure alters postnatal behavioral expression under conditions of novelty challenge in rhesus monkey infants. *Dev Psychobiol*, 25(7), 529-540.
- Schneider, M. L., Clarke, A. S., Kraemer, G. W., Roughton, E. C., Lubach, G. R., Rimm-Kaufman, S., et al. (1998). Prenatal stress alters brain biogenic amine levels in primates. *Dev Psychopathol*, 10(3), 427-440.
- Schneider, M. L., & Coe, C. L. (1993). Repeated social stress during pregnancy impairs neuromotor development of the primate infant. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 14, 81-87.
- Schneider, M. L., Coe, C. L., & Lubach, G. R. (1992). Endocrine activation mimics the adverse effects of prenatal stress on the neuromotor development of the infant primate. *Dev Psychobiol*, 25(6), 427-439.
- Schneider, M. L., Moore, C. F., Kraemer, G. W., Roberts, A. D., & DeJesus, O. T. (2002). The impact of prenatal stress, fetal alcohol exposure, or both on development: perspectives from a primate model. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 285-298.
- Schneider, M. L., Roughton, E. C., Koehler, A. J., & Lubach, G. R. (1999). Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability. *Child Dev*, 70(2), 263-274.
- Schneider, M. L., & Suomi, S. J. (1992). Neurobehavioral assessment in rhesus monkey neonates (*Macaca mulatta*): Developmental changes, behavioral stability and early experience. *Infant Behavior and Development*(15), 155-177.
- Schulz, P., Schlotz, W., & Becker, P. (2004). *Trierer Inventar zum chronischen Stress TICS*. Göttingen: Hogrefe.

- Schwab, M. (2009). Intrauterine Programmierung von Störungen der Hirnfunktion im späteren Leben. *Gynäkologisch-geburtshilffliche Rundschau*(49), 13-28.
- Schweisthal, O. W. (2007). *Der Cortisol Awakening Response in der Diagnostik stressbezogener Erkrankungen*. Universität Trier, Trier.
- Seckl, J. R. (2004). Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*, 151 Suppl 3, U49-62.
- Seckl, J. R., & Meaney, M. J. (2004). Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*, 1032, 63-84.
- Seligman, M. E., R.A., R., & Kozak, M. J. (1975). Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility. *J Comp Physiol Psychol*, 88(2), 542-547.
- Selten, J. P., van der Graaf, Y., van Duursen, R., Gispen-de Wied, C. C., & Kahn, R. S. (1999). Psychotic illness after prenatal exposure to the 1953 Dutch Flood Disaster. *Schizophr Res*, 35(3), 243-245.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill.
- Shirtcliff, E. A., Granger, D. A., Schwartz, E., & Curran, M. J. (2001). Use of salivary biomarkers in biobehavioral research: cotton-based sample collection methods can interfere with salivary immunoassay results. *Psychoneuroendocrinology*, 26(2), 165-173.
- Sjöström, K., Valentin, L., Thelin, T., & Marsal, K. (2002). Maternal anxiety in late pregnancy: effect on fetal movements and fetal heart rate. *Early Hum Dev*, 67, 87-100.
- Slotkin, T. A., Barnes, G. A., McCook, E. C., & Seidler, F. J. (1996). Programming of brainstem serotonin transporter development by prenatal glucocorticoids. *Brain Res Dev Brain Res*(93), 155-161.
- Smith, B. L., Wills, G., & Naylor, D. (1981). The effects of prenatal stress on rat offspring's learning ability. *J Psychol*, 107(1st Half), 45-51.
- Smythe, J. W., Rowe, W. B., & Meaney, M. J. (1994). Neonatal handling alters serotonin (5-HT) turnover and 5-HT₂ receptor binding in selected brain regions: relationship to the handling effect on glucocorticoid receptor expression. *Devel Brain Res*(80), 182-189.
- Spangler, G. (1991). The emergence of adrenocortical circadian function in newborns and infants and its relationship to sleep, feeding and maternal adrenocortical activity. *Early Hum Dev*(25), 197-208.
- Spangler, G., & Scheubeck, R. (1993). Behavioral organization in newborns and its relation to adrenocortical and cardiac activity. *Child Dev*, 64(2), 622-633.
- Spangler, G., & Schieche, M. (1998). Emotional and adrenocortical responses of infants to the strange situation: the differential function of emotional expression. *Int J Behav Dev*, 22, 681-706.
- Spangler, G., Schieche, M., Ilg, U., Maier, U., & Ackermann, C. (1994). Maternal sensitivity as an external organizer for biobehavioral regulation in infancy. *Dev Psychobiol*, 27, 425-437.
- Steptoe, A. (2000). Stress effects, overview. In G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of stress* (Vol. 3, pp. 510-511). San Diego: Academic Press.
- Strazdins, L., Meyerkort, S., Brent, V., D'Souza, R. M., Broom, D. H., & Kyd, J. M. (2005). Impact of saliva collection methods on sIgA and cortisol assays and acceptability to participants. *J Immunol Methods*, 307(1-2), 167-171.

- Takahashi, L. K., Baker, E. W., & Kalin, N. H. (1990). Ontogeny of behavioral and hormonal responses to stress in prenatally stressed male rat pups. *Physiol Behav*, *47*(2), 357-364.
- Takahashi, L. K., Kalin, N. H., Barksdale, C. M., Vanden Burgt, J. A., & Brownfield, M. S. (1988). Stressor controllability during pregnancy influences pituitary-adrenal hormone concentrations and analgesic responsiveness in offspring. *Physiol Behav*, *42*(4), 323-329.
- Takahashi, L. K., KHaglin, C., & Kalin, N. H. (1992). Prenatal stress potentiates stress-induced behavior and reduces the propensity to play in juvenile rats. *Physiology and Behavior*, *51*, 319-323.
- Takahashi, L. K., Turner, J. G., & Kalin, N. H. (1998). Prolonged stress-induces elevation in lasma corticosterone during pregnancy in the rat: implications for prenatal stress studies. *Psychoneuroendocrinology*, *23*, 571-581.
- Talge, N. M., Neal, C., & Glover, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry*, *48*(3-4), 245-261.
- Teixeira, J. M. A., Fisk, N. M., & Glover, V. (1999). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: Cohort based study. *British Medical Journal*(318), 153-157.
- Thews, G., & Vaupel, P. (2001). *Vegetative Physiologie*. Berlin: Springer.
- Tortoriello, D. (2002). The plastic fetal pituitary. *J Clin Invest*(110), 749-750.
- Traue, H. C., Hrabal, V., & Kosarz, P. (2000). AlltagsBelastungsFragebogen (ABF): Zur inneren Konsistenz, Validierung und Stressdiagnostik mit dem deutschsprachigen Daily Stress Inventory. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*(1), 15-38.
- Trautman, P. D., Meyer-Bahlburg, H. F., Postelnek, J., & New, M. I. (1996). Mothers' reactions to prenatal diagnostic procedures and dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, *17*(3), 175-181.
- Tronick, E. (2005). Why is connection with others so critical? The formation of dyadic states of consciousness and the expansion of individuals' states of consciousness: Coherence governed selection and the co-creation of meaning out of messy meaning making. In J. Nadel & D. Muir (Eds.), *Emotional development: Recent research advances* (pp. 293-315). Oxford: Oxford University Press.
- Tronick, E., Adamson, L. B., Als, H., & Brazelton, T. B. (1975). *Infant emotions in normal and pertubated interactions*. Paper presented at the Biennial meeting of the Society for Research in Child Development.
- Tronick, E., Als, H., Adamson, L., Wise, S., & Brazelton, T. B. (1978). The infant's response to entrapment between contradictory messages in face-to-face interaction. *J Am Acad Child Psychiatry*, *17*(1), 1-13.
- Tronick, E., Ricks, M., & Cohn, J. F. (1982). Maternal and infant affective exchange: Patterns of adaptation. In T. Field & A. Fogel (Eds.), *Emotion and early interaction* (pp. 83-100). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O., et al. (1994). Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav*, *28*(4), 336-348.
- Vallee, M., Mayo, W., Maccari, S., Le Moal, M., & Simon, H. (1996). Long-term effects of prenatal stress and handling on metabolic parameters: Relationship to corticosterone secretion response. *Brain Res*(712), 287-292.
- Van den Bergh, B. R. (1990). The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behavior. . *Pre- and Perinatal Psychology*, *5*(119-30).

- Van den Bergh, B. R., & Marcoen, A. (2004). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Dev, 75*(4), 1085-1097.
- Van den Bergh, B. R., Mennes, M., Stevens, V., van der Meere, J., Borger, N., Stiers, P., et al. (2006). ADHD deficit as measured in adolescent boys with a continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety. *Pediatr Res, 59*(1), 78-82.
- Van den Bergh, B. R., Mulder, E. J., Mennes, M., & Glover, V. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev, 29*(2), 237-258.
- Van den Bergh, B. R., Mulder, E. J., Visser, G. H., Poelmann-Weesjes, G., Bekedam, D. J., & Prechtl, H. F. (1989). The effect of (induced) maternal emotions on fetal behaviour: a controlled study. *Early Hum Dev, 19*(1), 9-19.
- Van den Bergh, B. R., Van Calster, B., Smits, T., Van Huffel, S., & Lagae, L. (2008). Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology, 33*(3), 536-545.
- van Os, J., & Selten, J. P. (1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry, 172*, 324-326.
- Vaughn, B. E., Bradley, C. F., Joffe, L. S., Seifer, R., & Barglow, P. (1987). Maternal characteristics measured prenatally are predictive of ratings of temperamental difficulty on the Carey Infant Temperament Questionnaire. *Developmental Psychology, 23*, 152-161.
- Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2002). Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. *Depression and Anxiety*(15), 126-147.
- Visser, G. H., Mulder, E. J., & Prechtl, H. F. (1992). Studies on developmental neurology in the human fetus. *Dev Pharmacol Therap, 18*, 175-183.
- Wadhwa, P. D. (2005). Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology, 30*, 724-743.
- Wadhwa, P. D., Dunkel-Schetter, C., Chicz-DeMet, A., Porto, M., & Sandman, C. A. (1996). Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. *Psychosom Med, 58*(5), 432-446.
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., & Garite, T. J. (2001). The neurobiology of stress in human pregnancy: implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Prog Brain Res, 133*, 131-142.
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., Porto, M., Dunkel-Schetter, C., & Garite, T. J. (1993). The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol, 169*(4), 858-865.
- Wakschlag, L. S., Leventhal, B. L., Pine, D. S., Pickett, K. E., & Carter, A. S. (2006). Elucidating early mechanism of developmental psychopathology: A case of prenatal smoking and disruptive behaviour. *Child Development, 77*, 893-906.
- Wakshlak, A., & Weinstock, M. (1990). Neonatal handling reverses behavioral abnormalities induced in rats by prenatal stress. *Physiol Behav, 48*(2), 289-292.
- Wallace, D. M., Magnuson, D. J., & Gray, T. S. (1989). The amygdalo-brainstem pathway: selective innervation of dopaminergic, noradrenergic and adrenergic cells in the rat. *Neurosci Lett, 97*(3), 252-258.
- Ward, I. L., & Weisz, J. (1984). Differential effects of maternal stress on circulation levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers. *Endocrinology, 114*, 1635-1644.

- Ward, I. L., & Weisz, J. (1984). Differential effects of maternal stress on circulation levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers. *Endocrinology*, *114*, 1635-1644.
- Watson, J. B., Mednick, S. A., Huttunen, M., & Wang, X. (1999). Prenatal teratogens and the development of adult mental illness. *Dev Psychopathol*, *11*(3), 457-466.
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'aleccio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*(7), 847-854.
- Weinberg, M. K., Tronick, E. Z., Crohn, J. F., & Olson, K. L. (1999). Gender differences in emotional expressivity and self-regulation during early infancy. *Developmental Psychology*, *35*, 175-188.
- Weinstock, M. (1997). Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev*, *21*(1), 1-10.
- Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol*, *65*(5), 427-451.
- Weinstock, M., Fride, E., & Hertzberg, R. (1988). Prenatal stress effects on functional development of the offspring. *progress in Brain Research*, *73*, 319-331.
- Weinstock, M., Matlina, E., Maor, G. I., Rosen, H., & McEwen, B. S. (1992). Prenatal stress selectively alters the reactivity of the hypothalamic-pituitary adrenal system in the female rat. *Brain Res*, *595*(2), 195-200.
- Weinstock, M., Poltyrev, T., Schorer-Apelbaum, D., Men, D., & McCarty, R. (1998). Effect of prenatal stress on plasma corticosterone and catecholamines in response to footshock in rats. *Physiol Behav*, *64*(4), 439-444.
- Wessels, C., & Winterer, G. (2008). Nikotin und Gehirnentwicklung. *Der Nervenarzt*, *79*, 7-16.
- Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B. M., Schlotz, W., & Wüst, S. (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*, *32*(4), 358-366.
- Williams, M. T., Hennessy, M. B., & Davis, H. N. (1995). CRF administered to pregnant rats alters offspring behavior and morphology. *Pharmacol Biochem Behav*, *52*(1), 161-167.
- Woodside, D. B., Winter, K., & Fisman, S. (1991). Salivary cortisol in children: correlations with serum values and effect of psychotropic drug administration. *Can J Psychiatry*, *36*(10), 746-748.
- Worlein, J. M., & Sackett, G. P. (Eds.). (1995). *Maternal exposure to stress during pregnancy: Its significance for infant behavior in pigtail macaques*. Basel: Karger.
- Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2000). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(7), 707-720.
- Wüst, S., Van Rossum, E. F., Federenko, I. S., Koper, J. W., Kumsta, R., & Hellhammer, D. H. (2004). Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. *J Clin Endocrinol Metab*, *89*(2), 565-573.
- Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*, *2*(7), 79-88.
- Yali, A. M., & Lobel, M. (1999). Coping and distress in pregnancy: An investigation of medically high risk women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*(20), 39-52.

- Yau, J. L. W., Noble, J., & J.R., S. (1997). Site-specific regulation of corticosteroid and serotonin receptor subtype gene expression in the rat hippocampus following methylenedioxymethamphetamine: role of corticosterone and serotonin. *Neuroscience*(78), 111-121.
- Yehuda, R., Engel, S. M., Brand, S. R., Seckl, J., Marcus, S. M., & Berkowitz, G. S. (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7), 4115-4118.
- Yehuda, R., Halligan, S. L., Yang, R. K., Guo, L. S., Makotkine, I., Singh, B., et al. (2003). Relationship between 24-hour urinary-free cortisol excretion and salivary cortisol levels sampled from awakening to bedtime in healthy subjects. *Life Sci*, 73(3), 349-358.
- Zanden, J. W. V. (1985). *Human development* (Vol. 3. Auflage). New York: Knopf
- Zhang, T.-Y., & Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annual Review of Psychology*, 61, 439-466.

9 Anhang

Anhang 1: Aufklärung, Einverständnis und Datenschutz

Studie: „Schwangerschaft und frühkindliche Entwicklung“

Wir bitten Sie, an einer wissenschaftlichen Studie des Instituts für Medizinische Psychologie und Soziologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, teilzunehmen. Diese Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss von Stress in der Schwangerschaft auf die frühkindliche Entwicklung.

Die Teilnahme an der Studie erfordert es, dass Sie an **drei Terminen während der Schwangerschaft** selbständig bei Ihnen zu Hause Fragebögen ausfüllen und Speichelproben sammeln. **Nach der Geburt** finden **zwei weitere Termine** statt, wenn Ihr Säugling 5 Monate alt ist. An einem der Termine füllen Sie ebenfalls selbständig bei Ihnen zu Hause Fragebögen aus und sammeln Speichelproben von Ihrem Säugling. Am letzten Termin führen wir in unserer Ambulanz einen Entwicklungstest durch, untersuchen die Stressreagibilität Ihres Säuglings und entnehmen Speichelproben von Ihrem Kind.

Für die vollständige Teilnahme werden Sie am Ende **100 €** erhalten.

Sie haben jederzeit das Recht aus der Studie ohne Angabe von Gründen auszuscheiden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie werden anonymisiert ausgewertet und anonym veröffentlicht.

Die erhobenen Daten und Proben werden ausschließlich zum hier beschriebenen Zweck verwendet und nach Ablauf der vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist vernichtet.

Was ist das Ziel der Studie?

Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob sich Stress während der Schwangerschaft ungünstig auf die Entwicklung des Kindes und dessen Stressreagibilität auswirkt.

Welche Verfahren werden eingesetzt?

Entwicklungstestung

Die Bayley Scale of Infant Development II ist ein standardisierter Entwicklungstest für die Diagnostik bei Kindern im Alter zwischen 1 und 42 Monaten. Mit Hilfe verschiedener Aufgaben wird die motorische und kognitive Entwicklung erfasst.

Stressreagibilitätserfassung

Das Still-Face-Paradigma ist ein bekanntes Verfahren der Bindungsforschung. Nach einer Spielphase zwischen Mutter und Kind erfolgt eine Phase (120 Sek.), in der die Mutter nicht auf das Kind reagiert („Still face“) – ähnlich wie in Alltagssituationen, in denen die Mutter z.B. aufgrund eines Telefonats nicht sofort auf das Kind reagieren kann.

Kortisolbestimmung

Die Speichelkortisolbestimmung ist ein nicht-invasives Verfahren zur Schätzung des zum Erhebungszeitpunkt frei im Körper verfügbaren Hormons Kortisol. Mit Hilfe von Salivetten® (sterile Zelluloseröllchen) entnehmen Sie bei ihnen selbst auf hygienische Weise Speichelproben. Bei Ihrem Säugling erfolgt die Kortisolserfassung mit Hilfe von Sorbetten® (sterile Zellulose mit Haltestiel), die speziell für die sichere Speichelprobenentnahme bei Säuglingen entwickelt wurden. Aus diesen Proben wird später ausschließlich das Hormon Kortisol analysiert und ein Tagesprofil erstellt. Genetische Tests sind auf Basis dieser Proben nicht durchführbar.

Wie läuft die Studie ab?

Der erste Termin findet an einem Tag in der 12.-14. SSW statt, der zweite Termin in der 22.-24. SSW und der dritte Termin in der 32.-34. SSW. Für die Speichelprobenentnahme erhalten Sie pro Termin 7 Salivetten, anhand derer später ein Tagesprofil des Hormons Kortisol erstellt wird.

Im Alter von 4 Monaten erheben Sie bei Ihnen zu Hause ein Kortisol-Tagesprofil ihres Säuglings und füllen Fragebögen aus. Zum letzten Termin führen wir ebenfalls im Alter von 4 Monaten in unserer Ambulanz einen Entwicklungstest durch und erfassen die Stressreagibilität ihres Säuglings. Während dieser Untersuchung entnehmen Sie ebenfalls Speichelproben mit Hilfe der Sorbetten.

Ablauf der Studie im Überblick

1. Termin	12.-14. SSW	Fragebögen Speichelkortisol-Tagesprofil der Schwangeren
2. Termin	22.-24. SSW	Fragebögen Speichelkortisol-Tagesprofil der Schwangeren
3. Termin	32.-34. SSW	Fragebögen Speichelkortisol-Tagesprofil der Schwangeren
4. Termin	5. Lebensmonat	Fragebögen Speichelkortisol-Tagesprofil des Säuglings
5. Termin	5. Lebensmonat	Entwicklungstestung Stressreagibilitätserfassung Speichelkortisolreaktion des Säuglings

Positive Auswirkungen

Bei der Studie handelt es sich um ein wissenschaftliches Experiment mit dem Ziel, ein tieferes Verständnis vom Einfluss pränataler Faktoren auf die frühkindliche Entwicklung erlangen. Darüber hinaus erhalten Sie als direkten persönlichen Nutzen das Ergebnis der standardisierten Entwicklungsdiagnostik.

Risiken

Durch die Teilnahme an der Studie entsteht weder für Sie noch für Ihr Kind ein zusätzliches Risiko.

Datenschutz

Zur wissenschaftlichen Auswertung und um weitere Termine mit Ihnen zu vereinbaren, speichern wir Ihren Namen, Ihr Geburtsdatum, Ihr Geschlecht, Ihre Telefonnummer und Adresse sowie die im Rahmen der Fragebogen und der Aufklärungsgespräche erhobenen medizinischen Daten. Die Erhebung der Messdaten erfolgt anonymisiert, d.h. in namentlich nicht kenntlicher Form. Zur Auswertung der Messdaten kann es jedoch erforderlich sein, Alter, Geschlecht und für die Auswertung relevante medizinische Daten (z.B. Vorerkrankungen) wieder mit den Messdaten zusammenzuführen. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unserer Forschungsprojekte.

Einverständniserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden bin. Ich habe die Probandeninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich nehme an der Studie „**Schwangerschaft und frühkindliche Entwicklung**“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen an mir und meinem Kind einverstanden. **Ich weiß, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann.**

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu.

Ort, Datum

Unterschrift der Probandin

Ort, Datum

Unterschrift des 2. Erziehungsberechtigten

Erklärung zum Datenschutz

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt zur Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an den Auftraggeber der Studie (Institut für Medizinische Psychologie UK-SH) zur wissenschaftlichen Auswertung.

- Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie.
- Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ort, Datum

Unterschrift der Probandin

Ort, Datum

Unterschrift der Untersuchungsleiterin

Anhang 2: Still-Face-Paradigma - Instruktion für die Mutter

„Wir möchten Sie und Ihr Kind beim gemeinsamen Spiel beobachten und dies auf Video aufzeichnen. Bei dieser Aufgabe gibt es drei Phasen, jede Phase dauert zwei Minuten.“

„In der 1. Phase beschäftigen Sie sich zwei Minuten lang mit Ihrem Kind ohne Spielzeug, so wie Sie es sonst auch im Alltag tun, allerdings ohne ihr Kind dabei zu berühren.“

„Die 2. Phase dauert ebenfalls 2 Minuten. In dieser sollen Sie nicht auf das Verhalten Ihres Kindes reagieren. Sie sollen also nichts sagen und auch nicht mit Mimik oder Gestik reagieren. Behalten Sie Blickkontakt zu Ihrem Kind und machen Sie ein möglichst „neutrales“ Gesicht. Sie sollen weder freundlich, noch böse oder traurig schauen, sondern möglichst „neutral“. Damit das leichter gelingt, ist es hilfreich kurz zur Seite zu blicken und dann Ihr Kind mit neutralem Gesicht wieder anzusehen (Demonstration durch VL). Zusätzlich ist es hilfreich, wenn Sie während der zwei Minuten leise im Kopf das kleine Einmaleins mit der Zahl 6 aufzählen. Auch während dieser Phase sollen Sie Ihr Kind nicht berühren.“

„Nach zwei Minuten erhalten Sie von mir erneut ein Signal, dass Sie zur 3. Phase übergehen können. In dieser beschäftigen Sie sich wieder mit Ihrem Kind, ohne es anzufassen – genauso wie sie es in der 1. Phase getan haben.“

„Das Nicht-Reagieren ist erfahrungsgemäß ungewohnt für Mütter. Sollten Sie sich damit sehr unwohl fühlen, können Sie die 2. Phase jederzeit vorzeitig beenden und gleich zur 3. Phase übergehen.“

Anhang 3: ABF

ABF

© Kosarz, Hrabal und Traue, Universität Ulm
(Kosarz, Hrabal & Traue, 1997)

Nachfolgend finden Sie eine Aufzählung von möglichen alltäglichen Situationen und daneben eine Skala, auf der Sie einschätzen können, wie sehr Sie dieses Ereignis belastet hat. Mit diesem Fragebogen soll herausgefunden werden, wie sehr Sie heute unter Stress standen. Am besten füllen Sie den Stressfragebogen am Abend vor dem Zubettgehen aus. Bitte lassen Sie kein Ereignis aus.

Die angegebenen Werte haben folgende Bedeutung:

- 0: Das Ereignis ist nicht aufgetreten
- 1: Das Ereignis ist aufgetreten, hat Sie aber nicht belastet
- 2: Das Ereignis hat Sie sehr wenig belastet
- 3: Das Ereignis hat Sie ein wenig belastet
- 4: Das Ereignis hat Sie mäßig belastet
- 5: Das Ereignis hat Sie stark belastet
- 6: Das Ereignis hat Sie sehr stark belastet
- 7: Das Ereignis war unerträglich

- | | |
|---|-----------------|
| 1. Ich habe eine Aufgabe nicht gut bewältigt. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 2. Wegen anderer Personen habe ich schlechte Leistungen erbracht. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 3. Ich dachte an meine unerledigten Arbeiten. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 4. Ich musste hetzen, um einen Termin einzuhalten. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 5. Ich wurde bei einer Aufgabe oder Arbeit gestört. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 6. Jemand hat meine schon erledigte Arbeit mies gemacht. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 7. Ich musste etwas machen, was ich nicht richtig konnte. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 8. Ich konnte eine Aufgabe nicht zu Ende führen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 9. Ich war durcheinander. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 10. Ich wurde kritisiert oder beschimpft. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 11. Man hat mich nicht beachtet. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 12. Ich musste öffentlich sprechen bzw. etwas vormachen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 13. Ich wurde unfreundlich bedient. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 14. Man hat mich beim Sprechen unterbrochen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 15. Obwohl ich nicht wollte, musste ich mit Leuten zusammen sein. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 16. Jemand hat ein Versprechen gebrochen/mich versetzt. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 17. Ich stand in Konkurrenz zu jemandem. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 18. Ich wurde angestarrt. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 19. Jemand, an dem mir liegt, hat nichts von sich hören lassen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 20. Ich bin herumgeschubst worden. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 21. Ich wurde missverstanden. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 22. Man machte mich verlegen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 23. Mein Schlaf wurde gestört. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 24. Ich habe etwas vergessen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 25. Ich hatte Angst vor Krankheit oder Schwangerschaft. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 26. Mir ging es körperlich nicht gut bzw. ich war krank. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 27. Jemand hat sich etwas ausgeliehen, ohne mich zu fragen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 28. Mir ist etwas kaputt gemacht worden. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 29. Ich hatte einen kleinen Unfall (mir ist etwas zerbrochen, ein Kleidungsstück wurde zerrissen etc.). | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 30. Ich dachte an die Zukunft. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 31. Lebensmittel oder Gegenstände meines persönlichen Bedarfs sind mir ausgegangen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 32. Ich hatte Streit mit meinem Partner/meiner Partnerin oder meinem Freund/meiner Freundin. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 33. Ich hatte mit jemand anderem Streit. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 34. Ich musste länger warten, als ich wollte. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 35. Ich wurde beim Nachdenken oder Entspannen gestört. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 36. Jemand hat sich vorgedrängt. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 37. Ich war beim Sport/Spiel schlecht. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 38. Ich habe etwas getan, was ich eigentlich nicht wollte. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 39. Ich konnte nicht alles erledigen, was ich mir vorgenommen hatte. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 40. Ich hatte mit dem Auto Probleme. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |

- | | |
|---|-----------------|
| 41. Der Verkehr hat mich nervös gemacht. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 42. Ich hatte finanzielle Sorgen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 43. In einem Geschäft fand ich nicht das, was ich wollte. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 44. Ich habe etwas verlegt. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 45. Das Wetter war schlecht. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 46. Ich hatte unerwartete Ausgaben (Bußgeld, Strafmandat). | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 47. Ich war mit einer Autoritätsperson konfrontiert. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 48. Ich erhielt eine schlechte Nachricht. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 49. Ich war um mein Äußeres besorgt. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 50. Ich war einer bedrohlichen Situation ausgesetzt. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 51. Ich habe mich über eine Fernsehsendung, einen Film, ein Buch geärgert. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 52. Ich war schlecht gelaunt, weil ich gestört wurde (jemand hat nicht angeklopft, war unhöflich usw.). | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 53. Ich habe etwas nicht verstanden. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 54. Ich habe mir Sorgen um jemanden gemacht. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 55. Ich konnte gerade noch einer Gefahr ausweichen. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 56. Ich habe eine schlechte Angewohnheit unterlassen (auf Nägel beißen, zu viel essen, Rauchen). | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 57. Ich hatte mit meinen Kindern Ärger. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |
| 58. Ich kam zur Arbeit/zur einer Verabredung zu spät. | 0 1 2 3 4 5 6 7 |

Welche anderen unangenehmen Ereignisse sind heute aufgetreten?

59.
60.

**61. Hatten Sie heute ein besonders angenehmes Erlebnis?
Wenn ja, welches?**

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang 4: PSS

Wahrgenommene Belastung

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Gefühle und Gedanken **während des letzten Monats**. Sie werden jeweils gebeten anzugeben, wie häufig Sie die angesprochenen Gefühle oder Gedanken hatten. Obwohl manche der Fragen ähnlich sind, bestehen zwischen ihnen Unterschiede, so daß Sie jede Frage als eigenständig betrachten sollten.

Beantworten Sie bitte **alle** Fragen der Reihe nach durch Ankreuzen der für Sie jeweils zutreffenden Antwortalternative. **Lassen Sie bitte keine Frage aus**. Bitte gehen Sie bei der Beantwortung der Fragen **zügig** vor, ohne lange darüber nachzudenken. Das heißt, versuchen Sie bitte nicht im Einzelnen aufzuzählen, wie häufig Sie die angesprochenen Gefühle oder Gedanken hatten, sondern kreuzen Sie jeweils die Antwortalternative an, die Ihnen als beste Schätzung erscheint.

Bitte wählen Sie für jede Frage **nur eine** der folgenden Antwortalternativen:

Durchkreuzen Sie 0 = das habe ich im letzten Monat **nie** erlebt
 Durchkreuzen Sie 1 = das habe ich im letzten Monat **selten** erlebt
 Durchkreuzen Sie 2 = das habe ich im letzten Monat **manchmal** erlebt
 Durchkreuzen Sie 3 = das habe ich im letzten Monat **häufig** erlebt
 Durchkreuzen Sie 4 = das habe ich im letzten Monat **sehr häufig** erlebt

	Im letzten Monat wie oft erlebt				
	nie	selten	manchmal	häufig	sehr häufig
1. Wie oft waren Sie im letzten Monat aufgebracht, weil Dinge unerwartet eingetreten sind?	0	1	2	3	4
2. Wie oft haben Sie sich im letzten Monat nicht in der Lage gefühlt, die wichtigen Angelegenheiten in Ihrem Leben im Griff zu haben?	0	1	2	3	4
3. Wie oft haben Sie sich im letzten Monat nervös und belastet gefühlt?	0	1	2	3	4
4. Wie oft ist es Ihnen im letzten Monat gelungen, mit den Ärgernissen des täglichen Lebens fertig zu werden?	0	1	2	3	4
5. Wie oft haben Sie im letzten Monat das Gefühl gehabt, daß Sie wichtige Veränderungen in Ihrem Leben mit Erfolg meistern?	0	1	2	3	4
6. Wie oft haben Sie im letzten Monat auf Ihre Fähigkeit vertraut, Ihre persönlichen Probleme lösen zu können?	0	1	2	3	4
7. Wie oft haben Sie im letzten Monat das Gefühl gehabt, daß Ihnen die Dinge leicht von der Hand gehen?	0	1	2	3	4
8. Wie oft haben Sie im letzten Monat erlebt, daß Sie nicht alles bewältigen konnten, das Sie zu erledigen hatten?	0	1	2	3	4
9. Wie oft ist es Ihnen im letzten Monat gelungen, störende Ereignisse in Ihrem Leben unter Kontrolle zu bringen?	0	1	2	3	4
10. Wie oft haben Sie im letzten Monat das Gefühl gehabt, über allem zu stehen?	0	1	2	3	4
11. Wie oft haben Sie sich im letzten Monat geärgert, weil Dinge passiert sind, die außerhalb Ihrer Kontrolle lagen?	0	1	2	3	4
12. Wie oft haben Sie im letzten Monat gemerkt, daß Sie über Dinge nachdachten, die Sie noch zu erledigen haben?	0	1	2	3	4
13. Wie oft konnten Sie im letzten Monat bestimmen, wie Sie Ihre Zeit verbringen?	0	1	2	3	4
14. Wie oft haben Sie im letzten Monat das Gefühl gehabt, Schwierigkeiten würden sich so häufen, daß Sie sie nicht überwinden könnten?	0	1	2	3	4

Anhang 5: PDQ

Schwangerschaftsbedingte Erfahrungen

Für manche Frauen sind bestimmte Erfahrungen im Zusammenhang mit der Schwangerschaft beunruhigend oder beängstigend, während andere Frauen sich über die gleichen Erfahrungen keine Sorgen machen. Bitte geben Sie bei den folgenden Aussagen jeweils an, inwieweit sie Ihren eigenen Empfindungen und Gefühlen entsprechen.

Bitte gehen Sie **der Reihe nach** vor und lassen Sie **keine Aussage aus**. Kreuzen Sie jeweils die Antwortalternative an, die Ihnen als beste Schätzung am zutreffendsten erscheint.

Bitte wählen Sie für jede Aussage **nur eine** der folgenden Antwortalternativen:

Durchkreuzen Sie 0 = diese Aussage trifft auf mich **gar nicht** zu

Durchkreuzen Sie 1 = diese Aussage trifft auf mich **ein wenig** zu

Durchkreuzen Sie 2 = diese Aussage trifft auf mich **mäßig stark** zu

Durchkreuzen Sie 3 = diese Aussage trifft auf mich **stark** zu

Durchkreuzen Sie 4 = diese Aussage trifft auf mich **sehr stark** zu

	trifft gar nicht zu	trifft ein wenig zu	trifft mäßig stark zu	trifft stark zu	trifft sehr stark zu
1. Mich stören Gewichtszunahmen während der Schwangerschaft	①	②	③	④	⑤
2. Körperliche Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, geschwollene Füße oder Rückenschmerzen, die im Zusammenhang mit der Schwangerschaft auftreten, belasten mich	①	②	③	④	⑤
3. Ich bin besorgt darüber, wie ich mein Baby richtig versorge, wenn ich nach der Krankenhauserlassung wieder nach Hause komme	①	②	③	④	⑤
4. Mich plagen die gefühlsmäßigen Höhen und Tiefen während der Schwangerschaft	①	②	③	④	⑤
5. Ich mache mir Sorgen darüber, daß sich meine Beziehungen zu anderen Menschen, die mir wichtig sind, während meiner Schwangerschaft verändern	①	②	③	④	⑤
6. Ich mache mir Sorgen, ob ich mich für mein Baby gesund und ausgewogen genug ernähre	①	②	③	④	⑤

	trifft gar nicht zu	trifft ein wenig zu	trifft mäßig stark zu	trifft stark zu	trifft sehr stark zu
7. Insgesamt belasten mich die Veränderungen meiner Figur und meines Körperumfangs	①	②	③	④	⑤
8. Ich mache mir Sorgen darüber, daß sich durch das Baby meine Beziehung zum Vater des Kindes ändern wird	①	②	③	④	⑤
9. Ich mache mir Sorgen darüber, ein krankes Baby zur Welt zu bringen	①	②	③	④	⑤
10. Ich habe Angst vor den Wehen und der Geburt	①	②	③	④	⑤
11. Ich habe Angst vor einer möglichen Frühgeburt	①	②	③	④	⑤
12. Ich mache mir Sorgen darüber, daß ich keinen emotionalen Bezug zu meinem Baby finde	①	②	③	④	⑤

Anhang 7: IBQ

Fragebogen zum kindlichen Verhalten

Bitte lesen Sie die folgenden Hinweise sorgfältig:

Sie finden in diesem Fragebogen Beschreibungen kindlicher Verhaltensweisen. Geben Sie bitte für jede dieser Verhaltensweisen an, wie oft sich ihr Kind in der letzten Woche so verhalten hat.

Kreuzen Sie dazu bitte eine der Zahlen an, die immer neben der Beschreibung des Verhaltens stehen.

Diese Zahl bedeute, wie oft Sie das Verhalten in der letzten Woche beobachtet haben.

- (1)...nie
- (2)...sehr selten
- (3)...weniger als bei der Hälfte der Gelegenheiten
- (4)...ungefähr bei der Hälfte der Gelegenheiten
- (5)...bei mehr als der Hälfte der Gelegenheiten
- (6)...fast immer
- (7)...immer

(x)...Die Situation kam nie vor

(x): Die „kam nie vor“ – Spalte sollten Sie ankreuzen, wenn Sie das Baby während der letzten Woche nicht in der beschriebenen Situation beobachten konnten. Zum Beispiel, wenn die Situation, dass Ihr Baby auf sein Essen warten musste, in der letzten Woche nicht vorgekommen ist. „kam nie vor“ ist etwas anderes als „nie“.

Nie sollten Sie benutzen, wenn die Situation zwar vorkam, das Baby sich aber nie so wie beschrieben verhalten hat: Zum Beispiel, wenn das Baby auf sein Essen warten musste, aber während des Wartens niemals laut schrie.

Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage eine Zahl ankreuzen!

Vielen Dank!

	Kam nicht vor	nie	Sehr selten	Hälfte der Geleg.	Weniger als die Hälfte	Mehr als die Hälfte	Fast immer	immer
FÜTTERN								
Wenn Ihr Baby auf sein Essen oder Getränk in der letzten Woche warten musste, wie oft ...								
(1) schien es ihm wenig auszumachen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(2) zeigte es leichtes Unbehagen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(3) schrie es laut?	X	1	2	3	4	5	6	7
Beim Füttern, wie oft hat Ihr Baby...								
(4) ruhig gelegen oder dagesessen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(5) mit den Armen gewedelt, sich gewunden oder gestrampelt?	X	1	2	3	4	5	6	7
(6) gequengelt oder geschrien, wenn es genug hatte?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Ihr Baby etwas Neuartiges zu essen oder zu trinken bekam, wie oft hat das Baby...								
(7) es sofort akzeptiert?	X	1	2	3	4	5	6	7
(8) es überhaupt nicht akzeptiert?	X	1	2	3	4	5	6	7
SCHLAFEN								
Wie oft hat Ihr Kind in der letzten Woche ...								
(9) abends vor dem Einschlafen nicht gequengelt oder geschrien?	X	1	2	3	4	5	6	7
(10) nicht gequengelt oder geschrien bevor es am tag einschlief?	X	1	2	3	4	5	6	7
Während des Schlafens, wie oft hat Ihr Baby ...								
(11) sich im Bett umher bewegt?	X	1	2	3	4	5	6	7
(12) an der gleichen Stelle ruhig gelegen?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn es aufwacht, wie oft ...								
(13) quengelte oder schrie Ihr Baby sofort?	X	1	2	3	4	5	6	7
(14) spielte es ruhig im Bett?	X	1	2	3	4	5	6	7
(15) weinte es, wenn innerhalb weniger Minuten niemand kam?	X	1	2	3	4	5	6	7
BADEN und AN- bzw. AUSZIEHEN								
Wenn Ihr Baby in der letzten Woche an- oder ausgezogen wurde, wie oft hat es ...								
(16) mit den Armen gewedelt oder gestrampelt?	X	1	2	3	4	5	6	7
(17) sich gewunden und versucht wegzukommen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(18) gelächelt oder gelacht?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Ihr Baby in das Badewasser kam, wie oft ...								
(19) ist es erschrocken (nach Luft schnappen, Arme hochwerfen, sich versteifen etc.)?	X	1	2	3	4	5	6	7

	Kam nicht vor	nie	Sehr selten	Hälfte der Geleg.	Weniger als die Hälfte	Mehr als die Hälfte	Fast immer	immer
(20) hat es gelächelt oder gelacht?	X	1	2	3	4	5	6	7
(21) machte es einen überraschten Eindruck?	X	1	2	3	4	5	6	7
(22) hat es geplanschelt und gestrampelt?	X	1	2	3	4	5	6	7
(23) hat es sich gedreht und gewunden?	X	1	2	3	4	5	6	7
(24) hat es viel geplappert?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn sein Gesicht gewaschen wurde, wie oft hat Ihr Baby ...								
(25) gelächelt oder gelacht?	X	1	2	3	4	5	6	7
(26) gejamert oder geschrien?	X	1	2	3	4	5	6	7
Beim Haare- oder Kopfwaschen, wie oft hat das Baby ...								
(27) gelächelt oder gelacht?	X	1	2	3	4	5	6	7
(28) gejamert oder geschrien?	X	1	2	3	4	5	6	7
SPIELEN								
Wie oft hat Ihr Kind in der letzten Woche ...								
(29) beim Spielen viel geplappert?	X	1	2	3	4	5	6	7
(30) laut gelacht?	X	1	2	3	4	5	6	7
(31) gelächelt oder gelacht, wenn es gekitzelt wurde?	X	1	2	3	4	5	6	7
(32) geweint oder mit Unbehagen reagiert, wenn es gekitzelt wurde?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Ihrem Baby etwas weggenommen wurde, womit es gespielt hatte, oder ihm ein Spielzeug runtergefallen ist, wie oft ...								
(33) schrie oder protestierte es für einen Moment?	X	1	2	3	4	5	6	7
(34) schrie oder protestierte es für mehrere Minuten oder länger?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Ihr Baby ein neues Spielzeug bekam, wie oft ...								
(35) zögerte es beim ersten Anblick des Spielzeugs?	X	1	2	3	4	5	6	7
(36) wollte es das Spielzeug sofort haben?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn das Baby spielerisch in die Höhe gehoben oder geworfen wurde (z.B. „Fliegen“ spielen o.ä.), wie oft ...								
(37) lächelte es?	X	1	2	3	4	5	6	7
(38) lachte es?	X	1	2	3	4	5	6	7
Beim Guck-guck-Spiel, wie oft ...								
(39) lächelte es?	X	1	2	3	4	5	6	7
(40) lachte es?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Sie mit Ihrem Baby gespielt hatten, dabei aber unterbrochen wurden, wie oft ...								
(41) machte das Ihrem Baby nichts aus?	X	1	2	3	4	5	6	7
(42) weinte es oder zeigte es Unbehagen?	X	1	2	3	4	5	6	7

	Kam nicht vor	nie	Sehr selten	Hälfte der Geleg.	Weniger als die Hälfte	Mehr als die Hälfte	Fast immer	immer
TAGESAKTIVITÄTEN								
Wie oft in der letzten Woche ...								
(43) schrie Ihr Baby oder zeigte Unbehagen bei lauten Geräuschen (Küchenmaschine, Staubsauger etc.)?	X	1	2	3	4	5	6	7
(44) protestierte es, wenn es in seiner Bewegung eingeschränkt wurde (Kinderstuhl, Laufstall, Autositz)?	X	1	2	3	4	5	6	7
(45) erschrak das Baby bei einer plötzlichen Änderung seiner Körperlage, z.B. wenn es schnell hochgehoben wurde?	X	1	2	3	4	5	6	7
(46) erschrak es bei einem lauten oder plötzlichen Geräusch?	X	1	2	3	4	5	6	7
(47) schrie es, wenn es sich erschreckte?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Ihr Baby auf dem Arm war, wie oft ...								
(48) hat es sich heftig bewegt?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn das Kind auf den Rücken gelegt wurde, wie oft ...								
(49) protestierte es?	X	1	2	3	4	5	6	7
(50) lächelte oder lachte es?	X	1	2	3	4	5	6	7
(51) wedelte es mit den Armen oder strampelte heftig?	X	1	2	3	4	5	6	7
(52) hat es sich gedreht und gewunden?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn das Baby etwas wollte, es aber nicht bekam, wie oft ...								
(53) wurde es ärgerlich?	X	1	2	3	4	5	6	7
(54) bekam es einen Wutanfall (Schreien, rotes Gesicht etc.)?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn das Kind in einen Kinderstuhl oder Autositz gesetzt wurde, wie oft ...								
(55) wedelte es mit den Armen und strampelte heftig?	X	1	2	3	4	5	6	7
(56) hat es sich gedreht und gewunden?	X	1	2	3	4	5	6	7
(57) lag oder saß es ruhig?	X	1	2	3	4	5	6	7
(58) zeigte es anfangs Unbehagen?	X	1	2	3	4	5	6	7
Im Autositz, Kinderstuhl oder Babywippe, wie oft ...								
(59) plapperte Ihr Baby viel?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Sie wegwaren, dann wiederkamen, und Ihr Kind wach war, wie oft ...								
(60) lächelte oder lachte es?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Sie Ihr Baby ablegten (Bett, Sofa, Spieldecke etc.), wie oft ...								
(61) quengelte es bald?	X	1	2	3	4	5	6	7
(62) war es für längere Zeit zufrieden?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Ihr Baby mit einer fremden Person zusammenkam, wie oft ...								
(63) wollte es nur bei den Eltern bleiben?	X	1	2	3	4	5	6	7

	Kam nicht vor	nie	Sehr selten	Hälfte der Geleg.	Weniger als die Hälfte	Mehr als die Hälfte	Fast immer	immer
(64) wollte es mit dem Fremden kein Kontakt aufnehmen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(65) wendete es sich sofort dem Fremden zu?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn sie mit Ihrem Baby in eine fremde Umgebung kamen, wie oft ...								
(66) reagierte es sofort interessiert?	X	1	2	3	4	5	6	7
(67) reagierte es mit Zurückhaltung und Unbehagen?	X	1	2	3	4	5	6	7
Wenn Ihr Baby in den letzten 2 Wochen quengelte oder schrie und Sie es beruhigen wollte, wie oft ließ sich Ihr Baby schnell beruhigen durch:								
(68) Schaukeln und Wiegen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(69) Sprechen und Singen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(70) Verändern der Körperlage?	X	1	2	3	4	5	6	7
(71) Schnuller geben?	X	1	2	3	4	5	6	7
(72) Etwas zu essen geben?	X	1	2	3	4	5	6	7
(73) Streicheln?	X	1	2	3	4	5	6	7
(74) Etwas interessantes Zeigen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(75) Ein Spielzeug geben?	X	1	2	3	4	5	6	7
(76) Auf den Arm nehmen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(77) Auf dem Arm herumtragen?	X	1	2	3	4	5	6	7
(78) Sonstiges:	X	1	2	3	4	5	6	7

Anhang 8: Anamnese**Anamnesebogen**

Datum _____

Teilnehmercode _____

Ihr Teilnehmercode setzt sich folgendermaßen zusammen:
Anfangsbuchstabe des Vornamens, Anfangsbuchstabe des Nachnamens und Geburtsdatum
Ein Beispiel: Anja Müller, geb. 20.08.1978 -> AM200878

Bitte geben Sie Ihren Teilnehmercode (nicht Ihren Namen!) stets auf allen von Ihnen ausgefüllten Fragebögen an!

Im Folgenden Finden Sie Fragen zu Ihrer Person, Ihrem Umfeld sowie verschiedenen Gewohnheiten und Verhaltensweisen im Alltag.
Bitte beantworten Sie alle Fragen ehrlich. Alle Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt! Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Aktuelle Schwangerschaftswoche _____ SSW

Errechneter Zeugungszeitpunkt _____

Voraussichtliches Geburtsdatum _____

In der wievielten SSW haben Sie erfahren, dass Sie schwanger sind? _____ SSW

Ihre Körpergröße _____

Ihr aktuelles Körpergewicht _____

War die Schwangerschaft gewollt?

- ja
 nein

Freuen Sie sich auf Ihr Kind?

- ja
 nein
 ich habe gemischte Gefühle

Fragen zu Ihrer Person/ Ihrem Umfeld:

Nationalität

- deutsch
 anders: _____

Familienstand

- in fester Partnerschaft lebend
 verheiratet
 ledig
 getrennt lebend
 geschieden

Kinder

- nein
 ja

	Geburtsdatum	Geschlecht	Bei Ihnen lebend?
1.			
2.			
3.			

Höchster Schulabschluss

- kein Schulabschluss
 noch in der Schule (Schulart + Klasse: _____)
 Sonderschulabschluss
 Hauptschulabschluss
 Realschulabschluss/ Mittlere Reife
 Abitur/ Fachhochschulreife

Höchster Berufsabschluss

- kein Berufsabschluss
 noch in der Berufsausbildung
 abgeschlossene Lehre
 abgeschlossene Fachschule
 Universitätsabschluss/ Fachhochschulabschluss

Jetzige/ letzte Berufstätigkeit

- Hausfrau
- Schülerin
- Auszubildende
- Studentin
- Arbeiterin
- Angestellte
- Beamte
- Selbständige

Zeiten der Berufstätigkeit

- derzeit nicht erwerbstätig
- teilzeit (Stunden: ____)
- vollzeit

Jetzige/ letzte Erwerbstätigkeit Ihres Partners

- Hausmann
- Schüler
- Auszubildender
- Student
- Arbeiter
- Angestellter
- Beamter
- Selbständiger

Monatliches Haushaltseinkommen (netto Gesamteinkommen)

- unter 750 €
- 750 - 1500 €
- 1500 - 2250 €
- 2250 - 3000 €
- 3000 - 3750 €
- über 3750 €

Fragen zu Ihren Gewohnheiten/ Verhaltensweisen im Alltag:

Zigarettenkonsum

- Nichtraucherin
- Raucherin, seit Kenntnis der Schwangerschaft aufgehört
- Raucherin (Zigaretten/Tag: _____)
- Sonstiger Zigarettenkonsum (z.B. zu besonderen Gelegenheiten):

Alkoholkonsum vor der Schwangerschaft

- ich trinke nie Alkohol
- zu besonderen Gelegenheiten (Menge/Art: _____)
- 1-2 x pro Woche (Menge/Art: _____)
- häufiger als 2 x pro Woche (Menge/Art: _____)
- exzessiv am Wochenende (z.B. bei Partys) (Menge/Art: _____)

Alkoholkonsum seit Kenntnis der Schwangerschaft

- ich verzichte gänzlich auf Alkohol
- ich trinke bei besonderen Gelegenheiten Alkohol
 - 1 x pro Vierteljahr (Menge/Art: _____)
 - 1 x pro Monat: (Menge/Art: _____)
 - 1x pro Woche: (Menge/Art: _____)
 - häufiger als 1x pro Woche (Menge/ Art: _____)
- ich habe Alkohol getrunken, als ich bereits schwanger war, von meiner Schwangerschaft jedoch noch nichts wusste (Menge/Art: _____)

Substanzkonsum vor der Schwangerschaft (z.B. Cannabis, XTC, Kokain, o.a.)

- ich konsumiere keine Substanzen
- zu besonderen Gelegenheiten (Menge/Art: _____)
- 1-2 x pro Woche (Menge/Art: _____)
- häufiger als 2 x pro Woche (Menge/Art: _____)
- exzessiv am Wochenende (z.B. bei Partys) (Menge/Art: _____)

Substanzkonsum seit Kenntnis der Schwangerschaft

- ich verzichte gänzlich auf Substanzkonsum
- bei besonderen Gelegenheiten konsumiere ich Substanzen
 - 1 x pro Vierteljahr (Menge/Art: _____)
 - 1 x pro Monat: (Menge/Art: _____)
 - 1x pro Woche: (Menge/Art: _____)
 - häufiger als 1x pro Woche (Menge/ Art: _____)
- ich habe Substanzen konsumiert, als ich bereits schwanger war, von meiner Schwangerschaft jedoch noch nichts wusste (Menge/Art: _____)

Trinken Sie Kaffee?

- nein
- ja (Menge/Tag: _____)

Anhang 9: Interkorrelationen zwischen den Trimena pro Fragebogen

	PSS	ABF	TICS	MDI	PDQ	STAI
Tr1 – Tr2	,636*	,352*	,793*	,571*	,780*	,607*
Tr2 – Tr3	,166	,252	,599*	,317*	,735*	,546*
Tr1 – Tr3	,350*	,395*	,720*	,656*	,775*	,871*

Anhang 10: Interkorrelationen zwischen den Fragebögen in Trimenon 1

Trimenon 1	STAI	TICS	MDI	ABF	PSS
TICS	,640*				
MDI	,344*	,155			
ABF	,446*	,446*	,455*		
PSS	,637*	,513*	,657*	,548*	
PDQ	,538*	,626*	,581*	,443*	,537*

Anhang 11: Interkorrelationen zwischen den Fragebögen in Trimenon 2

Trimenon 2	STAI	TICS	MDI	ABF	PSS
TICS	,701*				
MDI	,749*	,440*			
ABF	,508*	,427*	,315*		
PSS	,770*	,783*	,544*	,581*	
PDQ	,763*	,569*	,740*	,506*	,531*

Anhang 12: Interkorrelationen zwischen den Fragebögen in Trimenon 3

Trimenon 3	STAI	TICS	MDI	ABF	PSS
TICS	,712*				
MDI	,684*	,634*			
ABF	,378*	,397*	,203		
PSS	,432*	,668*	,690*	,453*	
PDQ	,618*	,525*	,713*	,220	,514*

Anhang 13: Interkorrelationen zwischen den Fragebögen für gemittelte Werte

M (Trim1-3)	STAI	TICS	MDI	ABF	PSS
TICS	,641*				
MDI	,686*	,576*			
ABF	,601*	,460*	,417*		
PSS	,728*	,737*	,681*	,576*	
PDQ	,670*	,636*	,793*	,455*	,555*

Anhang 14: Korrelation zwischen HK Stress und M (Trim 1-3)

	STAI	TICS	MDI	ABF	PSS	PDQ
HK Stress	,894*	,838*	,852*	,603*	,859*	,846*

**Anhang 15: t-Tests bei unabhängigen Stichproben, einseitig: berichtete
Gesamtstressbelastung**

M (Trim 1-3)	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
STAI	Stress niedrig	23	30,9	1,04			
	Stress hoch	23	43,4	1,57	-6,62	44	,000*
TICS	Stress niedrig	23	11,0	1,20			
	Stress hoch	23	21,3	1,33	-5,74	44	,000*
MDI	Stress niedrig	23	7,0	0,71			
	Stress hoch	23	16,0	1,09	-6,99	44	,000*
ABF	Stress niedrig	23	2,1	0,15			
	Stress hoch	23	2,9	0,21	-3,32	44	,001*
PSS	Stress niedrig	23	19,2	0,82			
	Stress hoch	23	29,1	1,07	-7,31	44	,000*
PDQ	Stress niedrig	23	7,5	0,93			
	Stress hoch	23	16,5	1,63	-4,78	44	,000*
HK Stress	Stress niedrig	23	16,3	0,52			
	Stress hoch	23	27,0	1,12	-8,63	44	,000*

**Anhang 16: t-Tests bei unabhängigen Stichproben, einseitig: berichteter
Stress in Trimenon 1**

Trimenon 1	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
STAI	Stress niedrig	14	33,79	1,82			
	Stress hoch	18	42,50	3,00	-2,31	30	,014*
TICS	Stress niedrig	15	12,73	1,50			
	Stress hoch	18	20,28	1,82	-3,12	31	,002*
MDI	Stress niedrig	14	10,29	2,18			
	Stress hoch	18	18,22	1,56	-3,04	30	,003*
ABF	Stress niedrig	15	2,25	0,26			
	Stress hoch	16	2,94	0,24	-1,95	29	,031*
PSS	Stress niedrig	14	20,79	1,92			
	Stress hoch	18	28,50	1,26	-3,48	30	,001*
PDQ	Stress niedrig	14	9,50	1,23			
	Stress hoch	17	18,00	2,12	-3,28	29	,002*

**Anhang 17: t-Tests bei unabhängigen Stichproben, einseitig: berichteter
Stress in Trimenon 2**

Trimenon 2	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
STAI	Stress niedrig	22	32,73	1,37			
	Stress hoch	21	46,19	2,28	-5,12	41	,000*
TICS	Stress niedrig	22	11,23	1,34			
	Stress hoch	22	22,00	1,64	-5,09	42	,000*
MDI	Stress niedrig	22	7,00	0,69			
	Stress hoch	22	15,18	1,44	-5,13	42	,000*
ABF	Stress niedrig	22	2,07	0,16			
	Stress hoch	21	3,07	0,29	-3,08	41	,002*
PSS	Stress niedrig	22	19,59	1,23			
	Stress hoch	21	29,14	1,25	-5,46	41	,000*
PDQ	Stress niedrig	22	7,59	0,83			
	Stress hoch	23	16,95	1,95	-4,42	42	,000*

**Anhang 18: t-Tests bei unabhängigen Stichproben, einseitig: berichteter
Stress in Trimenon 3**

Trimenon 3	Gruppe	n	m	sem	t	df	p
STAI	Stress niedrig	19	31,95	1,30			
	Stress hoch	19	45,84	2,25	-5,34	36	,000*
TICS	Stress niedrig	18	9,72	1,60			
	Stress hoch	19	21,37	1,65	-5,06	35	,000*
MDI	Stress niedrig	23	6,09	0,68			
	Stress hoch	20	15,80	1,57	-5,93	41	,000*
ABF	Stress niedrig	22	2,19	0,23			
	Stress hoch	19	2,58	0,18	-1,33	39	,096(*)
PSS	Stress niedrig	19	18,00	1,32			
	Stress hoch	19	27,63	2,19	-3,77	36	,001*
PDQ	Stress niedrig	23	7,04	1,26			
	Stress hoch	20	15,85	1,89	-3,96	41	,000*

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christin Haselbeck
Geburtsdatum: 21.08.1980
Geburtsort: Ansbach
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung, Studium und Berufsausbildung

09/1991 – 06/2000 Gymnasium Carolinum Ansbach
08/2000 – 06/2001 Auslandsaufenthalt als Au-Pair in London
10/2001 – 02/2007 Studium der Psychologie an der CAU zu Kiel
Abschluss: Diplom
04/2007 – heute Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin am IFT-Nord in Kiel
04/2008 – 01/2013 Promotionsstudium der Psychologie an der CAU zu Kiel

Berufliche Tätigkeiten

03/2007 – 11/2007 Psychotherapeutin in Ausbildung (PiA), Suchtabteilung am Psychiatrischen Zentrum in Rickling
12/2007 – 10/2011 Therapeutische und wissenschaftliche Tätigkeit, Kinderambulanz des Instituts für Medizinische Psychologie und Soziologie, UK-SH in Kiel
11/2011 – 08/2012 Therapeutische und wissenschaftliche Tätigkeit, Erwachsenenambulanz des Instituts für Medizinische Psychologie und Soziologie, UK-SH in Kiel
09/2012 – 12/2012 Therapeutische Tätigkeit im Psychologischen Dienst der Kinderkliniken, UK-SH in Kiel
01/2013 – heute Therapeutische und wissenschaftliche Tätigkeit, Erwachsenenambulanz des Instituts für Medizinische Psychologie und Soziologie, UK-SH in Kiel
04/2008 – heute Therapeutische Tätigkeit, Institutsambulanz des IFT-Nord im Rahmen der Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin