



Frühe Stresserfahrungen und Krankheitsvulnerabilität

Einleitung

In einem relativ neuen Forschungsfeld, das sich unter dem Namen „Frühe Programmierung von Krankheit und Gesundheit“ etabliert hat (im englischen Sprachraum „developmental origins of health and disease“, [1]) wird untersucht, inwieweit die individuelle Vulnerabilität für die Entstehung von verschiedensten Erkrankungen über die Lebensspanne bereits während der frühen Entwicklung beeinflusst wird. Das Konzept der frühen Programmierung beruht darauf, dass die Plastizität (d. h. Umbau von Strukturen aufgrund ihrer Verwendung) des Gehirns und anderer physiologischer Systeme in den frühen Lebensphasen besonders hoch ausgeprägt ist. Deshalb können sowohl positive als auch aversive Bedingungen während der frühen Entwicklung besonders ausgeprägte und langandauernde Effekte haben. Zum Beispiel kann eine Programmierung von Schaltkreisen im Gehirn durch frühe Stresserfahrungen die Anpassungsfähigkeit des Organismus an Stress über die gesamte Lebensspanne bestimmen. So kann die Grundlage für die Entstehung verschiedenster stressbedingter Störungen bereits früh in der Entwicklung gelegt werden, wobei sowohl traumatische Erfahrungen in der Kindheit wie auch pränatale Stressoren, welche auf den Fetus einwirken, solche langfristigen „Narben“ verursachen können [2]. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden das Konzept der frühen Programmierung von Krankheitsvulnerabilität erläutert sowie wichtige Befunde dazu zusammenfassend dargestellt und deren Bedeutung für Prävention und Intervention diskutiert.

Frühe Stresserfahrungen als Risikofaktor für Störungen im Erwachsenenalter

Stressreiche oder traumatische Erlebnisse in der Kindheit gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines ganzen Spektrums psychischer und körperlicher Erkrankungen im Erwachsenenalter [2, 3]. Zu diesen Erlebnissen gehören u. a. sexueller Missbrauch, körperliche und seelische Gewalt oder Vernachlässigung sowie Verlust von Bezugspersonen. Die Prävalenz solcher Erlebnisse ist unter Kindern in unserer Gesellschaft erschreckend hoch. In einer Umfrage in Deutschland, welche verschiedene Formen der Misshandlung erfasste, gaben 27,7 % der befragten Erwachsenen an, mindestens eine Form der Misshandlung in der Kindheit erlebt zu haben; ein Anteil von 23,7 % der Befragten berichtete über zwei Formen und 16,6 % über drei oder mehr Formen der Misshandlung [4]. Dementsprechend kann vermutet werden, dass eine signifikante Zahl von Kindern in Deutschland unter Misshandlung oder Vernachlässigung leidet, wobei die Dunkelziffer sicherlich höher liegt als die Zahl behördlich gemeldeter Fälle.

In einer Vielzahl von epidemiologischen und klinischen Studien wurde ein enger Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an Stresserfahrungen in der Kindheit und dem Auftreten verschiedenster Störungen im Erwachsenenalter belegt (siehe [3]). Hierzu gehören die Depression, Angststörungen, Suchterkrankungen und Persönlichkeitsstörungen, aber auch klassische medizinische Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Übergewicht, Diabetes, Schmerzstörun-

gen, chronisches Erschöpfungssyndrom und Autoimmunerkrankungen. Die Effektgrößen sind sehr hoch; beispielsweise ist das Risiko, im Erwachsenenalter an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken, nach multiplen Stresserfahrungen im Kindesalter um 360 % erhöht [5]. Frühe Stresserfahrungen sind sogar mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert [6]. Diese psychischen und körperlichen Erkrankungen liegen bei Personen mit früher Traumatisierung häufig in Komorbidität vor und manifestieren sich oft in Zusammenhang mit zusätzlichen Stressoren, für welche die betroffenen Personen besonders sensibilisiert zu sein scheinen.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen markante Änderungen in neurobiologischen Systemen induzieren, welche für die Anpassung an Stress relevant sind und in der Pathophysiologie verschiedener Störungen eine Rolle spielen. Tierexperimentelle Studien an Nagetieren und Primaten erbrachten den direkten kausalen Nachweis, dass Trennung von der Mutter oder vermindertes mütterliches Pflegeverhalten zu strukturellen und funktionellen Veränderungen in Schaltkreisen des Gehirns führen, welche an der Integration von neuroendokrinen, autonomen und Verhaltensreaktionen auf Stress beteiligt sind [2, 7, 8]. Im späteren Leben zeigen diese Tiere massiv erhöhte physiologische Stressreaktionen sowie Verhaltensweisen, die Merkmalen der Depression und Angst entsprechen. Eine wachsende Anzahl von Studien zeigt, dass diese langfristigen Effekte von kindlicher Traumatisierung auf neurobiologische Systeme ebenfalls beim Menschen nachweisbar sind: Frauen mit kindlichen Misshandlungserfahrungen

zeigen eine anhaltende Sensibilisierung der neuroendokrinen und autonomen Stressreaktionen, welche mit dem Vorliegen der Depression im Erwachsenenalter assoziiert ist [9]. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass diese Stresssensibilisierung mit einer verringerten Feedback-Hemmung der HHNA (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindachse) und einer erhöhten zentralen CRH (Corticotropin-Releasing Hormone)-Ausschüttung assoziiert ist [10, 11]. Im Einklang mit einer relativen Glucocorticoid-Resistenz weisen Personen mit frühen Stresserfahrungen stark erhöhte inflammatorische Marker über die Lebensspanne auf [12]. Erste Studien legen nahe, dass Menschen, die in ihrer Kindheit misshandelt oder vernachlässigt wurden, weiterhin eine verringerte Ausschüttung von Oxytozin aufweisen, was zu einer langfristig gesteigerten Stressvulnerabilität beitragen kann [13].

Neben diesen endokrinen und immunologischen Veränderungen konnten zahlreiche neurostrukturelle und -funktionelle Änderungen nach früher Traumatisierung beim Menschen nachgewiesen werden. So zeigen in der Kindheit misshandelte Personen einen verkleinerten Hippocampus [14]. Neben dem Hippocampus sind auch in anderen Gehirnarealen strukturelle Veränderungen nach frühen Stresserfahrungen nachweisbar. Hierzu gehören ein verringertes Corpus-Callosum-Volumen, ein vergrößertes Volumen der Amygdala und ein verringertes Volumen in Bereichen des präfrontalen Kortex, welche für die Regulation von emotionalen Reaktionen wichtig sind (zusammenfassend dargestellt in [3]). Funktionelle Studien verweisen auf eine erhöhte Reaktivität der Amygdala auf emotionale Reize sowie auf eine verringerte Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex und der Amygdala nach frühem Stress beim Menschen [15–17]. Diese Befunde sprechen dafür, dass frühe Stresserfahrungen das Gehirn in seiner Entwicklung maßgeblich beeinflussen, was zu Veränderungen in physiologischen Regulationssystemen und damit zu einem erhöhten Risiko für die Ent-

stehung psychischer und somatischer Erkrankungen beiträgt.

Fetale Programmierung von Krankheit und Gesundheit

Nicht nur Entwicklungsumstände und Stressoren während der frühkindlichen Phase, sondern sogar Bedingungen im Mutterleib können prägende, zum Teil lebenslange Effekte hervorrufen. Das Forschungsgebiet der fetalen Programmierung geht davon aus, dass die Weichen für Krankheit und Gesundheit bereits im Mutterleib gestellt werden [1, 2, 18]. Angestoßen wurde dieser Forschungsbereich durch eine Reihe von epidemiologischen Studien, die zeigen konnten, dass das Geburtsgewicht einer Person signifikant mit dem Risiko für eine Vielzahl von Erkrankungen wie zum Beispiel Übergewicht, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression im späteren Leben zusammenhängt [19]. Man geht nicht davon aus, dass das Geburtsgewicht *per se* die Ursache für das erhöhte Krankheitsrisiko im späteren Leben darstellt. Vielmehr nimmt man an, dass das Geburtsgewicht die Entwicklungsbedingungen im Mutterleib widerspiegelt, welche wiederum die Physiologie des heranwachsenden Organismus und somit das Krankheitsrisiko im späteren Leben beeinflussen.

Der Großteil der Studien auf dem Gebiet der fetalen Programmierung konzentriert sich auf die prägenden Effekte mütterlicher Ernährung während der Schwangerschaft auf die fetale Entwicklung [20]. Allerdings häufen sich die Befunde, dass auch Stresserleben der Mutter während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Krankheitsdisposition der Nachkommen haben kann [18, 21]. In Tierstudien konnten kausale Zusammenhänge zwischen Stressbelastung der Mutter während der Schwangerschaft und neuroendokrinen, immunologischen und Verhaltensänderungen bei den Nachkommen gezeigt werden [22]. In Humanstudien wurden Zusammenhänge zwischen Stress, Ängstlichkeit oder Depression der Mutter während der Schwangerschaft und einem erhöhtem Risiko der Nachkommen für Depression, Angst- und Aufmerksamkeitsstörungen

sowie eine eingeschränkte kognitive Entwicklung nachgewiesen [23]. In einer unserer eigenen Studien haben wir den Zusammenhang zwischen kritischen Lebensereignissen während der Schwangerschaft und metabolischer, endokriner, Immun- und kognitiver Funktion bei den erwachsenen Nachkommen untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen pränataler Stressbelastung und negativen Veränderungen in allen untersuchten Bereichen. Die jungen Erwachsenen, deren Mütter während der Schwangerschaft einer starken psychischen Stressbelastung ausgesetzt waren, zeigen eine höhere Insulinresistenz und höhere Körperfettwerte [24], eine Dysregulation der HHNA [25], Veränderungen in der Immunfunktion (Th-2-Bias [26]) sowie Beeinträchtigungen in einem Arbeitsgedächtnistest nach Cortisolgabe [27]. Die Effekte der pränatalen Stressbelastung waren unabhängig vom Geburtsgewicht und anderen potenziellen Risikofaktoren. Jüngste Befunde aus dieser Arbeit belegen außerdem einen Zusammenhang zwischen pränataler Stressbelastung und Telomerlänge, einem Biomarker der Zellalterung [28], der mittlerweile in zwei unabhängigen Kohorten repliziert werden konnte [29, 30].

Wie kann man die Effekte von Stress der Mutter während der Schwangerschaft auf den heranwachsenden Feten erklären? Jegliche Kommunikation zwischen Mutter und Fetus verläuft über die Plazenta, ein Organ hauptsächlich fetalen Ursprungs, das während der Schwangerschaft heranreift und sowohl mit dem mütterlichen als auch mit dem fetalen System verbunden ist [2]. Psychische Stressbelastung der Mutter führt zur Ausschüttung von Cortisol in den mütterlichen Blutkreislauf. Die Plazenta bildet zum großen Teil eine Barriere für das mütterliche Cortisol. Dafür sorgt ein Enzym in der Plazenta, die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD), welches das Cortisol inaktiviert [31]. Man schätzt, dass nur ca. 10–20 % des mütterlichen Cortisols im fetalen Blutkreislauf ankommen. Zudem nimmt die Aktivität des Enzyms bei akuter Stressbelastung zu, sodass die Barriere umso besser funktioniert, je gestresster die Mutter ist [32]. Bei chronischer mütterlicher

Stressbelastung scheint die Aktivität des Enzyms jedoch erniedrigt [33] zu sein, wodurch die plazentale Schutzfunktion beeinträchtigt wird. Sowohl mütterliches als auch fetales Cortisol kann die Ausschüttung von CRH aus der Plazenta stimulieren, das sowohl ins mütterliche als auch ins fetale System gelangt und dort die HHNA stimuliert [34]. Im Gegensatz zur hypothalamischen CRH-Ausschüttung wird die plazentale CRH-Ausschüttung durch Cortisol nicht gehemmt, sondern aktiviert, was in einem Feed-forward-Mechanismus zwischen mütterlichem, fetalem und plazentalem System in Bezug auf die Stresshormonfreisetzung resultiert. Das fetale Gehirn und viele andere physiologische Systeme des heranwachsenden Feten sind auf mütterliches Cortisol angewiesen, um zu reifen und sich angemessen zu entwickeln [35]. Zu hohe Cortisolspiegel können jedoch destruktiv wirken und langfristig negative Konsequenzen haben, wodurch sich die erhöhte Stressreaktivität und Vulnerabilität für psychische und körperliche Störungen im späteren Leben erklären lassen [18, 21]. So wurden zum Beispiel bei präpubertären Mädchen, deren Mütter erhöhte Cortisolkonzentrationen während der Schwangerschaft aufwiesen, größere Amygdalavolumen und eine erhöhte Prävalenz affektiver Probleme beobachtet [36]. Insgesamt muss man zu den hier aufgeführten Befunden anmerken, dass auch die genetische Disposition für Depressivität, Ängstlichkeit und erhöhte Stresssensitivität eine Rolle spielt bei der Übertragung von Stresserfahrungen der Mutter auf das Kind, da diese von der Mutter an die Nachkommen vererbt werden kann. In diesem Zusammenhang werden genetische Faktoren auch als wichtige Moderatoren diskutiert, die sich über maternal-fetale Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen auf mehreren Ebenen auswirken können [37]. Zudem mehren sich die Befunde, dass auch epigenetische Veränderungen aufgrund früher Stresserfahrungen durch genetische Disposition moderiert werden ([38], s. unten).

Bundesgesundheitsbl 2016 · 59:1255–1261 DOI 10.1007/s00103-016-2436-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

S. Entringer · C. Buss · C. Heim

Frühe Stresserfahrungen und Krankheitsvulnerabilität

Zusammenfassung

Hintergrund. Das stetig wachsende Forschungsgebiet der „Frühe[n] Programmierung von Krankheit und Gesundheit“ untersucht, inwieweit die individuelle Vulnerabilität für die Entstehung verschiedenster Erkrankungen über die Lebensspanne bereits während der frühen Entwicklung beeinflusst wird.
Ziele der Arbeit. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden das Konzept der frühen Programmierung von Krankheitsvulnerabilität erläutert sowie Befunde zu den Folgen frühkindlicher Traumatisierung und pränataler Stressexposition zusammenfassend dargestellt. Es werden außerdem biologische Mechanismen diskutiert, die das erhöhte Krankheitsrisiko nach lebensgeschichtlich früher Stresserfahrungen vermitteln. Die Möglichkeit der transgenerationalen Transmission frühkindlicher Erfahrungen an die nächste Generation und die zugrundelie-

genden Mechanismen dieser Übertragung werden ebenfalls vorgestellt.
Fazit. Die Befundlage zu Stresserfahrungen im frühen Leben und der Entstehung von psychischen und körperlichen Störungen über die Lebensspanne wächst stetig. Die Mechanismen werden derzeit weiter bis hin zur molekularbiologischen und epigenetischen Ebene erforscht. Hier ergeben sich ganz neue Perspektiven, welche die Präzision klinischer Diagnostik und den Erfolg von Interventionen erheblich verbessern könnten. Momentan existiert jedoch noch ein erheblicher Mangel an Translation zwischen diesen Forschungserkenntnissen und deren Anwendung in der klinischen Versorgung.

Schlüsselwörter

Frühe Programmierung · Frühkindliche Traumatisierung · Pränataler Stress · Transgenerationale Transmission · Epigenetik

Early-life stress and vulnerability for disease in later life

Abstract

Background. The rapidly growing research field of developmental programming of health and disease risk investigates the early life origins of individual vulnerability for common, complex disorders that confer a major burden of disease.
Objectives. The present article introduces the concept of developmental programming of disease vulnerability and summarizes studies on the mental and physical health consequences of exposure to childhood trauma and prenatal stress. Biological mechanisms that mediate disease risk after early life stress are discussed. The possibility of transgenerational transmission of effects of childhood trauma in exposed women to their children and potential mechanisms of this transmission are also presented.

Conclusion. A substantial number of studies show associations between early life stress and risk for mental and somatic diseases in later life. The underlying mechanisms are currently being studied at the molecular and epigenetic level. Potentially, these findings will allow unprecedented opportunities to improve the precision of current clinical diagnostic tools and the success of interventions. However, there is currently a lack of translation of research findings related to developmental programming to clinical applications.

Keywords

Developmental programming · Childhood trauma · Prenatal stress · Transgenerational transmission · Epigenetics

Epigenetische Einbettung früher Stresserfahrungen

Eine wichtige Frage betrifft die molekularen Mechanismen, welche es ermöglichen, dass Stresserfahrungen, insbesondere im frühen Leben, solche langfristigen und gravierenden Effekte auf Stressregulationssysteme und das Krank-

heitsrisiko ausüben können. Vermutlich kommt es im Laufe der Entwicklung bereits unmittelbar nach einer stressreichen oder traumatischen Erfahrung zu einer „biologischen Einbettung“ der Erfahrung mit der Folge eines langfristig gesteigerten Erkrankungsrisikos im Erwachsenenalter. Hier rücken epigeneti-

sche Untersuchungen in den Mittelpunkt der Stressforschung.

Über epigenetische Mechanismen können Umwelteinflüsse die Aktivität von Genen erhöhen oder vermindern, ohne die Sequenz der DNA zu ändern [2]. Zu den wichtigsten epigenetischen Prozessen zählen die Methylierung von DNA-Abschnitten und die Modifizierung von Histonen, welche die Trägermoleküle der DNA sind. Der im Zusammenhang mit Stress am häufigsten untersuchte Mechanismus ist die DNA-Methylierung. Unter Methylierung versteht man die Anbindung von Methylgruppen an Cytosin-Guanin-Basen. Nachfolgende Gensequenzen können dann nicht mehr abgelesen werden, da der Zugang der Transkriptionsfaktoren zu den regulatorischen Elementen des Gens eingeschränkt ist. Dies führt zu einer Verringerung der Gen-Expression und Reduktion des Genprodukts. Bei einer Demethylierung hingegen werden Methylgruppen vom DNA-Strang abgespalten, was eine leichtere Aktivierbarkeit des Gens zur Folge hat.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass ein geringes mütterliches Pflegeverhalten bei Ratten zu einer gesteigerten Methylierung in einer neuronenspezifischen Promoterregion des Glucocorticoid-Rezeptorgens im Hippocampus führte [7]. Dasselbe Methylierungsmuster des Glucocorticoid-Rezeptorgens konnte in Hippocampusgewebe von Suizidopfern post mortem nachgewiesen werden, für welche Erfahrungen von Kindesmisshandlung dokumentiert waren, nicht jedoch in Hippocampusgewebe von Suizidopfern, für welche keine Misshandlung dokumentiert war [39]. Diese epigenetische Veränderung war im Tiermodell wie auch in der Humanstudie mit einer verringerten Genexpression der Glucocorticoid-Rezeptoren im Hippocampus assoziiert, was mit der Annahme einer erhöhten Stressreaktivität vereinbar ist. Nachfolgende Studien zu genomweiter Promoter-Methylierung in Hippocampusgewebe von Suizidopfern konnten Methylierungsänderungen in 362 Genen als Folge von kindlichen Stresserfahrungen nachweisen. Die identifizierten Gene waren insbesondere für zelluläre und neurale

Plastizität relevant [40]. Epigenetische Änderungen im Zusammenhang mit Kindheitstraumaerfahrung lassen sich ebenfalls in peripheren Immunzellen nachweisen [41].

Ein wichtiger Durchbruch gelang kürzlich für das Verständnis von Gen-Umwelt-Interaktionen bei der Vorhersage eines Erkrankungsrisikos. Bislang war die molekulare Basis für die schützenden oder risikofördernden Effekte von Allelvariationen nach früher Traumatisierung nicht bekannt. Nun konnte am Beispiel des FKBP5-Gens in Blutzellen von Menschen gezeigt werden, dass eine epigenetische Markierung des Gens nach Traumatisierung nur bei Trägern des Risikogens, nicht aber bei Trägern der protektiven Genvariante nachweisbar ist [38]. FKBP5 steht für *FK-506 binding protein*. Die Bezeichnung leitet sich davon ab, dass das erste Protein, welches aus dieser Proteinfamilie entdeckt wurde, an das Immunsuppressivum FK506 bindet. Zusätzlich spielt es eine Rolle bei der Regulation der hormonellen Stressantwort. FKBP5 wird nach Stressexposition exprimiert durch Bindung des aktivierten Glucocorticoid-Rezeptors (GR) an *GR response elements* im GR-Gen. FKBP5 bindet an den GR-Komplex, reduziert die Affinität des GR für Cortisol und beeinträchtigt die Translokation des GR in den Zellkern, wodurch es zu einer sehr schnellen negativen Feedbackwirkung auf GR-Aktivierung auf genomischer und Proteinebene kommt. Varianten im FKBP5-Gen moderieren die Sensitivität des Glucocorticoid-Rezeptors. Man hat festgestellt, dass nach Traumatisierung bestimmte Abschnitte des FKBP5-Gens bei Risikoallelträgern demethyliert waren. Entsprechend war die Expression von FKBP5 erhöht. Eine erhöhte FKBP5-Expression vermindert die Ansprechbarkeit des Glucocorticoid-Rezeptors. Entsprechend war die epigenetische Änderung mit einer Resistenz des Glucocorticoid-Rezeptors in Blutzellen assoziiert. In-vitro-Untersuchungen an hippocampalen Zellen zeigten, dass diese epigenetische Markierung durch Stresshormone stabil induzierbar war, solange sich die Zellen in Reifung befanden [38]. Die Studie stellt einen Meilenstein der Stressforschung dar,

da erstmals ein molekularer Mechanismus beschrieben wurde, welcher Gen-Umwelt-Interaktionen in der Programmierung von Stressregulationssystemen als Entwicklungsereignis erklärt.

Transgenerationale Übertragung der Effekte früher Stresserfahrungen

Eine stetig wachsende Anzahl von Studien zeigt die Möglichkeit auf, dass traumatische Erlebnisse sich über Generationen hinweg negativ auswirken können [2]. Kinder traumatisierter Mütter zeigen ein höheres Risiko, bereits im frühen Kindesalter psychopathologische Erkrankungen und Verhaltensauffälligkeiten wie Störungen des Sozialverhaltens, internalisierende und externalisierende Störungen zu entwickeln [42, 43]. Es gibt auch erste Hinweise darauf, dass die Prävalenz autistischer Störungen in Zusammenhang mit mütterlichem Kindheitstrauma erhöht ist [44], wobei dieser Befund einer Replikation bedarf, da das Studiendesign Limitationen aufweist (u. a. wurde Autismus basierend auf mütterlichem Bericht und nicht basierend auf einer klinischen Diagnostik erfasst). Auch sind die Prävalenzen physiologischer Beeinträchtigungen wie Übergewicht und Adipositas [45] in dieser Gruppe deutlich erhöht im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne Kindheitstraumata. Des Weiteren erleben Kinder von Eltern mit frühkindlicher Traumatisierung selber auch eine höhere Anzahl negativer Erlebnisse in ihrer eigenen Kindheit [46, 47]. Die Effekte von mütterlichen frühkindlichen Erfahrungen auf die Gesundheit ihrer Kinder sind jedoch auch dann zu beobachten, wenn die Kinder selber keinen traumatischen Erfahrungen ausgesetzt waren [48], was darauf hinweist, dass eigene negative Kindheitserfahrungen keine notwendige Voraussetzung für die transgenerationale Transmission mütterlicher frühkindlicher Stresserfahrung sind.

Was jedoch die genauen Mechanismen dieser transgenerationalen Transmission sind, ist noch weitestgehend unerforscht. Bisher wurden vor allem die ungünstigeren postnatalen Entwicklungsbedingungen, denen Kinder von

Müttern mit frühkindlicher Traumatisierung häufig ausgesetzt sind, als potenzielle Übertragungswege untersucht. So gelten Faktoren wie eine erhöhte Depressivität traumatisierter Mütter, eine geringere mütterliche Sensitivität und eine demzufolge möglicherweise beeinträchtigte Mutter-Kind-Bindung sowie die erhöhte Prävalenz von Substanzmissbrauch bei traumatisierten Frauen als bedeutende Risikofaktoren, die einer gesunden Entwicklung des Kindes im Weg stehen können [49–52]. Der Prozess der Übertragung könnte möglicherweise jedoch auch schon deutlich früher beginnen, nämlich während der besonders sensiblen Phase der Schwangerschaft und fötalen Entwicklung, und somit einen nachhaltigen Einfluss auf die fötale Entwicklung ausüben. Die Anwendung des Paradigmas der fötalen Programmierung auf den Prozess der transgenerationalen Transmission kann Aufschluss über diesen potenziellen Übertragungsweg geben. So weisen empirische Befunde aus Tier- und Humanstudien zum einen auf langfristige Folgen von mütterlichem frühkindlichem Trauma auf endokrine und immunologische Parameter [9, 11, 12, 53, 54] und zum anderen auf die Konsequenzen von stressbezogenen endokrinen und immunologischen Dysfunktionen während der Schwangerschaft auf die fötale Entwicklung hin [21, 55, 56].

Eine umstrittene Frage ist, inwiefern epigenetische Mechanismen an einer solchen transgenerationalen Übertragung beteiligt sind. Dabei gilt es zwischen der tatsächlichen Vererbung epigenetischer Veränderungen und solchen epigenetischen Veränderungen bei den Nachkommen zu unterscheiden, die das Resultat einer veränderten prä- und postnatalen Umwelt (wie oben beschrieben) sind. Die Vererbung epigenetischer Veränderungen ist nur dann möglich, wenn 1) die spezifische Erfahrung (wie in diesem Fall frühkindliches Trauma) epigenetische Veränderungen in Keimzellen (Sperma oder Oozyten) verursacht und 2) diese epigenetischen Veränderungen die Entfernung und Rekonstitution, die kurz nach der Konzeption stattfinden, überleben [57, 58]. Eine bahnbrechende Tierstudie konnte kürzlich zeigen, dass

das Gedächtnis an ein aversives Erlebnis der Väter an nachfolgende Generationen, vermittelt über epigenetische Veränderungen in Spermazellen, weitergegeben wird [59]. Somit konnte in dieser Studie zum ersten Mal gezeigt werden, dass traumatische Erlebnisse über epigenetische Veränderungen in den Keimzellen an nachfolgende Generationen übertragen werden können.

Fazit

Die hier aufgeführten Forschungsarbeiten erlauben Einblicke in die biologischen Mechanismen, welche den Zusammenhang zwischen Stresserfahrungen im frühen Leben und der Entstehung von psychischen und körperlichen Störungen über die Lebensspanne vermitteln. Solche Mechanismen und deren Modulation durch genetische Faktoren werden derzeit weiter bis hin zur molekularbiologischen und epigenetischen Ebene erforscht. Dennoch existiert ein erheblicher Mangel an Translation zwischen diesen Forschungserkenntnissen und deren Anwendung in der klinischen Versorgung.

Wenn beispielsweise die genauen Mechanismen bekannt sind, die den Zusammenhang zwischen kindlichem Trauma und späterer Störungsmanifestation vermitteln, dann können Pathophysiologie-orientierte Interventionen entwickelt werden, welche genau an diesen Mechanismen ansetzen und diese Prozesse umkehren oder kompensieren. Bis heute gibt es keine Mechanismenbasierten Interventionen, die den betroffenen Kindern angeboten werden können. Wenn die Entwicklungsverläufe der biologischen Einbettung des Traumas aufgeklärt sind, können möglicherweise Zeitfenster identifiziert werden, während derer das Risiko frühestmöglich (eventuell sogar schon vorgeburtlich) identifiziert werden kann und Interventionen maximal wirksam sein könnten.

Durch die Kenntnis der Interaktion dieser Prozesse der Einbettung der Stresserfahrungen mit genetischen Variationen können wir neue diagnostische Marker entwickeln, die frühestmöglich Fälle mit Risiko identifizieren sowie Fälle, die auf eine spezifische Intervention besonders gut ansprechen könnten [3]. Möglicher-

weise sind Personen, die besonders vulnerabel für die negativen Auswirkungen von Stress sind, auch im erhöhten Maße fähig, von positiven psychologischen Interventionen zu profitieren. Interessanterweise gibt es Hinweise, dass das Vorliegen einer frühen Traumatisierung eine wichtige Einflussgröße auf den Therapieerfolg darstellt: So profitierten in einer großen Multicenter-Studie in den USA diejenigen Patienten mit einer chronischen Depression am meisten von einer interpersonellen Psychotherapie, welche über traumatische Kindheitsereignisse berichteten. Hingegen profitierten chronisch depressive Patienten, welche nicht über Kindheitstraumata berichteten, eher von einem antidepressiven Medikament [60]. Diese differenzielle Therapieansprechbarkeit reflektiert möglicherweise unterschiedliche biologische „Pfade“ der Störungsentstehung, welche durch unterschiedliche Therapieformen mehr oder weniger gut angesprochen und moduliert werden können.

Wie an diesen Beispielen deutlich wird, ergeben sich aus der Forschung zum Bereich früher Programmierung von Krankheitsvulnerabilität ganz neue Perspektiven, welche die Präzision klinischer Diagnostik und den Erfolg von Interventionen erheblich verbessern könnten. Dabei sollten im Sinne einer personalisierten Therapie die individuellen Konstellationen in der Entstehung der Störung berücksichtigt werden [2].

Korrespondenzadresse

S. Entringer

Institut für Medizinische Psychologie, Charité
Universitätsmedizin Berlin
Luisenstraße 57, 10117 Berlin, Deutschland
sonja.entringer@charite.de

Danksagung. Teile dieser Arbeit wurden unterstützt durch das „Verbundprojekt Berlin LCS: Unmittelbare biologische Einbettung von Kindesmisshandlung: Berliner Longitudinale Kinderstudie (Charité – Universitätsmedizin Berlin) (Förderkennzeichen: 01KR1301A) sowie durch die NIH Grants R01 HD065825 und R01 MH091351“.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Entringer, C. Buss und C. Heim geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle Studien der Autoren an Menschen, die in diesem Beitrag erwähnt sind, wurden unter Einhaltung ethischer Richtlinien durchgeführt. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Literatur

- Gluckman PD, Hanson MA (2004) Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science* 305(5691):1733–1736. doi:10.1126/science.1095292
- Entringer S, Heim C (2016) Biologische Grundlagen. In: Ehlert U (Hrsg) Verhaltensmedizin. Springer, Berlin, Heidelberg
- Heim C, Binder EB (2012) Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 233(1):102–111. doi:10.1016/j.expneurol.2011.10.032
- Hauser W, Schmutz G, Brahler E, Glaesmer H (2011) Maltreatment in childhood and adolescence: Results from a survey of a representative sample of the German population. *Dtsch Arztebl Int* 108(17):287–294. doi:10.3238/arztebl.2011.0287
- Dong M, Giles WH, Felitti VJ et al (2004) Insights into causal pathways for ischemic heart disease: Adverse childhood experiences study. *Circulation* 110(13):1761–1766. doi:10.1161/01.cir.0000143074.54995.7f
- Brown DW, Anda RF, Tiemeier H et al (2009) Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *Am J Prev Med* 37(5):389–396. doi:10.1016/j.amepre.2009.06.021
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA et al (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7(8):847–854. doi:10.1038/nn1276
- Weaver IC, Meaney MJ, Szyf M (2006) Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(9):3480–3485 (Epub 2006 Feb 16). doi:10.1073/pnas.0507526103
- Heim C, Newport DJ, Heit S et al (2000) Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 284(5):592–597. doi:10.1001/jama.284.5.592
- Heim C, Mletzko T, Pursele D, Musselman DL, Nemeroff CB (2008) The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: Role of childhood trauma. *Biol Psychiatry* 63(4):398–405. doi:10.1016/j.biopsych.2007.07.002
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008) The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33(6):693–710. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.03.008
- Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A (2008) Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 65(4):409–415. doi:10.1001/archpsyc.65.4.409
- Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2009) Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry* 14(10):954–958. doi:10.1038/mp.2008.112
- Vythilingam M, Heim C, Newport J et al (2002) Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 159(12):2072–2080. doi:10.1176/appi.ajp.159.12.2072
- Opel N, Redlich R, Zwanzger P et al (2014) Hippocampal atrophy in major depression: A function of childhood maltreatment rather than diagnosis? *Neuropsychopharmacology* 39(12):2723–2731. doi:10.1038/npp.2014.145
- McCrory E, De Brito SA, Viding E (2010) Research review: The neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 51(10):1079–1095. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02271.x
- Gee DG, Gabard-Durnam LJ, Flannery J et al (2013) Early developmental emergence of human amygdala-prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(39):15638–15643. doi:10.1073/pnas.1307893110
- Entringer S, Buss C, Wadhwa PD (2010) Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: Concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17(6):507–516. doi:10.1097/med.0b013e3283405921
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL (2008) Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359(1):61–73. doi:10.1056/nejmra0708473
- Langley-Evans SC (2009) Nutritional programming of disease: Unravelling the mechanism. *J Anat* 215(1):36–51. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.00977.x
- Entringer S, Buss C, Wadhwa PD (2015) Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective—2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology* 62:366–375. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.08.019
- Weinstock M (2008) The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 32(6):1073–1086. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.03.002
- Glover V (2011) Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 52(4):356–367. doi:10.1111/j.1469-7610.2011.02371.x
- Entringer S, Wust S, Kumsta R et al (2008) Prenatal psychosocial stress exposure is associated with insulin resistance in young adults. *Am J Obstet Gynecol* 199(5):498.e1–498.e7. doi:10.1016/j.ajog.2008.03.006
- Entringer S, Kumsta R, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wust S (2009) Prenatal exposure to maternal psychosocial stress and HPA axis regulation in young adults. *Horm Behav* 55(2):292–298. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.11.006
- Entringer S, Kumsta R, Nelson EL, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wust S (2008) Influence of prenatal psychosocial stress on cytokine production in adult women. *Dev Psychobiol* 50(6):579–587. doi:10.1002/dev.20316
- Entringer S, Buss C, Kumsta R, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wust S (2009) Prenatal psychosocial stress exposure is associated with subsequent working memory performance in young women. *Behav Neurosci* 123(4):886–893. doi:10.1037/a0016265
- Entringer S, Epel ES, Kumsta R et al (2011) Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(33):E513–E518. doi:10.1073/pnas.1107759108
- Entringer S, Epel ES, Lin J et al (2013) Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):134.e131–134.e137. doi:10.1016/j.ajog.2012.11.033
- Marchetto NM, Glynn RA, Ferry ML et al (2016) Prenatal stress and newborn telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 215(1):94.e1–8. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.177
- Seckl JR (1997) Glucocorticoids, feto-placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. *Steroids* 62(1):89–94. doi:10.1016/s0039-128x(96)00165-1
- Ghaemmaghami P, Dainese SM, La Marca R, Zimmermann R, Ehlert U (2014) The association between the acute psychobiological stress response in second trimester pregnant women, amniotic fluid glucocorticoids, and neonatal birth outcome. *Dev Psychobiol* 56(4):734–747. doi:10.1002/dev.21142
- Welberg LA, Thiruvikraman KV, Plotsky PM (2005) Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *J Endocrinol* 186(3):R7–R12. doi:10.1677/joe.1.06374
- Wadhwa PD (2005) Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology* 30(8):724–743. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.004
- Buss C, Entringer S, Wadhwa PD (2012) Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Sci Signal*. doi:10.1126/scisignal.2003406
- Buss C, Davis EP, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA (2012) Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(20):E1312–E1319. doi:10.1073/pnas.1201295109
- Wadhwa PD, Entringer S, Buss C (2011) The contribution of maternal stress to preterm birth: Issues and considerations. *Clin Perinatol* 38(3):351–384. doi:10.1016/j.clp.2011.06.007
- Klenzel T, Mehta D, Anacker C et al (2013) Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 16(1):33–41. doi:10.1038/nn.3275
- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC et al (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 12(3):342–348. doi:10.1038/nn.2270
- Meaney MJ (2010) Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child Dev* 81(1):41–79. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01381.x
- Houtepen LC, Vinkers CH, Carrillo-Roa T et al (2016) Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nat Commun* 7:10967. doi:10.1038/ncomms10967
- Dubowitz H, Black MM, Kerr MA et al (2001) Type and timing of mothers' victimization: Effects on mothers and children. *Pediatrics* 107(4):728–735. doi:10.1542/peds.107.4.728
- Miranda JK, de la Osa N, Granero R, Ezpeleta L (2011) Maternal experiences of childhood abuse and intimate partner violence: Psychopathology and functional impairment in clinical children

- and adolescents. *Child Abuse Negl* 35(9):700–711. doi:[10.1016/j.chiabu.2011.05.008](https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2011.05.008)
44. Roberts AL, Lyall K, Rich-Edwards JW, Ascherio A, Weisskopf MG (2013) Association of maternal exposure to childhood abuse with elevated risk for autism in offspring. *JAMA Psychiatry* 70(5):508–515. doi:[10.1001/jamapsychiatry.2013.447](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.447)
 45. Roberts AL, Galea S, Austin SB, Corliss HL, Williams MA, Koenen KC (2014) Women's experience of abuse in childhood and their children's smoking and overweight. *Am J Prev Med* 46(3):249–258. doi:[10.1016/j.amepre.2013.11.012](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.11.012)
 46. Collishaw S, Dunn J, O'Connor TG, Golding J (2007) Maternal childhood abuse and offspring adjustment over time. *Dev Psychopathol* 19(02):367–383. doi:[10.1017/S0954579407070186](https://doi.org/10.1017/S0954579407070186)
 47. Thompson R (2007) Mothers' violence victimization and child behavior problems: Examining the link. *Am J Orthopsychiatry* 77(2):306–315. doi:[10.1037/0002-9432.77.2.306](https://doi.org/10.1037/0002-9432.77.2.306)
 48. Jovanovic T, Smith A, Kamkwalala A et al (2011) Physiological markers of anxiety are increased in children of abused mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 52(8):844–852. doi:[10.1111/j.1469-7610.2011.02410.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02410.x)
 49. Appleyard K, Berlin LJ, Rosanbalm KD, Dodge KA (2011) Preventing early child maltreatment: Implications from a longitudinal study of maternal abuse history, substance use problems, and offspring victimization. *Prev Sci* 12(2):139–149. doi:[10.1007/s11121-010-0193-2](https://doi.org/10.1007/s11121-010-0193-2)
 50. Berlin LJ, Appleyard K, Dodge KA (2011) Intergenerational continuity in child maltreatment: Mediating mechanisms and implications for prevention. *Child Dev* 82(1):162–176. doi:[10.1111/j.1467-8624.2010.01547.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01547.x)
 51. Dixon L, Hamilton-Giachritsis C, Browne K (2005) Attributions and behaviours of parents abused as children: A mediational analysis of the intergenerational continuity of child maltreatment (Part II). *J Child Psychol Psychiatry* 46(1):58–68. doi:[10.1111/j.1469-7610.2004.00340.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00340.x)
 52. Plant DT, Barker ED, Waters CS, Pawlby S, Pariante CM (2013) Intergenerational transmission of maltreatment and psychopathology: The role of antenatal depression. *Psychol Med* 43(3):519–528. doi:[10.1017/S0033291712001298](https://doi.org/10.1017/S0033291712001298)
 53. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R (2007) Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(4):1319–1324. doi:[10.1073/pnas.0610362104](https://doi.org/10.1073/pnas.0610362104)
 54. Heim C, Bradley B, Mletzko TC et al (2009) Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: Sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. *Front Behav Neurosci* 3:41. doi:[10.3389/neuro.08.041.2009](https://doi.org/10.3389/neuro.08.041.2009)
 55. Buss C, Entringer S, Wadhwa PD (2012) Fetal programming of brain development: Intrauterine stress in susceptibility to psychopathology. *Sci Signal* 5(245):pt7. doi:[10.1126/scisignal.2003406](https://doi.org/10.1126/scisignal.2003406)
 56. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD (2012) Prenatal stress, telomere biology, and fetal programming of health and disease risk. *Sci Signal*. doi:[10.1126/scisignal.2003580](https://doi.org/10.1126/scisignal.2003580)
 57. Monk M, Boubelik M, Lehnert S (1987) Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extraembryonic and germ cell lineages during mouse embryo development. *Development* 99(3):371–382. doi:PMID:3653008
 58. Smith ZD, Chan MM, Mikkelsen TS et al (2012) A unique regulatory phase of DNA methylation in the early mammalian embryo. *Nature* 484(7394):339–344. doi:[10.1038/nature10960](https://doi.org/10.1038/nature10960)
 59. Dias BG, Ressler KJ (2014) Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci* 17(1):89–96. doi:[10.1038/nn.3594](https://doi.org/10.1038/nn.3594)
 60. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al (2003) Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(24):14293–14296. doi:[10.1073/pnas.2336126100](https://doi.org/10.1073/pnas.2336126100)