



universität  
wien

# Diplomarbeit

Titel der Diplomarbeit

Stressregulation im 2. Lebensjahr  
Der Stellenwert von Temperament, Genetik und  
Postnataler Belastung

verfasst von

Agnes Freiin von Boeselager

Angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, 2013

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| Studienkennzahl: | 298                             |
| Studienrichtung: | Psychologie                     |
| Betreuer:        | Dipl.-Psych. Dr. Gregor Kappler |

## **Danksagung**

Die vorliegende Forschungsarbeit entstand im Rahmen der Pilotstudie Kindliche Belastung (KiBela), die 2011/2012 in Zusammenarbeit des Institut für Entwicklungspsychologie der Universität Wien mit der Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der medizinischen Universität Wien durchgeführt wurde. Ziel der Studie war es ein besseres Verständnis für die Entwicklung frühgeborener Kinder zu erlangen, wobei der Fokus der Studie auf der Stressregulation und sie beeinflussenden Faktoren lag.

Mein Dank gilt daher allen Personen, die an diesem Projekt mitgearbeitet haben. Zunächst danke ich Frau Prof. DDr. Lieselotte Ahnert, die mir die Mitarbeit an dieser Studie und somit einen spannenden Einblick in die wissenschaftliche Praxis ermöglichte.

Mein Dank gilt zudem Frau Mag. Andrea Witting für die Projektkoordination und -begleitung und Frau Mag. Barbara Supper für die Einarbeitung in die benötigten Erhebungsmethoden. Danken möchte ich auch Frau Britta Kluge, mit der die genetischen Analysen durchgeführt wurden.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei all den Familien, die mit viel Zeit und großem Engagement an dieser Studie teilgenommen haben.

Für die gute Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung danke ich besonders herzlich meinen Mitstudentinnen des KiBela Teams, Gabriela Gartmann, Astrid Schlesier und Carmen Zieher.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. Gregor Kappler, der mir in jeder Phase dieser Arbeit unterstützend zur Seite stand, und mit fachlicher Beratung und Ermutigung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>DANKSAGUNG .....</b>                                                                  | <b>I</b>  |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>                                                          | <b>II</b> |
| <b>1. EINLEITUNG .....</b>                                                               | <b>1</b>  |
| <b>2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN UND AKTUELLE FORSCHUNGSERGEBNISSE .....</b>                | <b>3</b>  |
| <b>2.1. ANLAGE-UMWELT INTERAKTION UND DIFFERENTIAL SUSCEPTIBILITY .....</b>              | <b>3</b>  |
| 2.1.1. Temperament und Genetik als Susceptibility Faktoren .....                         | 5         |
| 2.1.2. Temperament - Umwelt Interaktion .....                                            | 6         |
| 2.1.2.1. Schwieriges Temperament .....                                                   | 6         |
| 2.1.2.2. Schwieriges Temperament - Umwelt Interaktion .....                              | 8         |
| 2.1.3. Gen - Umwelt Interaktion .....                                                    | 9         |
| 2.1.3.1. Der Genpolymorphismus 5-HTTLPR .....                                            | 9         |
| 2.1.3.1.1. Neurobiologische Grundlagen und genetische Variation .....                    | 9         |
| 2.1.3.1.2. 5-HTTLPR x Umwelt Interaktion .....                                           | 10        |
| 2.1.3.2. Der Genpolymorphismus DRD4 .....                                                | 13        |
| 2.1.3.2.1. Neurobiologische Grundlagen und genetische Variation .....                    | 13        |
| 2.1.3.2.2. DRD4 - Umwelt Interaktion .....                                               | 14        |
| <b>2.2. STRESSREGULATION, DEFINITION UND NEUROENDOKRINE GRUNDLAGEN .....</b>             | <b>16</b> |
| 2.2.1. Stress und Stressregulation .....                                                 | 16        |
| 2.2.2. Neuroendokrine Grundlagen .....                                                   | 17        |
| 2.2.2.1. Die HPA-Achse .....                                                             | 17        |
| 2.2.2.2. Der circadiane Rhythmus des Cortisol .....                                      | 19        |
| 2.2.2.3. Die Entwicklung des circadianen Cortisol-Profiles im frühen Kindesalter .....   | 20        |
| 2.2.3. Gen - Umwelt Interaktion in ihrem Einfluss auf die HPA-Achsenfunktion .....       | 21        |
| 2.2.4. Temperament-Umwelt Interaktion in ihrem Einfluss auf die HPA-Achsenfunktion ..... | 22        |
| <b>2.3. FRÜHER STRESS UND HPA-ACHSENFUNKTION - EARLY PROGRAMMING DER HPA-ACHSE .....</b> | <b>23</b> |
| <b>2.4. POSTNATALE BELASTUNG .....</b>                                                   | <b>25</b> |
| 2.4.1. Frühgeburt .....                                                                  | 25        |
| 2.4.2. Postnatale Belastung, medizinisch und psychisch .....                             | 25        |
| 2.4.3. Early Programming durch Frühgeburt .....                                          | 27        |
| <b>2.5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>                                                        | <b>29</b> |
| <b>2.6. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN .....</b>                                           | <b>30</b> |
| <b>3. UNTERSUCHUNGSDESIGN UND METHODIK .....</b>                                         | <b>33</b> |
| <b>3.1. DAS UNTERSUCHUNGSDESIGN .....</b>                                                | <b>33</b> |
| 3.1.1. Kindliche Belastungsstudie .....                                                  | 33        |
| 3.1.2. TAPRO .....                                                                       | 33        |
| 3.1.3. Durchführung .....                                                                | 33        |
| <b>3.2. STICHPROBE .....</b>                                                             | <b>34</b> |

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.3. METHODIK .....</b>                                    | <b>35</b> |
| 3.3.1. Erhebung des Temperaments.....                         | 35        |
| 3.3.1.1. TTS.....                                             | 35        |
| 3.3.1.2. EBI.....                                             | 37        |
| 3.3.2. Erhebung der Genetik .....                             | 37        |
| 3.3.2.1. DNA Analyse von 5-HTTLPR und DRD4 .....              | 37        |
| 3.3.2.2. DNA Extraktion, PCR und Gelelektrophorese .....      | 38        |
| 3.3.3. Erhebung der Stressregulation .....                    | 39        |
| 3.3.3.1. Cortisol .....                                       | 39        |
| 3.3.3.2. Statistische Berechnung mit Cortisol.....            | 39        |
| 3.3.4. Erhebung der Postnatalen Belastung .....               | 40        |
| 3.3.4.1. Neonatal Infant Stressor Scale .....                 | 40        |
| 3.3.4.2. CRIB II .....                                        | 41        |
| 3.3.5. Zusammensetzung der Variablen .....                    | 41        |
| 3.3.5.1. Temperament.....                                     | 41        |
| 3.3.5.1.1. TTS .....                                          | 41        |
| 3.3.5.1.2. EBI.....                                           | 42        |
| 3.3.5.2. Genetik .....                                        | 43        |
| 3.3.5.3. Stressregulation.....                                | 43        |
| 3.3.5.4. Postnatale Belastung .....                           | 44        |
| <b>4. ERGEBNISDARSTELLUNG.....</b>                            | <b>45</b> |
| <b>4.1. VORANALYSEN.....</b>                                  | <b>45</b> |
| 4.1.1. Voranalysen zur Genetik .....                          | 45        |
| 4.1.2. Voranalysen zum Temperament .....                      | 46        |
| 4.1.3. Voranalysen zur Stressregulation .....                 | 46        |
| 4.1.4. Voranalysen zur postnatalen Belastung.....             | 47        |
| 4.1.5. Korrelationen der Konstrukte .....                     | 48        |
| <b>4.2. FORSCHUNGSFRAGE 1 .....</b>                           | <b>49</b> |
| <b>4.3. FORSCHUNGSFRAGE 2 .....</b>                           | <b>50</b> |
| <b>4.4. FORSCHUNGSFRAGE 3 .....</b>                           | <b>56</b> |
| <b>4.5. POWERANALYSE .....</b>                                | <b>58</b> |
| 4.5.1. Nicht signifikante Ergebnisse .....                    | 58        |
| 4.5.2. Signifikante Ergebnisse.....                           | 60        |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....</b> | <b>62</b> |
| <b>6. KRITIK UND AUSBLICK .....</b>                           | <b>66</b> |
| <b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                          | <b>69</b> |
| <b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>                         | <b>88</b> |
| <b>9. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>                           | <b>89</b> |
| <b>ANHANG .....</b>                                           | <b>90</b> |



## 1. Einleitung

Unsere individuelle genetische Ausstattung stellt in Interaktion mit der uns umgebenden Umwelt sowohl Quelle von Möglichkeiten als auch Ursprung unserer Grenzen dar.

Damit rücken zwei essentielle Aspekte in den Fokus, die in der Tradition der psychologischen Forschung einem bedeutenden Wandel unterlagen. Der erste Aspekt betrifft die Erkenntnis, dass unsere genetische Ausstattung in Interaktion mit der Umwelt steht, und wird in der sogenannten Anlage-Umwelt Debatte behandelt. Traditionell beschäftigte sich diese Debatte mit der Frage, ob Anlage (genetische Ausstattung), oder Umwelteinflüsse das Erleben und Verhalten des Menschen stärker beeinflussen. Diese lange Zeit sehr kontrovers diskutierte Frage nach der Stärke des jeweiligen Einflusses, dem *Wie viel*, ist heute weitestgehend der Frage nach dem *Wie* gewichen. Der jetzige Blickwinkel stellt eine lebenslange, untrennbare Verbindung zwischen Anlage und Umwelt in den Mittelpunkt. Man stellt sich die Frage, auf welche Weise beide Einflüsse zusammen wirken. Im Brennpunkt steht also das dynamische Zusammenspiel von Anlage und Umwelt (Berk, 2011).

Der zweite essentielle Aspekt bezieht sich konkreter auf dieses *Wie* des Zusammenspiels von Anlage und Umwelt. Psychologische Studien, die dieses Zusammenspiel untersuchten, konzentrierten sich vor allem auf die Frage, welche Anlagen in Interaktion mit welchen Umweltfaktoren verantwortlich dafür sind, dass ein Menschen anfällig für Probleme des Erlebens und Verhaltens ist. Es entwickelte sich das Prinzip der Vulnerabilität, demzufolge angenommen wird, dass bestimmte Menschen aufgrund ihrer Anlagen anfälliger dafür sind langfristig von schlechten Umweltbedingungen Schäden davon zu tragen. Wie aber kann es sein, dass eine Anlage über einen langen Zeitraum bestehen bleibt, wenn sie, unter dem Prinzip der natürlichen Selektion betrachtet, eigentlich einen rückläufigen Trend entwickelt haben sollte. Für die Erblichkeit des vermeintlichen Vulnerabilitäts-Faktor, müsste dieser zusätzlich einen Mehrwert bieten, der dafür verantwortlich ist, dass der Träger dieser bestimmten Anlage andererseits von ihr profitieren kann. Mit diesen Zusammenhängen beschäftigten sich Belsky und Pluess und entwickelten die *Differential Susceptibility Hypothese* (DSH) (Belsky & Pluess, 2009). Die DSH geht davon aus, dass ein und dieselbe Anlage in Interaktion mit der Umwelt, sowohl Grund für Vulnerabilität, als aber auch - und das ist die wichtige Neuerung - Quelle einer positiven Entwicklung sein kann. Diese neue Sichtweise hat wesentliche Folgen für die Entwicklungspsychologie. So hat ein Kind, das bis vor kurzer Zeit noch als vulnerabel galt,

unter positiven Umwelteinflüssen, wie beispielsweise gezielter Förderung, erhöhte Chancen sich positiver zu entwickeln als ein nicht vulnerables Kind.

In diese differenzierte Sicht des Zusammenspiels von Anlage und Umwelt ist die Fragestellung der vorliegenden Arbeit einzuordnen: Welche Folge hat die genetische Vulnerabilität mit ihrer beschriebenen Ambivalenz für frühgeborene Kinder, deren frühe Umwelteinflüsse von Schmerz und Stress geprägt sind? Genauer gefragt: Hat Frühgeburt eine besonders schädigende Wirkung auf die Stressregulation von Kindern, die genetisch vulnerabel sind? Profitieren Kinder, die genetisch vulnerabel sind, im Gegenzug mehr von einer Reifgeburt und relativ stressfreien ersten Lebenstagen, als Kinder, deren genetische Ausstattung sie zu weniger vulnerablen Kindern macht? Und wenn ja, hat diese genetische Vulnerabilität außerdem zur Folge, dass gezielte Förderung bei ebendiesen genetisch vulnerablen Kindern dazu in der Lage ist, die schädigende Wirkung der Frühgeburt aufzufangen? Vor allem den ersten beiden Fragen widmet sich diese Arbeit.

Es sind hier drei Faktoren, die aus dem Gesamt der kindlichen Anlagen ausgewählt werden: Zum einen das Serotonin Transporter Gen 5-HTTLPR, zum anderen das Dopamin Rezeptor Gen DRD4, und zuletzt das schwierige Temperament. Für diese Faktoren ist in den letzten Jahren mehrfach gezeigt worden, dass sie das Risiko moderieren, in Folge von frühen Umwelteinflüssen bestimmte Verhaltensweisen oder Krankheiten zu entwickeln (Bakermans-Kranenburg, Van IJzendoorn, Pijlman, Mesman, & Juffer, 2008; Jay Belsky, Bakermans-Kranenburg, & IJzendoorn, 2007; van Zeijl u. a., 2007).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es also zu untersuchen, ob Genetik und Temperament (5-HTTLPR, DRD4 und schwieriges Temperament) den Einfluss postnataler Belastung auf die Stressregulation früh- und reifgeborener Kinder im 2. Lebensjahr moderiert. Ist das der Fall, wäre die Relevanz der DSH einmal mehr unter Beweis gestellt.

## 2. Theoretische Grundlagen und aktuelle Forschungsergebnisse

### 2.1. Anlage-Umwelt Interaktion und Differential Susceptibility

Eine in der Psychologie immer wieder kontrovers diskutierte Frage widmet sich dem Ausmaß des Einflusses der Anlage, respektive der Umwelt, auf die Entwicklung und Persönlichkeit des Menschen. Ein Diskurs, der vor allem in der Entwicklungspsychologie eine bedeutende Rolle spielt. Fragen nach dem Einfluss der Erziehung oder des Temperamentes auf die Intelligenz oder auf verschiedene kindliche Verhaltensweisen prägen diese Diskussion. Während das eine Extrem der Debatte den Menschen als Ergebnis seiner genetischen Ausstattung postuliert, beschreibt das andere Extrem einen Menschen, der unabhängig von der Biologie durch seine Umwelt beliebig formbar ist (Lenz, 2012).

So sind zu Beginn beispielsweise Studien zur Intelligenz dominiert von Zwillings- und Adoptionsstudien, die versuchen den Anteil des jeweiligen Einflusses von Anlage und Umwelt herauszufiltern (Berk, 2011). Die ersten Versuche diese Kontroverse wissenschaftlich zu untersuchen, konzentrierten sich hauptsächlich auf die Haupteffekte des jeweiligen Einflusses - Anlage oder Umwelt. Bald aber wurde deutlich, dass eine solche Sichtweise der Individualität der Entwicklung des Menschen nicht gerecht würde. Die Interaktion der beiden, bis dahin getrennt voneinander betrachteten Einflüsse, rückte mehr in den Vordergrund. So wurde nicht mehr allein der Einfluss von beispielsweise *Parenting* (Umwelt), oder allein der Einfluss von Temperament (Anlage) auf die Entwicklung betrachtet, sondern beide Aspekte in ihrem komplexen Zusammenwirken untersucht. Studien, die diese Interaktion thematisierten, zeigten beispielsweise, dass Kinder mit schwierigem Temperament, deren Mütter depressive Symptome zeigen, eher dazu neigen im Jugendalter externalisierende Verhaltensweisen zu entwickeln, als Kinder mit einfachem Temperament (Leve, Kim, & Pears, 2005). Verschiedenste Ergebnisse machten eine Tendenz sichtbar, nach der es Kinder gibt, die durch diverse Anlagen der Umwelt gegenüber deutlich vulnerabler zu sein scheinen, als Kinder ohne diese Anlagen. Dieses Bild fügte sich in das des *Diathese Stress Modells* (DSM) ein, das seit Beginn der siebziger Jahre postuliert, dass bestimmte Dispositionen, seien sie angeboren oder erworben, einen Menschen anfälliger für stressvolle Situationen machen und in der Wechselwirkung mit Stressfaktoren für die Entstehung von Krankheiten verantwortlich sind (Wittchen & Hoyer, 2011).

Seit Ende der Neunziger Jahre wird diesem Prinzip der Vulnerabilität, das von einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber negativen Umwelteinflüssen ausgeht, ein neues Modell zur Seite gestellt. Die sogenannte *Differential Susceptibility Hypothese* (DSH). Sie geht davon

aus, dass Menschen prinzipiell unterschiedlich sensibel auf ihre Umwelt reagieren (J. Belsky u. a., 2009; Jay Belsky & Pluess, 2009). Diese These bringt folgende wichtige Neuerung: Menschen, die einerseits größere Defizite aus schädigenden Umwelteinflüssen davontragen (Vulnerabilität), profitieren andererseits stärker von positiven Einflüssen (Bakermans-Kranenburg & van IJzendoorn, 2007; Homberg & Lesch, 2011; M. Pluess & Belsky, 2009; Poehlmann u. a., 2011) (siehe Abb. 1).

Boyce und Ellis sprechen in diesem Zusammenhang von *Löwenzahn- und Orchideenkindern* (Boyce & Ellis, 2005). Während sich die *Löwenzahnkinder* unter sowohl widrigen als auch guten Bedingungen konstant entwickeln, leiden die *Orchideenkinder* stärker unter ungünstigen Konditionen, profitieren jedoch mehr von vorteilhaften Konditionen (Boyce & Ellis, 2005). Die DSH ist im engen Sinne also keine Widerlegung des Diathese Stress Modells, sondern stellt eine Erweiterung dieses Paradigmas dar. Während das DSM in aller Regel von einer negativen Betrachtungsweise der Entwicklung gekennzeichnet ist, erweitert die DSH diese Einschränkung durch die Hinzunahme von positiven Entwicklungsverläufen, die durch spezifische Anlage-Umwelt Interaktionen bedingt sind.

Diese Arbeit stellt das Thema Frühgeburt in diesen Kontext von Anlage-Umwelt-Interaktion. Sie untersucht konkret die Frage, ob es Faktoren gibt, die den Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation Früh- und Reifgeborener im Sinne der DSH moderieren. Die Faktoren, deren moderierender Einfluss in dieser Arbeit untersucht wird, werden in der Folge vorgestellt.

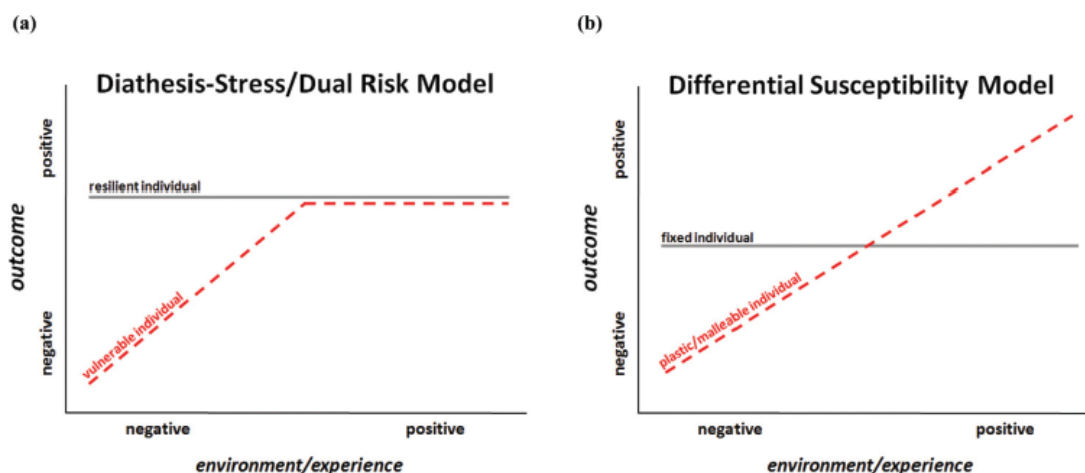


Abbildung 1. Differential susceptibility und Diathese Stress Modell (Pluess & Belsky, 2010)

### 2.1.1. Temperament und Genetik als Susceptibility Faktoren

Faktoren, die den Umwelteinfluss im Sinne der DSH moderieren, werden als Susceptibility Faktoren bezeichnet (Jay Belsky u. a., 2007). Was sind jedoch diese Susceptibility Faktoren? Welche Eigenschaften machen ein Kind zu einem *Löwenzahn*-, respektive zu einem *Orchideenkind*? Die entwicklungspsychologische Forschung konzentriert sich in diesem Zusammenhang häufig auf den moderierenden Einfluss des kindlichen Temperaments und der Genetik. Daher richtet sich auch der Blick dieser Arbeit auf folgende spezifische Anlage - Umwelt Interaktionen: Die Gen - Umwelt Interaktion der Genpolymorphismen 5-HTTLPR und DRD4, und die Temperament - Umwelt Interaktion des schwierigen Temperamentes. Wobei ein Polymorphismus „das Vorkommen unterschiedlicher Varianten von Genen in einer Population durch DNA-Sequenzvariationen“ bezeichnet (Wittchen & Hoyer, 2011, S. 184).

Um ein umfangreiches Verständnis für die moderierende Rolle von Temperament und Genetik zu erlangen, wird neben der getrennten Betrachtung der drei Variablen, zusätzlich ihr Zusammenhang untersucht. Die Erbllichkeit von Persönlichkeit und Temperament beträgt nach Gershenfeld und Paul zwischen 30-60% (Gershenfeld & Paul, 1998). Insbesondere die Erbllichkeit von Stimmung und Emotionalität konnte anhand von Zwillingsstudien bestätigt werden (Thomas & Chess, 1980). Zum konkreten Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR / DRD4 und Temperament existieren widersprüchliche Ergebnisse, die jedoch hinsichtlich eines Ergebnisses konsistent sind: in Kombination verschiedener Polymorphismen lässt sich der größte Zusammenhang mit spezifischen Temperamentsausprägungen feststellen. Lakatos et al. beobachteten beispielsweise einjährige Kinder in der fremden Situation und konnten feststellen, dass Träger des kurzen 5-HTTLPR Allels ängstlicheres Temperament zeigten, wenn sie zusätzlich Träger des langen DRD4 Allels waren. So brauchten sie beispielsweise längere Zeit um die fremde Person anzulächeln, und nahmen weniger leicht Spielzeug an, das ihnen von der fremden Person angeboten wurde (Lakatos u. a., 2003). Ein weiterer Interaktionseffekt zeigt sich im Zusammenhang mit negativer Emotionalität. So zeigten Kinder, die sowohl Träger des langen 5-HTTLPR als auch des langen DRD4 Allels waren, höhere Werte in negativer Affektivität als Kinder mit anderen Allelkombinationen (Holmboe, Nemoda, Fearon, Sasvari-Szekely, & Johnson, 2011). Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass jeweils eine Mehrzahl an Genen an der Ausprägung verschiedener Temperamentseigenschaften beteiligt sind, konkrete Zusammenhänge aber noch unklar sind.

### **2.1.2. Temperament - Umwelt Interaktion**

Ein in der Anlage-Umwelt Interaktion oftmals betrachteter Faktor stellt das Temperament dar. Wenn es auch viele diverse Ansätze gibt das Temperament zu definieren, so scheint doch über einige grundlegende Aspekte Einigkeit zu bestehen: So sind sich Temperamentforscher zumeist darüber einig, dass Temperament eine biologische Basis hat und über die Zeit relativ stabil bleibt (Goldsmith u. a., 1987; Sanson, 2004). Weiters gibt es einen Konsens darüber, dass das Temperament schon in den ersten Lebensjahren beobachtbar ist und, dass das frühkindliche Temperament als Grundlage für die Persönlichkeit im Erwachsenenalter gelten kann. Seine biologische Komponente und seine Relevanz für die Entwicklung der Gesamtpersönlichkeit machen das Temperament zu einem wesentlichen Bereich der Anlage - Umwelt Forschung. Also wird auch in dieser Arbeit das Temperament in seiner Interaktion mit der Umwelt, in diesem Fall mit der frühkindlichen Belastung, genauer betrachtet. Im Folgenden seien eine Definition des Temperaments und ein Einblick in die bisherige Temperament-Umwelt-Forschung gegeben.

#### **2.1.2.1. Schwieriges Temperament**

Rothbart und Bates erkennen im Temperament die stabilen, individuellen Unterschiede der emotionalen und motorischen Reaktionen, die Unterschiede in Aufmerksamkeitskapazitäten und die Unterschiede in der Selbstregulation (Rothbart & Bates, 1998). Thomas und Chess fassen das Temperament enger und unterscheiden es von der Motivation, das heißt vom *Warum* des Verhaltens, und von den Fähigkeiten, das heißt vom *Was* des Verhaltens. Sie beschreiben es als das *Wie*, die stilistische Komponente des Verhaltens (Goldsmith u. a., 1987). Um diese Verhaltensstile, die einen Einfluss auf die psychische Entwicklung des Menschen haben, schon bei Neugeborenen zu identifizieren und zu beschreiben, untersuchten und begleiteten Thomas und Chess in einer Langzeitstudie (NYLS) 133 Kinder vom dritten Lebensmonat bis ins Erwachsenenalter. Das Ergebnis der NYLS lieferte neun Temperamentsdimensionen. Die Aktivität, Regelmäßigkeit, Annäherung – Vermeidung, Anpassungsvermögen, Sensorische Reizschwelle, Stimmungslage, Intensität, Ablenkbarkeit und Ausdauer. In einer weiterführenden Analyse der neun Dimensionen gelang es Thomas und Chess Verbindungen und Korrelationen verschiedener Ausprägungen auf jenen Dimensionen zu finden, die sie dann in drei Temperamentstypen zusammenfassen konnten. Die bis heute sehr einflussreichen Temperamentstypen, zu denen sich 65% der Kinder der

NYLS zuordnen ließen, umfassen das *einfache (pflegeleichte) Kind*, das *schwierige Kind* und das *langsam auftauende Kind*.

Da in der Temperament – Umwelt Forschung insbesondere das schwierige Temperament in den Fokus der Betrachtung gerückt ist, sei auf dieses kurz näher eingegangen. Laut Thomas und Chess zeichnet sich ein schwieriges Kind durch eine hohe Intensität in seinen sowohl positiven als auch negativen Reaktionen aus. Es kann sich nur schwer auf neue Situationen einlassen und zieht sich angesichts neuer Stimuli tendenziell zurück. Die Laune des schwierigen Kindes ist durch eine generelle Negativität gekennzeichnet (Thomas & Chess, 1977). Eine spätere Überarbeitung der Temperamentstypen führte zu einer neuen Definition des schwierigen Temperaments durch Thomas und Chess (Thomas, Chess, & Korn, 1982). Wurden das schwierige und das einfache Kind bisher auf unterschiedlichen Skalen angesiedelt, so stellen sie nun die Enden ein- und desselben Kontinuums dar. Diese neue, kontinuierliche Ausprägung des einfachen und schwierigen Temperamentes definiert sich, laut Thomas und Chess, durch die drei Temperamentsdimensionen Anpassungsfähigkeit, Stimmung und Zugänglichkeit.

Trotz des großen Einflusses der Arbeiten von Thomas und Chess auf die weitere Forschung der Psychologie, im Besonderen im Bereich der Entwicklungspsychologie, entstehen in der Folge einige wichtige Kritikpunkte. Beispielsweise stellt die Bezeichnung schwieriges Kind zunehmend ein Problem dar (Rothbart, 1982). Einerseits kann diese eine Entlastung der Eltern bedeuten, da Schwierigkeiten mit dem Kind nicht ausschließlich auf die Erziehung zurückgeführt werden. Andererseits kann es aber sein, dass die Bewertung, die mit dieser Bezeichnung einhergeht, gar nicht dem Gefühl der Eltern gegenüber dem Kind entspricht. So kann die Bezeichnung eines Kindes als schwierig die Erwartung von Problemen in Bereichen auslösen, die bisher als unproblematisch empfunden wurden. Zudem können einzelne Eigenschaften, die als schwierig bezeichnet werden, in Abhängigkeit von der Situation durchaus hilfreich und positiv sein.

Trotz dieser Kritikpunkte spielen die Temperamentstypen nach Thomas und Chess in der psychologischen Forschung weiterhin eine wesentliche Rolle. Vor allem wurde der Interaktion des schwierigen Temperamentes mit der Umwelt zunehmend Beachtung geschenkt und die Temperamentstypen nach Thomas und Chess sind aus der Untersuchung der DSH nicht mehr wegzudenken.

#### **2.1.2.2. Schwieriges Temperament - Umwelt Interaktion**

Die ersten eindrücklichen Ergebnisse der DSH lieferten Belsky und Pluess anhand mehrerer Untersuchungen der Temperament – Parenting Interaktion (Jay Belsky, 1997). Die auf Belsky und Pluess aufbauenden Arbeiten, die die Interaktion zwischen Temperament und Parenting in ihrer vorhersagenden Rolle für behaviorale Aspekte untersuchten, konzentrieren sich vor allem auf das schwierige Temperament und die negative Emotionalität als Susceptibility Faktoren (Michael Pluess & Belsky, 2010). Demnach variiert die Größe des Parenting - Einflusses abhängig von der Ausprägung des frühkindlichen Temperamentes. Schwieriges Temperament und hohe negative Emotionalität scheinen den Einfluss zu verstärken. Kinder beispielsweise, die sich durch ein schwieriges Temperament kennzeichnen, profitieren in ihrem ersten Lebensjahr stärker von der Affekt - Synchronie mit der Mutter, was sich in einer besseren Selbstkontrolle im 2. Lebensjahr äußert. Eine schlechte Synchronie hingegen hat bei Kindern mit schwierigem Temperament eine mangelnde Selbstkontrolle zur Folge. Bei Kindern, die als einfach beschrieben wurden, konnte dieser Effekt des Parenting auf die Selbstkontrolle des Kindes so gut wie nicht beobachtet werden (Feldman, Greenbaum, & Yirmiya, 1999). Ein weiterer oftmals untersuchter Zusammenhang stellt die Verbindung zwischen verschiedenen Aspekten des Parenting und problematischem externalisierendem Verhalten der Kinder dar. Auch in dieser Hinsicht kann das schwierige Temperament als moderierender Susceptibility Faktor betrachtet werden. So wird beispielsweise der Einfluss mütterlicher Sensitivität (Bradley & Corwyn, 2008; Mesman u. a., 2009) und mütterlicher Disziplin (van Zeijl u. a., 2007) auf externalisierende Verhaltensweisen, durch schwieriges Temperament moderiert.

Die bisher geschilderten Ergebnisse beschreiben den moderierenden Effekt des Temperamentes in Studien die vor allem behaviorale Aspekte, wie externalisierendes Verhalten, untersuchen. Untersuchungen, die über behaviorale outcomes hinausgehen und etwa grundlegende biologische Prozesse miteinbeziehen, existieren in diesem Bereich kaum. So gibt es bisher wenige Studien, die sich auf einen moderierenden Effekt des schwierigen Temperaments in Hinblick auf Stressregulation konzentrieren, so wird ebendieser in der vorliegenden Arbeit thematisiert und untersucht.

### **2.1.3. Gen - Umwelt Interaktion**

Neben dem moderierenden Einfluss des Temperamentes im Sinne der Differential Susceptibility Hypothese, wurde dem Einfluss der Genetik in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit gewidmet. Die Untersuchung von Gen - Umwelt Interaktionen hat eine lange Tradition, die zu ihrem Beginn vorwiegend von Zwillingsstudien geprägt war. Mittlerweile sind zahlreiche einzelne Gene identifiziert worden, die eine noch präzisere Untersuchung der Interaktion zwischen Genetik und Umwelt ermöglichen. Zwei dieser Gene werden in dieser Arbeit vorgestellt und in ihrer Interaktion mit der Umwelt untersucht. Sowohl der serotonerge Genpolymorphismus 5-HTTLPR als auch der dopaminerge Polymorphismus DRD4 werden mit Blick auf die Differential Susceptibility Hypothese in ihrem moderierenden Einfluss der Beziehung zwischen Belastung und Stressregulation untersucht.

#### **2.1.3.1. Der Genpolymorphismus 5-HTTLPR**

##### *2.1.3.1.1. Neurobiologische Grundlagen und genetische Variation*

Serotonin (5HT) ist ein Neurotransmitter, der in nahezu alle Teile des Gehirns transportiert wird und dort vielfältig wirksam wird. Er gilt als der Neurotransmitter der am weitesten über das Gehirn verteilt wirkt (Klaus-Peter Lesch, 2007). So werden unter anderem Stimmung, Schlaf, Angst und Anspannung, sowie die Schmerzwahrnehmung über das serotonerge System vermittelt und reguliert (Kirschbaum, 2008; Wittchen & Hoyer, 2011). Abweichungen im serotonergen System werden daher mit einer Vielzahl an psychischen Störungen wie beispielsweise Depression oder Angststörungen in Verbindung gebracht. Der Untersuchung von Abnormitäten des Systems wurde dementsprechend in der psychologischen Forschung eine große Bandbreite von Studien gewidmet. Ein Zweig dieser Untersuchungen fokussiert den Serotonin Transporter (5HTT), der die Konzentration des Serotonins im synaptischen Spalt durch Wiederaufnahme reguliert und so zu einer Beendigung der Serotoninwirkung am Neuron führt (Klaus-Peter Lesch, 2007). Dieser Serotonintransporter, ein Protein, wird durch das 5HTT Gen kodiert. Eine allelische Variation dieses Gens führt zu einem funktionellen Polymorphismus in der Promoterregion des Serotonin Transporter Gens (5-HTTLPR) (Heils u. a., 1996; K.-P. Lesch u. a., 1994). Eine Unterscheidung der Variation des 5-HTTLPR findet an Hand der Länge der Allele statt, (Abb. 2), ein kurzes Allel (s) transkribiert weniger aktives 5HTT als ein langes (l), was in der Folge zu einer reduzierten Transporteraktivität und somit zu einer verringerten Wiederaufnahme des Serotonins im synaptischen Spalt führt. Mitte der Neunziger Jahre wurde der Polymorphismus erstmals mit

Depression und ängstlichen Verhaltenszügen bei Menschen in Verbindung gebracht (Klaus-Peter Lesch, Bengel, Heils, & Sabol, 1996), Menschen, die ein kurzes Allel besitzen, zeigen demnach stärker ausgeprägte angstbezogene Persönlichkeitszüge und eine höhere Anfälligkeit für Depression. Eine Fülle an Studien belegt seither die Relevanz des Genpolymorphismus in Zusammenhang mit der Entwicklung von psychischen Störungen, wie Depression und Angststörungen, mit der Fähigkeit mit Stress umzugehen (Hariri & Holmes, 2006; Jans, 2007) und mit sozial emotionalen Verhaltensweisen (Canli & Lesch, 2007). Dies führt dazu dass 5-HTTLPR mittlerweile zu den meist untersuchten Genvariationen in der Psychologie und Psychiatrie zählt (Caspi, Hariri, Holmes, Uher, & Moffitt, 2010). Ein besonderes Augenmerk dieser Studien gilt der 5-HTTLPR - Umwelt Interaktion in ihrem Beitrag zur Genese psychischer Krankheiten und maladaptiver Verhaltensweisen.

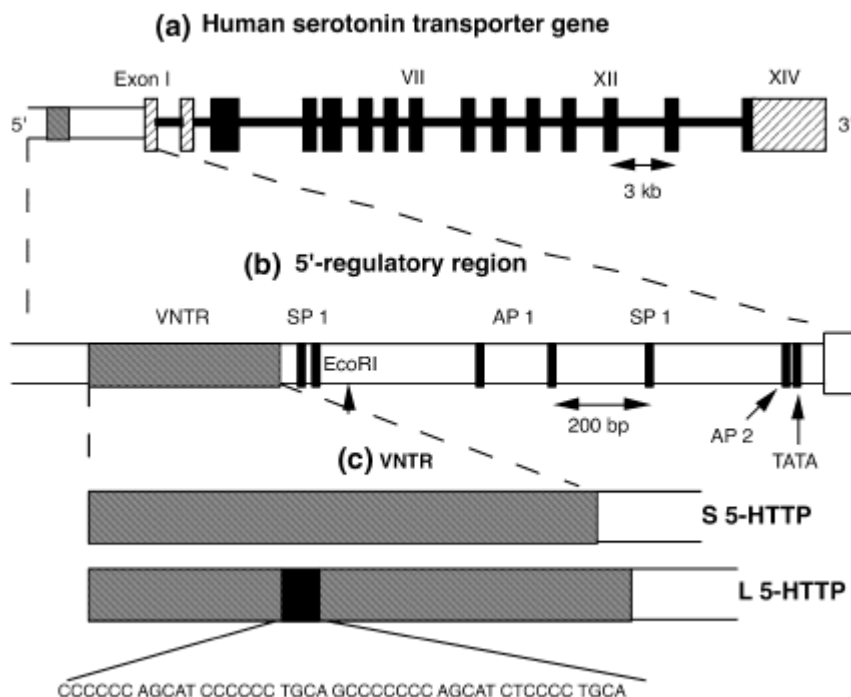


Abbildung 2. Der Genpolymorphismus 5-HTTLPR (Glatz, Mössner, Heils, & Lesch, 2003)

#### 2.1.3.1.2. 5-HTTLPR x Umwelt Interaktion

Der Genpolymorphismus 5-HTTLPR wurde erstmals beim Menschen entdeckt und so lieferten auch Studien an Menschen erste Hinweise auf eine Gen-Umwelt Interaktion. Als Pionier gilt in diesem Bereich Caspi, der als erster den moderierenden Einfluss des 5-HTTLPR auf den Zusammenhang zwischen stressful life events (SLE) und Depressionen bei jungen Erwachsenen beschrieb (Caspi, 2003). Homozygote Träger des s-Allels weisen

demnach eine erhöhte Gefahr auf, in Folge von SLEs eine Depression zu entwickeln, wohingegen Träger des l-Allels resilienter gegenüber *lifestresss* zu sein scheinen. Dabei steigt der Einfluss des Gens, je länger der Stress anhält und verschwindet nahezu gänzlich, wenn kein *lifestress* berichtet wird. Viele Studien widmen sich seither der Replikation und Spezifizierung dieses Ergebnisses. Neben dem Moderationseffekt des 5-HTTLPR von Umwelteinflüssen auf Depression, scheint ein solcher auch auf behaviorale (Cadoret u. a., 2003; Fox, Zoukhou, Ridgewell, & Garner, 2011) und auf temperantbezogene (Stein, Schork, & Gelernter, 2007; Vinberg, Mellerup, Andersen, Bennike, & Kessing, 2010) Aspekte zu gelten. Unter den belastenden Umweltfaktoren gilt Missbrauch im Kindesalter in seiner Wechselwirkung mit dem s-Allel als stärkster Prädiktor für eine Entwicklung von depressiven Symptomen im Jugend- und Erwachsenenalter (Eley u. a., 2004; Karg, 2011; Kaufman u. a., 2004).

Neben Studien, die den von Caspi postulierten Zusammenhang bestätigen (Karg, 2011; Wilhelm u. a., 2006), existieren jedoch auch Ergebnisse, die keinen moderierenden Einfluss des Genpolymorphismus auf den Zusammenhang zwischen belastenden Umweltfaktoren und der Entwicklung von Depressionen sehen (Risch u. a., 2009; Surtees u. a., 2006). Surtees et al. betonen, dass keine der Studien, eingenommen der ihrigen, die ihnen bis zur Veröffentlichung ihres Artikels bekannt waren, die notwendige Stichprobengröße aufwiesen um den womöglich kleinen Effekt der Gen – Umwelt Interaktion zuverlässig zu testen. Zudem scheinen das Geschlecht und das Alter der untersuchten Personen eine wesentliche Rolle in der Interpretation der Ergebnisse zu spielen (Brummett u. a., 2008; Risch u. a., 2009). Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der Operationalisierung der Depression und der belastenden Umweltfaktoren liegen, die in wenigen Studien vergleichbar erhoben wurden. Weitere Studien werden notwendig sein, um die Rolle der 5-HTTLPR - Umwelt Interaktion genauer zu klären.

Bisher in diesem Kapitel dargestellte Ergebnisse behandeln einzig den Einfluss von ungünstigen Umweltbedingungen und die, durch den Genpolymorphismus auftretende, Verstärkung dieses Einflusses, auf dementsprechend negative Outcomevariablen. Dieses ist eine Perspektive, die einen Großteil der Forschung zur Gen-Umwelt Interaktion des letzten Jahrzehnts widerspiegelt, und das s-Allel des Polymorphismus 5-HTTLPR zunehmend als Vulnerabilitätsfaktor darstellt.

Seit der Einführung der DSH durch Belksy und Pluess jedoch, hat sich auch die Forschung zum 5-HTTLPR in der Hinsicht erweitert, dass das s-Allel nicht ausschließlich als Vulnerabilitätsfaktor, sondern vielmehr als Plastizitätsallel, das heißt als Susceptibility Faktor

(J. Belsky u. a., 2009), betrachtet wird. Während in den Studien von Wilhelm et al. (2006) und Eley et al. (2004) schon Graphiken zu finden sind, die einen Trend in Richtung der DSH aufzeigen, dieser Effekt aber nicht besprochen wird, postulieren und belegen neuere Studien ebendiesen Effekt. Demnach sind Träger des kurzen Allels allgemein, auch im positiven Sinne, sensibler für Umwelteinflüsse als Träger des langen Allels (Homborg & Lesch, 2011). Jugendliche Träger des s-Allels etwa berichten mehr Angst- und Depressionssymptome, jedoch nur, wenn sie vor ihrem 6. Lebensjahr *childhood adversity* (CA) ausgesetzt waren. Waren sie keiner CA ausgesetzt, berichteten sie sogar von weniger Depression und Angst, als l-Allel Träger, die ihrerseits in Abhängigkeit von CA kaum Unterschiede in Depression und Angst zeigten (Owens u. a., 2012). Ein Effekt, der sich in Bezug auf Depression auch schon bei schwachen Belastungen im Kindesalter abzuzeichnen scheint (Taylor u. a., 2006). Drury et al. (Drury u. a., 2012) konnten in einer randomisierten Kontrollstudie mit rumänischen Kindern, die unter schwerer sozialer Deprivation aufwuchsen, zeigen, dass ss-Allel Träger mehr von einem höher qualitativen Pflegeverhältnis profitierten als ll-Allel Träger. Blieben die homozygoten s-Allel Träger jedoch in der gleichen Unterbringung mussten sie am meisten unter dieser leiden. Die Stärke der Studie von Drury et al. besteht nicht nur in dem randomisierten Design, sondern vor allem darin, dass zur Untersuchung der DSH, zusätzlich zum Einfluss der negativen frühen Erfahrungen, der Einfluss positiver Umwelteinflüsse, und dadurch die Moderation dieser Einflüsse durch 5-HTTLPR untersucht werden konnte.

Achtet man bei der Untersuchung eines moderierenden Einflusses von Genen auf die Einbeziehung positiver Umwelteinflüsse, so ist vor allem der Einfluss mütterlichen Verhaltens auf die Entwicklung sozialer, emotionaler und kognitiver Fähigkeiten eine interessante Variable. Das mütterliche Verhalten kann, wenn man es stark vereinfacht darstellt, auf einem Spektrum mit einem positiven und einem negativen Ende betrachtet werden. In diesem Sinne moderiert 5-HTTLPR den Einfluss von mütterlicher Sensitivität auf soziale Verhaltensweisen des Kindes (Kochanska, Kim, Barry, & Philibert, 2011), sowie den Einfluss von *parenting* auf die Selbstregulation und den *positive affect* von Kindern (J. Belsky & Beaver, 2011; Hankin u. a., 2011).

Der mögliche moderierende Effekt des 5-HTTLPR auf die Auswirkung von Frühgeburt und postnataler Belastung auf entwicklungspsychologische Aspekte von Kindern, wurde bisher nicht untersucht und ist darum Teil dieser Arbeit.

### **2.1.3.2. *Der Genpolymorphismus DRD4***

#### **2.1.3.2.1. *Neurobiologische Grundlagen und genetische Variation***

Ein weiterer funktioneller Polymorphismus wird in dieser Arbeit in seiner Funktion als Moderator von Umwelteinflüssen betrachtet. Auch dieser zweite Polymorphismus beeinflusst die Wirkungsweise eines Neurotransmittersystems, der des Dopamins. Der Nämliche ist als Neurotransmitter im zentralen Nervensystem wirksam und spielt eine zentrale Rolle in motorischen Funktionen, Belohnung, und dem Auftreten von psychotischer Symptomatik. Dysfunktionen im dopaminergen System werden mit einer Vielzahl an Krankheiten, wie beispielsweise Parkinson, Alkoholsucht, dem Tourette – Syndrom oder schizophrenen Psychosen in Verbindung gebracht (Oak, Oldenhof, & Van Tol, 2000; Wittchen & Hoyer, 2011). Die Wirkung des Dopamins im zentralen Nervensystem wird über fünf Arten von Dopaminrezeptoren vermittelt, die für unterschiedliche Funktionsbereiche des Dopamins zuständig sind. Der für diese Arbeit relevante Rezeptor D4 ist hauptsächlich im limbischen System zu finden, genauer auf der Hypophyse und der Amygdala. Er spielt eine zentrale Rolle für das Erkundungsverhalten des Menschen und die Entwicklung von ADHS. Der Rezeptor wirkt indirekt inhibitorisch und wird durch das DRD4 Gen kodiert. Das DRD4 Gen hat 4 Exons auf denen mehrere Polymorphismen bekannt sind. Der für diese Arbeit relevante Polymorphismus befindet sich auf dem dritten Exon und besteht aus einer variablen Anzahl aus Tandemrepeats (VNTR, variable number of tandem repeats), eine Kette aus 48 Basenpaaren, die zwischen zwei- und elfmal wiederholt (repeat) auftritt. (Abb. 3). Die unterschiedliche Anzahl an repeats hat eine verschiedenstarke Effizienz des Dopaminsrezeptors zur Folge, die lange (6-10 fache) Wiederholung der Basenpaarsequenz, scheint eine 2-3 mal schwächere Reaktion auf Dopamin zu zeigen als die kurzen Allele (Oak u. a., 2000). Unter den langen Allelen wird vor allem das 7repeat (7r) mit der Disposition für verschiedene Krankheiten in Verbindung gebracht. Erwachsene homozygote Träger des 7r Allels weisen demnach ein höheres Risiko für Substanzmissbrauch auf, im Kindesalter ist das Allel mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) assoziiert. Außerdem scheint es eine Rolle in der Pathogenese von Schizophrenie zu spielen (Ptacek, Kuzelova, & Stefano, 2011). Die Ergebnisse von Studien, die diese Zusammenhänge untersuchten, kennzeichnen sich durch eine hohe Heterogenität in ihren Ergebnissen. Ein Phänomen, das möglicherweise zwei Komponenten geschuldet ist, erstens kann nicht ein einziger Polymorphismus mit verschiedenen Krankheiten in Verbindung gebracht werden und zweitens kann der

Polymorphismus nicht ohne Umweltfaktoren getrennt für sich betrachtet werden. So wird in der Folge auf einige dieser Gen-Umwelt Interaktionen genauer eingegangen.

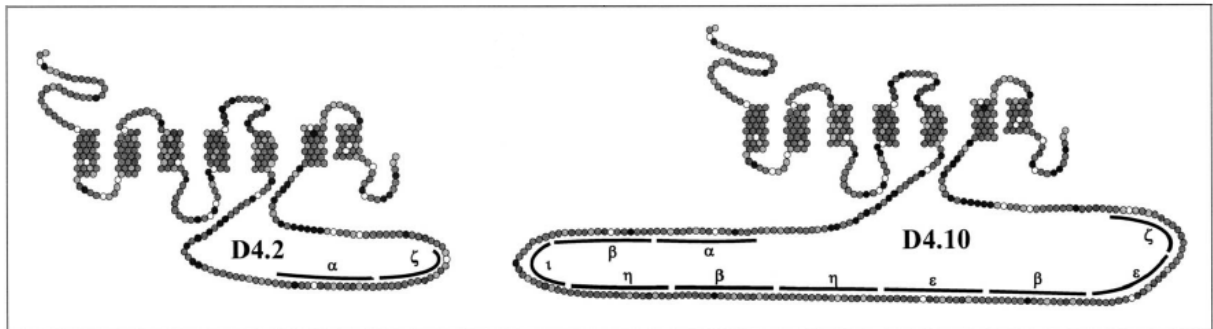


Abbildung 3. Der Genpolymorphismus DRD4 (Oak u. a., 2000)

#### 2.1.3.2.2. DRD4 - Umwelt Interaktion

Über die DRD4-Umwelt Interaktion ist deutlich weniger bekannt als über die 5-HTTLPR-Umwelt Interaktion. Dennoch gibt es auch hier einige nennenswerte Einsichten und Ergebnisse. Junge, erwachsene Träger des 7r Allels etwa, die retrospektiv von geringer mütterlicher Fürsorge im Kindesalter berichten, weisen im jungen Erwachsenenalter höhere Neurotizismuswerte auf als Träger eines anderen Allels mit geringer mütterlicher Fürsorge oder Träger des 7r Allels, die von hoher mütterlicher Fürsorge berichten (Badcock, 2011). Ferner entwickeln Vorschulkinder, die einer stressvollen Umgebung und niedriger mütterlicher Sensitivität ausgesetzt sind, eher externalisierende Verhaltensauffälligkeiten und aggressive Verhaltensweisen, wenn sie Träger des langen Allels sind (DiLalla, Elam, & Smolen, 2009). In Einklang mit diesen Ergebnissen steht, dass Jugendliche, die in ihrer Kindheit Widrigkeiten ausgesetzt waren, eher zu Alkoholismus neigen, wenn sie Träger des 7r Allels sind (Park, Sher, Todorov, & Heath, 2011). Mit der Aufstellung der DSH wurde auch die Erforschung des Einflusses des DRD4 um den Aspekt der Plastizität erweitert. Dementsprechend moderiert das 7r Allel des DRD4 den Einfluss mütterlicher Sensitivität auf externalisierendes Verhalten bei Kleinkindern bis ins Schulalter dahingehend, dass Träger des Plastizitätsallels sensibler für die mütterliche Sensitivität sind (Bakermans-Kranenburg, Van IJzendoorn, Pijlman, u. a., 2008; Bakermans-Kranenburg & van IJzendoorn, 2006; Propper, Willoughby, Halpern, Carbone, & Cox, 2007). Ein Effekt, der auch noch im späteren Alter vorhanden zu sein scheint und durch experimentelles Design bestätigt werden konnte. Eine, durch Intervention verbesserte Sensitivität der Mutter führt bei Trägern des 7r Allels zu verringertem externalisierendem Verhalten bei Kindern (Bakermans-Kranenburg, Van

IJzendoorn, Pijlman, u. a., 2008). Dementsprechend, führt eine Intervention auf Elternebene, die das elterliche Verhalten in Bereichen der reziproken Kommunikation, dem Gebrauch von Kontrolle, des Problemlösens und dem Entwickeln von Regeln und Erwartungen schult, bei jugendlichen Trägern des langen Allels eher zu einem verringerten Alkoholkonsum, als bei Jugendlichen, die keine Träger des langen Allels sind. Demnach profitieren jugendliche Träger des 7r Allels stärker von einer Intervention auf Elternebene, als Träger anderer Allele. (Brody u. a., 2013).

Nachdem die für diese Arbeit relevante Anlage durch das schwierige Temperament und die beiden Genpolymorphismen 5-HTTLPR und DRD4 vorgestellt wurde, fokussiert der folgende Teil der Arbeit den Bereich, auf den ebendiese Anlagen einen Einfluss haben: Die Stressregulation.

## 2.2. Stressregulation, Definition und neuroendokrine Grundlagen

### 2.2.1. Stress und Stressregulation

Die Definition von Stress und die Beschreibung physischer und psychischer Reaktionen auf diesen, sind im Laufe des 20. und 21. Jahrhunderts durch eine komplexe Entwicklung gekennzeichnet, welche hier kurz dargestellt wird.

Claude Bernard beschrieb Mitte des 19. Jahrhunderts erstmals selbstregulative Prozesse des Körpers. Walter B. Cannon prägte daraufhin Anfang des 20. Jahrhunderts den Begriff der Homöostase (Goldstein & Kopin, 2007). Unter diesem wird die Aufrechterhaltung der Stabilität bestimmter physio- und psychologischer Größen innerhalb tolerabler Grenzen verstanden. Zu den physiologischen Größen zählt beispielsweise die Körpertemperatur. Laut Cannon setzen bei Bedrohung der Homöostase, um das Gleichgewicht zu erhalten oder wiederherzustellen, biologische Vorgänge ein. Diese können als Stressantwort verstanden werden. In diesem Zusammenhang formte er den Begriff der *fight or flight* Reaktion.

Dieses Konzept wiederum weiterentwickelnd, definierte Selye Stress als „the nonspecific response of the body to any demand upon it“ (Selye, 1976). Er postulierte, dass der Körper, gleich mit welchem Stressor er konfrontiert ist, mit einer ähnlichen Abfolge von biologischen Prozessen reagiert. Diese Prozesse fasste er in seiner Theorie des *generellen Adaptionssyndroms* zusammen. Das *generelle Adaptionssyndrom* unterteilt die neuroendokrinen Vorgänge in 3 Phasen: die der Alarmreaktion, des Widerstands und der Erschöpfung. Trotz breiter Kritik an seiner Theorie, hat Selye einen großen Beitrag zur Stressforschung geleistet: So ist die Hypothalamus – Hypophysen - Nebennierenrinden - Achse (in der Folge von der englischen Bezeichnung hypothalamic-pituitary-adrenal axis abgekürzt als HPA Achse), die im Vordergrund Selyes Betrachtung der neuroendokrinen Vorgänge steht, aus dem heutigen Stressverständnis und der Stressforschung nicht mehr wegzudenken (Hellhammer, Wüst, & Kudielka, 2009; Herman & Cullinan, 1997; Tsigos & Chrousos, 2002). Die HPA-Achse nimmt auch in der vorliegenden Arbeit besonderen Stellenwert ein. Ebenfalls findet Selyes Auffassung, dass anhaltender Stress zu bleibenden physischen und psychischen Beeinträchtigungen führen kann, heute allgemein große Akzeptanz (C. Heim, 2000; Lupien, King, Meaney, & McEwen, 2001; Tarullo & Gunnar, 2006) und ist ein wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

An die Kritik an Collin und Selye anknüpfend, entwarfen Sterling und Eyer das Prinzip der Allostase (Sterling, 2004). Sterling beschreibt das Modell der Homöostase als *Stability through constancy*, da laut diesem Modell der Körper versucht biologische Größen konstant

auf einem Sollwert zu halten. Im Gegensatz dazu bezeichnet er die Allostase als *stability through change*, darunter verstehen er und Eyer, dass es nicht einen Sollwert für die einzelnen biologischen Parameter gibt, sondern, dass diese je nach aktuellem Zustand des Organismus und Anforderungen der Umwelt variieren.

Dieses Prinzip nehmen Gunnar und Quevedo in ihre Definition von Stress auf und erweitern es durch die individuelle Bewertung des Stressors. So kann laut ihnen unter Stress eine psychische Verfassung verstanden werden, “in which the individual perceives or experiences challenges to physical or emotional well-being as overwhelming their ability and resources for coping” (M. Gunnar & Quevedo, 2007, p. 147). Die Definition erweitert sich also um den Zusatz der individuellen Bewertung eines Stressors. Während Selye noch zwischen grundsätzlich positivem (Eustress) und negativem (Distress) Stress unterschied, ist die Wertigkeit des Stressors nun von der individuellen Einschätzung der Bewältigungsmöglichkeiten abhängig.

Kommt es zu einer erlebten Bedrohung des Wohlbefindens, werden um Bewältigung dieser Bedrohung zu gewährleisten verschiedene regulatorische, physiologische Prozesse in Gang gesetzt. Eine Unterscheidung der zwei wichtigsten Stresssysteme erfolgt vereinfacht durch die Geschwindigkeit, in der sich die Reaktion auf einen Stressor ereignet. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, das für die schnelle *fight or flight* Reaktion zuständig ist, und an deren Ende die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin steht (de Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005), geschieht innerhalb weniger Sekunden, während es für die Aktivierung der HPA-Achse einiger Minuten bedarf (Birbaumer, 2010). Für die vorliegende Arbeit ist ausschließlich das langsame Stresssystem, die HPA-Achse, von Bedeutung, das ausgehend vom Hypothalamus über die Hypophyse eine Abfolge neuroendokriner Prozesse auslöst, welche in der Nebennierenrinde mit der Ausschüttung des Glucocorticoidhormons Cortisol enden (Matthews, 2002)

## **2.2.2. Neuroendokrine Grundlagen**

### **2.2.2.1. Die HPA-Achse**

Die HPA-Achse ist eine dreigliedrige Hormonachse, die die vorangegangene schnelle sympathische Stressreaktion reguliert. Die Bedeutung der HPA-Achse für die Psychologie wurde bereits im Jahre 1968 von Mason hervorgehoben, der nach Betrachtung vorangegangener Studien zu dem Ergebnis kam, dass Faktoren, die es am ehesten vermögen die HPA-Achse zu stimulieren vornehmend psychosozialer Natur sind (Mason, 1968). Drei psychologische Faktoren rückt Mason besonders in den Vordergrund: Neuheit, Unsicherheit

und Unvorhersagbarkeit. Eine Einschätzung dieser Stimuli geschieht vorherrschend in der Amygdala, dem Teilbereich des limbischen Systems, der wesentlich für die Bewertung emotionaler Reize zuständig ist. Nach einer erfolgten Bewertung werden, von der Amygdala ausgehend, Signale an den Hypothalamus gesendet (Herman, Ostrander, Mueller, & Figueiredo, 2005) der in der Folge das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) ausschüttet. Das CRH seinerseits wirkt energisierend auf die Hypophyse, die ebenfalls mit der Ausschüttung eines Hormons, dem Adrenocorticotropin (ACTH), reagiert. Das letzte Element der HPA-Achse bildet die Nebennierenrinde, die, aktiviert durch das ACTH, das Endprodukt der dreigliedrigen Achse, das Hormon Cortisol freisetzt.

Steigt das Cortisollevel im Körper an, agiert es rückwirkend hemmend auf die Freisetzung des ACTH an der Hypophyse und der des CRH am Hypothalamus, sowie auf das limbische System, sodass eine negative Feedbackschleife entsteht. Ist der Stress jedoch andauernd oder tritt er wiederholt auf, so kommt es zu einem Erliegen der Gegenwirkung des Cortisols und in der Folge zu einer Beeinträchtigung des organischen Gleichgewichts- der Homöostase- welches wiederum zu verschiedenen Krankheiten führen kann.

Die Wirkungen des Cortisols sind vielfältig. Neben seiner Zuständigkeit für die Regulierung der Stressreaktion zur Aufrechterhaltung der Homöostase, (Birbaumer, 2010; Christine Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000), spielt es eine wesentliche Rolle in der Energieversorgung und im Immunsystem (Birbaumer, 2010).

Wie bereits angedeutet hat Cortisol jedoch, bei vermehrter Ausschüttung und bei einem Versagen der hemmenden Rückkoppelung, defizitäre Auswirkung auf die Gesundheit. Anhaltend hohe Cortisolwerte führen etwa zu Schlaflosigkeit, zu verschlechtertem Gedächtnis und beeinträchtigter Konzentration (Anda u. a., 2005). Cortisol hemmt die Reaktionen des Immunsystems. Bei chronischem Stress und erhöhter Ausschüttung von Cortisol kann es daher zu Immunsuppression kommen.

Zahlreiche Studien belegen seit einigen Jahren zudem einen starken Zusammenhang zwischen einer Dysregulation der HPA-Achse und psychischen Krankheiten. Deutlichste Kennzeichen eines Zusammenhangs mit einer veränderten HPA-Achsenaktivität bestehen zwischen stressbezogenen Krankheiten wie beispielsweise der Depression und posttraumatischer Belastungsstörung (de Kloet u. a., 2005; Christine Heim u. a., 2000; Holsboer, 2000; Yehuda, Teicher, Trestman, Levengood, & Siever, 1996).

### 2.2.2.2. *Der circadiane Rhythmus des Cortisol*

Es wird deutlich, dass die geläufige Bezeichnung des Cortisols als Stresshormon seinen vielfältigen Funktionen nicht gerecht zu werden scheint. Mindestens eine weitere Bezeichnung, nämlich die des Aktivierungshormons, ist notwendig um das breite Spektrum seiner Wirkungsweise abzudecken. Cortisol ist nicht nur in Situationen des Stresses im Körper vorhanden, sondern als Aktivierungshormon ist Cortisol dafür verantwortlich, tagesrhythmisch-bestimmte Aktivitäten zu regulieren (Smyth u. a., 1997). Um dies sicherzustellen, zeichnet sich Cortisol durch einen charakteristischen Tagesrhythmus aus, der mit einem hohen Spiegel am Morgen dafür sorgt, dass der Organismus angeregt wird und in den Tag starten kann. Nachdem das Cortisol etwa 30 Minuten nach dem Aufwachen seinen Höchststand erreicht kommt es zu einem vorerst steilen, und nach ein bis zwei Stunden, zu einem kontinuierlichen Abfall des Cortisols, dessen Level gegen Mitternacht nahezu den auf null sinkt um dann in der zweiten Nachthälfte wieder anzusteigen (Buckley & Schatzberg, 2005; Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Smyth u. a., 1997) (Abb. 4).

Es wird deutlich, dass sich nicht nur in Stresssituationen, sondern immer eine bestimmte Menge an Cortisol im Körper befindet, die abhängig vom Tages- oder Nachtzeitpunkt in ihrer Quantität variiert.



Abbildung 4. Typischer Verlauf des circadianen Rhythmus des Cortisols (SwissHealthMed, 2013)

Cortisol, als Stress- und Aktivierungshormon, hat in den letzten Jahrzehnten der Forschung stetig an Bedeutung gewonnen. Der wohl bedeutendste Fortschritt bestand darin, das frei flottierende Cortisol im Speichel messbar zu machen. Mit der Ermöglichung der

Erfassung des Cortisol-Gehalts im Speichel wurde eine einfache, zuverlässige, noninvasive Methode geschaffen, das Hormon und seine Eigenschaften zu erforschen (Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Schwartz, 1998). Insbesondere die Forschung der frühkindlichen Entwicklung und Stressregulation konnte von dieser Methode profitieren, sodass inzwischen auf ein breites Wissen über die Stressreaktivität und –regulation im Kindesalter zurückgegriffen werden kann.

#### **2.2.2.3. Die Entwicklung des circadianen Cortisol-Profiles im frühen Kindesalter**

Kinder werden ohne den, dem Cortisol typischen, circadianen Rhythmus geboren. Dieser entwickelt sich im Laufe des ersten Lebensjahres. Neugeborene zeigen ein Cortisolprofil, das durch zwei Spitzen gekennzeichnet ist, die in einem Abstand von ungefähr 12 Stunden liegen, jedoch unabhängig vom Tagesrhythmus zu sein scheinen (Watamura, Donzella, Kertes, & Gunnar, 2004). Zum genauen Zeitpunkt des Auftretens des circadianen Rhythmus gibt es widersprüchliche Ergebnisse. So zeigt er sich, laut Price et al., bei gesunden Neugeborenen ab dem dritten Lebensmonat (Price, Close, & Fielding, 1983), während andere Studien keinen stabilen Tagesrhythmus bis zur zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres feststellen konnten (Carolina de Weerth, Zijl, & Buitelaar, 2003; Kiess u. a., 1995; Onishi u. a., 1983). Weitere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die typische Tageskurve des Cortisols schon vor dem dritten Monat, sogar ab der zweiten Woche nach der Geburt, zu erkennen ist (Antonini, Jorge, & Moreira, 2000; Santiago, Jorge, & Moreira, 1996). Ein vollkommen ausgereiftes Tagesprofil, das dem eines Erwachsenen gleicht, zeigt sich aber durchschnittlich auch dann noch nicht, wenn Kinder das dritte Lebensjahr vollendet haben (Watamura u. a., 2004). Ein weiterer Unterschied zum Cortisolprofil Erwachsener besteht innerhalb der ersten Lebensjahre in der intrapersonalen Variabilität. Während das Cortisolprofil Erwachsener über verschiedene Tage hinweg durch eine hohe Stabilität gekennzeichnet ist, zeigt sich bei kleinen Kindern eine sehr hohe intrapersonale Variabilität (C. De Weerth & Van Geert, 2002). Auch die interpersonale Variabilität der Tagesprofile scheint im Kindesalter noch größer zu sein, als sie es bei Erwachsenen ist (C. De Weerth & Van Geert, 2002; Knutsson, 1997).

Neben Situationen des Stresses, haben noch andere Faktoren einen nachgewiesenen Einfluss auf das Cortisollevel. Dazu gehören unter anderem Essen, Schlafen und das Geschlecht (Tout, de Haan, Campbell, & Gunnar, 1998; Watamura u. a., 2004). Auch die oben beschriebenen Susceptibility Faktoren, Genetik und Temperament, scheinen einen Einfluss auf die Funktion der HPA-Achse zu haben, der in der Folge dargestellt wird.

### **2.2.3. Gen - Umwelt Interaktion in ihrem Einfluss auf die HPA-Achsenfunktion**

Als weiterer das Cortisollevel bestimmender Faktor, wurden die Genpolymorphismen 5-HTTLPR und DRD4 identifiziert (Alexander u. a., 2009; Way & Taylor, 2010). Sowohl erwachsene Träger (Caspi u. a., 2010; Heinz u. a., 2007; Pezawas u. a., 2005), als auch neugeborene Träger (Mueller u. a., 2011; Mueller, Brocke, Fries, Lesch, & Kirschbaum, 2010) mindestens eines kurzen Allels des serotonergen Gens, reagieren mit einer höheren Cortisolausschüttung auf Stressoren als homozygote Träger des langen Allels. Auch das Basislevel des Cortisols scheint von dem Gen dahingehend beeinflusst zu werden, dass Träger des kurzen Allels erhöhte Cortisollevel am Morgen zeigen (Chen, Joormann, Hallmayer, & Gotlib, 2009; Wankerl u. a., 2010). Jedoch konzentriert sich die Forschung auch hier nicht ausschließlich auf den Haupteffekt der Genetik auf die HPA-Achsenfunktion, sondern betrachtet darüber hinaus die Interaktion mit der Umwelt. So ist auch der moderierende Effekt der Polymorphismen des Zusammenhangs zwischen Umwelt und HPA-Achsenfunktion inzwischen mehrfach untersucht und bestätigt worden. Eine Tierstudie (Barr u. a., 2004) konnte die moderierende Rolle des 5-HTTLPR in einem experimentellen Modell belegen: der Einfluss der Bedingungen unter denen Affen aufwuchsen, auf die Stressreaktivität zu einem späteren Zeitpunkt, wird durch einen dem Menschen ähnlichen Genpolymorphismus moderiert. So reagieren Affen, die nur mit Peers aufwachsen, stärker auf eine Trennungssituation, wenn sie Träger mindestens eines kurzen Allels sind. Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Träger des kurzen Allels Stress gegenüber sensibler sind als jene, die mit dem langen Allel ausgestattet sind. Eine Vermutung, die auch beim Menschen bestätigt werden konnte. So haben stressvolle Lebensereignisse nur dann einen Einfluss auf die Stressreaktivität (Alexander u. a., 2009; Gotlib, Joormann, Minor, & Hallmayer, 2008) und das Cortisol Tagesprofil (Chen u. a., 2009; Wankerl u. a., 2010), wenn das kurze Allel des 5-HTTLPR homozygot vorhanden ist.

Weniger ist über die moderierende Rolle des DRD4 Gens in Zusammenhang mit der HPA-Achsenfunktion bekannt. Dennoch gibt es auch hier erste Belege für eine Moderatorfunktion. So konnten Bakermans-Kranenburg et al. einen moderierenden Effekt im Sinne der DSH des DRD4 auf den Zusammenhang zwischen Bindung und Stressreaktivität aufdecken (Bakermans-Kranenburg, Van IJzendoorn, Mesman, Alink, & Juffer, 2008). Demnach profitieren Kinder mit einem 7r Allel stärker von ihrer durch Intervention verbesserten Bindung zur Mutter. Diese Kinder zeigen nach der Intervention deutlich niedrigere Cortisollevel nach einer Stresssituation. Die Stressreaktion ohne Intervention hingegen scheint bei Trägern des Plastizitätsallels am höchsten zu sein.

Bisher gibt es keine Studien, die die Gen - Umwelt Interaktion bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühchen, aufzudecken versucht, somit stellt diese Arbeit den ersten Versuch dar, unterschiedlich stressvolle Umwelteinflüsse früh- und reifgeborener Kinder in ihrer Interaktion mit der Genetik zu betrachten.

#### **2.2.4. Temperament-Umwelt Interaktion in ihrem Einfluss auf die HPA-Achsenfunktion**

Neben der Genetik kann auch das Temperament bei Erwachsenen (Bolger & Schilling, 1991; Ormel & Wohlfarth, 1991) einen Einfluss auf das Cortisollevel ausüben. Dieser Zusammenhang scheint schon im Kindesalter zu bestehen: Kinder, die erhöhte negative Emotionalität oder internalisierende Verhaltensweisen erkennen lassen, zeigen ein erhöhtes Cortisollevel zu verschiedenen Tageszeitpunkten (Bagner, Sheinkopf, Vohr, & Lester, 2010; M. R. Gunnar, Tout, de Haan, Pierce, & Stanbury, 1997; Tout u. a., 1998). Ein ähnliches Bild zeigt sich für Temperamentsdimensionen wie Schüchternheit und Inhibition, welche ebenfalls im Kindesalter mit höheren Werten im Tagesprofil assoziiert werden konnten (Kagan, Reznick, & Snidman, 1987; Schmidt u. a., 1997). Neben den soeben dargestellten direkten Einflüssen des Temperaments auf das Cortisollevel, scheint es auch eine indirekte, moderierende Rolle zu spielen. So konnten Doane und Mitarbeiter zeigen, dass das Temperament, in Form von Negativer Emotionalität, den Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und Tageslevel des Cortisols derart moderiert, dass depressive Symptome in Zusammenspiel mit negativer Emotionalität einen flacheren Cortisolabfall bedingen (Doane u. a., 2011). Der Einfluss des Temperamentes auf das Cortisollevel wurde bisher zumeist in Situationen sozialer Anforderungen untersucht, so hat es beispielsweise einen Einfluss auf das Cortisollevel in Kinderkrippen oder in der Phase der Einschulung (Dettling, Parker, Lane, Sebanc, & Gunnar, 2000; Dettling, Gunnar, & Donzella, 1999; M. R. Gunnar u. a., 1997). Ob der Einfluss des Temperaments über soziale Situationen hinausgeht und beispielsweise den Einfluss frühen Stresses moderiert, ist bisher nicht bekannt. Also betrachtet diese Arbeit die moderierende Rolle des Temperamentes auf den Einfluss von postnataler Belastung auf die Stressregulation.

### 2.3. Früher Stress und HPA-Achsenfunktion - Early Programming der HPA-Achse

Um in Situationen des Stresses adäquat reagieren zu können und das körpereigene Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, ist die HPA-Achse durch eine hohe Plastizität gekennzeichnet. Diese, für uns überlebenswichtige Formbarkeit, stellt andererseits gleichermaßen eine Quelle der Vulnerabilität dar. So ist das Stresssystem während seiner Entwicklung in den ersten Lebensmonaten stark anfällig für Umwelteinflüsse (M. R. Gunnar & Vazquez, 2001). Diese können zu einer langfristigen Beeinträchtigung der Struktur und der Funktion der dreigliedrigen Achse führen. Die Auswirkungen der frühen Belastung scheint abhängig vom Zeitpunkt des ersten Auftretens, der Dauer und Intensität des Einflusses und vom Geschlecht zu sein (Matthews, 2002).

Erste eindrucksvolle Beweise für diese frühen externen Einwirkungen auf das Stresssystem liefern Experimente mit Tieren. Rattenjunge beispielsweise, die in ihren ersten Lebenstagen besondere Fürsorge genießen, durch vermehrte Pflege und Lecken der Rattenmutter (*licking und grooming*, LG), verhalten sich als erwachsene Ratten weniger ängstlich gegenüber neuen Stimuli, als Ratten deren Mütter weniger *licking* und *grooming* Verhalten zeigten (Caldji u. a., 1998). Das unterschiedliche Verhalten der ausgewachsenen Rattenjungen scheint durch langfristige Veränderungen in Hirnstrukturen vermittelt zu sein. So haben Ratten bei hohem LG weniger CRH Rezeptoren, als Ratten mit niedriger Pflege der Eltern (Caldji u. a., 1998). Als negative Entsprechung der vorteilhaften Folgen mütterlicher Fürsorge, wurden die schädigenden Effekte einer langfristigen Trennung von der Mutter identifiziert (Leonard, 2005). Die Tiermodelle zeigen deutlich: durch die prä- und perinatale Plastizität wird das Hirn langfristig für die Reaktion auf Stressoren und für die Stressregulation programmiert (Caldji, Diorio, & Meaney, 2003; Feng u. a., 2011; Leonard, 2005). Die Vorgänge der frühen und bleibenden Beeinflussung der HPA-Achsenfunktion werden unter dem Begriff *early programming* zusammengefasst (Matthews, 2002). Neben den Belegen für das *early programming* von Tieren, existiert seit den späten Neunziger Jahren eine Reihe an Forschungsergebnissen, die ein solches auch bei Kindern eindrücklich dokumentieren. Die Auswirkungen der schädlichen frühen Einflüsse auf das Stresssystem, zeigen sich sowohl in Veränderungen der unmittelbaren, neuroendokrinen Reaktion auf Stress als auch in der Stressregulation, die sich im Tagesprofil des Cortisols widerspiegelt (M. R. Gunnar & Donzella, 2002).

Die Stressregulation von Kindern etwa, die in den 80er Jahren in rumänischen Kinderheimen hoher sozialer Deprivation ausgesetzt waren, war im Alter von zwei Jahren

durch einen sehr flachen Cortisolabfall im Verlauf des Tages gekennzeichnet (Carlson & Earls, 1997). Neben Kindern, die in ihren ersten Lebensjahren sozialer Deprivation ausgesetzt waren, zeigt sich ein ähnlich beeinträchtigender Effekt bei Kindern, die unter frühem physischem oder sexuellem Missbrauch zu leiden hatten (Anda u. a., 2005; Elzinga, Spinhoven, Berretty, de Jong, & Roelofs, 2010; Christine Heim & Nemeroff, 2001; van der Vegt, van der Ende, Kirschbaum, Verhulst, & Tiemeier, 2009). Zu weiteren identifizierten Faktoren, die die HPA-Achsenaktivität bei Kindern langfristig beeinflussen können, gehören elterliches Verhalten und Sensitivität (Engert, Efanov, Dedovic, Dagher, & Pruessner, 2010; Tarullo & Gunnar, 2006), elterlicher Stress (Saridjan u. a., 2010) und der sozioökonomische Status, sowie Armut (Evans & Kim, 2007; Lupien u. a., 2001).

Während sich Forscher über eine generelle Dysregulation der HPA-Achse als Folge von *early life stress* (ELS) einig sind, gibt es jedoch diverse differierende Ergebnisse über die Richtung der Dysregulation. Im späteren Verlauf kann bei Jugendlichen und Erwachsenen sowohl eine Hyporegulation (Carlson & Earls, 1997), als auch eine Hyperregulation (Bugental, Martorell, & Barraza, 2003) der HPA-Achse auftreten. Art, Dauer und Zeitpunkt des Beginns des ELS scheinen, neben der jeweilig aktuellen psychopathologischen Symptomatik, mögliche Faktoren zu sein, die für die Art der Dysregulation bestimmend sind (Matthews, 2002). Ein zuverlässiger Indikator für die Dysregulation der HPA-Achse scheint jedoch, unabhängig von der Art der Abweichung, ein flacher circadianer Cortisol-Abfall zu sein (Carlson & Earls, 1997; Cicchetti & Rogosch, 2001; Engert u. a., 2010; M. R. Gunnar & Vazquez, 2001; Klimes-Dougan, Hastings, Granger, Usher, & Zahn-Waxler, 2001), der auch in dieser Arbeit als Indikator für defizitäre Stressregulation gilt.

Es wird also deutlich, dass Belastungen im frühen Kindesalter die Entwicklung der Stressregulation nachhaltig beeinflussen. Da vor allem in der perinatalen Phase, das Hirn und seine Strukturen besonders anfällig für Umwelteinflüsse zu sein scheinen (Anda u. a., 2005), kann Frühgeburt und die mit ihr einhergehende, postnatale Belastung als weiterer Risikofaktor für eine Dysregulation der HPA-Achse gelten (Evans & Kim, 2007; Lupien u. a., 2001).

## **2.4. Postnatale Belastung**

### **2.4.1. Frühgeburt**

Weltweit kommen jährlich rund 15 Millionen Kinder als Frühchen zur Welt.

Als frühgeboren gilt ein Kind, laut WHO Definition, wenn es vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche lebend geboren wird. In Österreich waren es im Jahr 2011 allein 6466 Kinder, die als Frühgeborene entbunden wurden, das sind ca. 8,3% der Geburten im Jahr 2011. Die Rate der Frühgeburten (Frühgeburt pro 100 Geburten) ist in den letzten Jahren weltweit stark gestiegen, eine Entwicklung, die sich auch in Österreich als Trend abzeichnet (Statistik Austria, 2013).

Dank bedeutender medizinischer Fortschritte der letzten Jahrzehnte stieg die Überlebensrate der Frühgeborenen deutlich. Eine Entwicklung, die sich auch in Österreich in folgenden Zahlen widerspiegelt: während im Jahr 1985 nicht einmal 30% der Frühgeborenen das erste Lebensjahr überlebten, waren es im Jahr 2011 drei Viertel aller Frühgeborenen. Die Überlebensrate der Frühgeborenen korreliert stark mit dem Gestationsalter der Kinder, aus welchem Grund eine weitere Differenzierung der Frühgeburten in drei Gruppen, laut WHO Definition, vorgenommen wird:

- extremely preterm (<28 weeks)
- very preterm (28 to <32 weeks)
- moderate to late preterm (32 to <37 weeks).

Der medizinische Fortschritt, der zu der Entwicklung einer fallenden Sterberate der Frühgeborenen geführt hat, stellt die Psychologie und ihre Forschung vor neue Herausforderungen. Insbesondere die Entwicklungspsychologie steht vor der Aufgabe mögliche psychische Folgen der postnatalen Belastung der Frühgeburt im Kindes- und Jugendalter gering zu halten, oder gar mit Hilfe von zielgerichteter Intervention völlig zu kompensieren.

### **2.4.2. Postnatale Belastung, medizinisch und psychisch**

Frühgeborene sind im Verlauf ihrer ersten Lebensstunden und -tage einer Vielzahl an Belastungen ausgesetzt (Slattery & Morrison, 2002). Nicht nur schmerzhaftes Behandlungen, wie Blutentnahme oder andere invasive Methoden, stellen für die Frühgeborenen einen Stressor dar. Sondern neben vermeintlich harmlosen Handhabungen wie Windeln oder Füttern, spielen auch Lichtverhältnisse und Geräuschpegel eine Rolle in der Generierung

einer stressvollen Umgebung (Newnham, Inder, & Milgrom, 2009; Peng u. a., 2009; Smith u. a., 2011). Die Quantität des Stresses, dem ein Frühgeborenes ausgesetzt ist, ist durch sehr hohe Intra- und Intervariabilität gekennzeichnet (Smith u. a., 2011). Es zeigt sich, dass trotz der oben genannten Differenzierung der Frühgeborenen an Hand ihres Gestationsalters, diese Untergruppen durch eine hohe Heterogenität gekennzeichnet sind. Neben der hohen Variabilität im kumulativen Stress, unterscheiden sich die Frühgeborenen untereinander beispielsweise zusätzlich in ihrem medizinischen Risikostatus und der Anzahl der Eingriffe, denen sie ausgesetzt sind. Es wundert also nicht, dass auch die Auswirkungen von Frühgeburt, sowohl kurz- als auch langfristig, sehr uneinheitlich sind (Hack, Klein, & Taylor, 1995).

Die Folgen einer Frühgeburt, die sich im Laufe der Entwicklung eines Kindes zeigen, betreffen die unterschiedlichsten Bereiche. So weisen Jugendliche, die als Frühgeborene auf die Welt kamen, im Vergleich zu Reifgeborenen oft ein Wachstumsdefizit auf, das sich auch nicht im ausgewachsenen Zustand auszugleichen scheint (Cooke, 2004; Powls, Botting, Cooke, Pilling, & Marlow, 1996). Schulische Leistungen frühgeborener Kinder bleiben häufig hinter denen ihrer reifgeborener Klassenkameraden zurück (Bhutta, Cleves, Casey, Cradock, & Anand, 2002; Chyi, Lee, Hintz, Gould, & Sutcliffe, 2008). Einige der schulischen Einschränkungen scheinen über defizitäre motorische, neuromotorische Fähigkeiten der Frühgeborenen (Keller, Ayub, Saigal, & Bar-Or, 2008; Powls, Botting, Cooke, & Marlow, 1995), oder neurokognitive Funktionen, wie schlechtere exekutive Funktionen oder Aufmerksamkeit (Aarnoudse-Moens, Smidts, Oosterlaan, Duivenvoorden, & Weisglas-Kuperus, 2009; Botting, Powls, Cooke, & Marlow, 1997), vermittelt zu sein. Auch soziale Fähigkeiten scheinen im Kindes- und Jugendalter weniger ausgeprägt zu sein, als bei gleichaltrigen reifgeborenen Kindern. Ein Defizit, das sich jedoch im Erwachsenenalter auszugleichen scheint (Botting u. a., 1997). Bei all den genannten Defiziten muss jedoch hervorgehoben werden, dass eine positive Entwicklung zu beobachten ist, die zeigt, dass Frühgeborene, die nach 2000 geboren wurden, weniger Defizite ausweisen als Frühchen, die vor 2000 auf die Welt kamen (Baron & Rey-Casserly, 2010). Ein Trend, der auf dem Zusammenspiel des immer breiter werdenden medizinischen und psychologischen Wissens basiert. Vertieftes Wissen über Wirkungsmechanismen der postnatalen Belastung und Förderungsansätze ermöglichen immer gezieltere Intervention. In diesem Zusammenhang ist es interessant einen Blick auf die Entwicklung der Stressregulation unter früher Belastung zu werfen.

### 2.4.3. Early Programming durch Frühgeburt

Die behaviorale Antwort auf Stress oder Schmerz ist bei Frühgeborenen nur gering ausgeprägt, oder sehr schwer zu interpretieren (Peng u. a., 2009). Faktoren, wie die Anzahl vorangegangener schmerzhafter Vorgänge, das Gestationsalter oder Alter scheinen die behaviorale Antwort zu vermitteln und machen eine eindeutige Interpretation unmöglich (Newnham u. a., 2009; Peng u. a., 2009). Dass Frühchen jedoch Schmerz empfinden und Stress wahrnehmen, lässt sich anhand physiologischer Messungen, wie beispielsweise des Herzschlages, eindeutig feststellen. Ein weiteres Indiz für Stresserleben liefert, auch in den ersten Tagen des Lebens schon, der Anstieg des Cortisollevels. Neben dem Beweis für das Stresserleben der Frühgeborenen, liefert das Cortisol jedoch zusätzlich Informationen darüber, dass die postnatalen Belastungen das HPA-Achsensystem negativ beeinflussen. So ist die Cortisol-Reaktivität der Frühchen auf der Intensivstation beispielsweise abhängig von schmerzhaften Eingriffen des Vortages (Holsti, Weinberg, Whitfield, & Grunau, 2007).

Generell zeigen Frühchen auf der Intensivstation eine niedrigere Cortisolreaktivität als reifgeborene Kinder (Grunau u. a., 2005; Osterholm, Hostinar, & Gunnar, 2012). Ein Effekt, der sich zu einem späteren Zeitpunkt umzukehren scheint: Im Alter von acht Monaten beispielsweise ist die Cortisolantwort auf einen Stressor bei Frühchen deutlich höher als bei Reifgeborenen (Grunau u. a., 2005). Es zeigt sich, dass das Ausmaß der postnatalen Belastung hier bestimmend zu sein scheint. Ebenfalls im Alter von acht Monaten zeigen Kinder, die dem größten Schmerz ausgesetzt waren die höchsten Cortisollevel (Grunau, Whitfield, & Weinberg, 2004). Die niedrige Cortisol-Reaktivität auf der Intensivstation spricht für eine Herabregulierung der HPA-Achse so lange der Stressor noch aktiv ist, während die erhöhte Stressreaktion zu einem späteren Zeitpunkt für eine Sensitivierung des Stresssystems spricht.

Parallel zu der Verlagerung der Stressreaktivität zeigt sich im Basislevel des Cortisols ein entsprechendes Bild: während Frühgeborene, unabhängig vom Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt, im Alter von 3 Monaten noch ein niedrigeres Cortisollevel aufweisen, zeigt sich im Alter von 8 und 18 Monaten ein Wechsel: sehr frühe Frühchen zeigen ein höheres Cortisollevel als weniger frühe Frühchen und Reifgeborene (Grunau u. a., 2007). Bis auf folgende Ergebnisse gibt es keine Untersuchungen zum Cortisol-Tagesprofil bei Frühgeborenen. Frühgeborene Jugendliche zwischen 8 und 14 Jahren haben abhängig vom Gestationsalter im Vergleich zu reifgeborenen Gleichaltrigen höhere Morgenwerte, das Tagesprofil jedoch unterscheidet sich nicht von dem der Reifgeborenen (Buske-Kirschbaum u. a., 2007). Es bleibt offen, ob sich das Cortisol-Tagesprofil langfristig von dem der

Reifgeborenen unterscheidet, und wie sich unterschiedlich starke postnatale Belastung auf die Stressregulation auswirkt.

Diese Arbeit widmet sich eben darum der Frage, wie sich unterschiedlich starke postnatale Belastung auf die Stressregulation im zweiten Lebensjahr auswirkt.

Der moderierende Einfluss von Plastizitätsgenen und Temperament auf den Zusammenhang zwischen postnataler Belastung und der Stressregulation zu einem späteren Zeitpunkt, ist bislang nicht untersucht worden und ist ebenfalls Teil der Arbeit.

## 2.5. Zusammenfassung

Die Entwicklung der Stressregulation, die über die HPA-Achse vermittelt wird, findet bereits im sehr frühen Kindesalter statt (Price u. a., 1983). Es ist daher wenig erstaunlich, dass frühe Belastungen und Stress einen Einfluss auf die sich in der Entwicklung befindende Stressregulation haben können (M. R. Gunnar & Vazquez, 2001). Frühgeburt, deren Rate in den letzten Jahren weltweit stark gestiegen ist, stellt eine solche Art der Belastung für die Neugeborenen dar. Trotz großer medizinischer Fortschritte und höchsten Vorsichtsmaßnahmen auf der neonatologischen Intensivstation, trägt eine Vielzahl an Faktoren dazu bei, dass die ersten Lebenstage und –monate eines Frühchens im Vergleich zu Reifgeborenen durch anhaltenden Stress gekennzeichnet sind (Newnham u. a., 2009). In Folge von Frühgeburt zeigt sich eine, bis ins Jugendalter erhalten bleibende, maladaptive HPA-Achsenfunktion, die bisher meist an veränderter Stressreaktivität gezeigt werden konnte (Grunau u. a., 2005, 2004). Diese Arbeit widmet sich nun der Frage, wie sich unterschiedlich starke postnatale Belastung auf die Stressregulation im zweiten Lebensjahr auswirkt.

Welchen Einfluss Umweltfaktoren, wie in diesem Fall postnatale Belastung, auf die Entwicklung des Menschen haben, wird, laut Belsky und Pluess, durch genetische und temperamentsbezogene Faktoren moderiert (Jay Belsky u. a., 2007). Diese Faktoren, sogenannte Susceptibility Faktoren, machen einen Menschen sensibler in der Reaktion auf die ihn umgebende Umwelt. Der DSH von Belsky und Pluess folgend, profitieren diese sensiblen Menschen mehr von förderlicher Umwelt, während sie gleichzeitig, stärker als andere Menschen, unter schlechten Bedingungen leiden. Diese Arbeit stellt sich nun die Frage, ob es Faktoren gibt, die den Einfluss von postnataler Belastung im Sinne der DSH moderieren. In den Fokus rücken hier drei Faktoren: die Polymorphismen des 5-HTTLPR Gens und des DRD4 Gens und das schwierige Temperament.

Der moderierende Effekt der Polymorphismen und des schwierigen Temperamentes ist inzwischen mehrfach untersucht und bestätigt worden (Bradley & Corwyn, 2008; Hankin u. a., 2011; Kochanska u. a., 2011; Michael Pluess & Belsky, 2010). Nun wird diese Moderation in Bezug auf den Einfluss postnataler Belastung auf Stressregulation untersucht. Konkret stellt sich die Frage, ob diese drei Susceptibility Faktoren das Risiko moderieren, in Folge von Frühgeburt und postnataler Belastung eine maladaptive Stressregulation zu entwickeln.

## **2.6. Fragestellung und Hypothesen**

Im folgenden Kapitel werden die Hypothesenkomplexe der Arbeit vorgestellt. Untersucht wird der Zusammenhang zwischen Temperament und Genetik und ob sich deren Ausprägung moderierend auf den Zusammenhang zwischen postnataler Belastung und der Stressregulation im 2. Lebensjahr auswirkt.

### **Forschungsfrage 1: Wie gestaltet sich der Zusammenhang zwischen Genetik und Temperament bei früh- und reifgeborenen Kindern?**

Temperamentforscher sind sich darüber einig, dass das kindliche Temperament eine biologische Basis hat (Goldsmith u. a., 1987). Genetik und Temperament stellen die meist untersuchten Susceptibility Faktoren dar. Zum konkreten Zusammenhang zwischen den, in dieser Arbeit betrachteten, Polymorphismen 5-HTTLPR und DRD4 und schwierigem Temperament liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, ebendieser steht im Mittelpunkt des folgenden Hypothesenkomplexes.

H<sub>1</sub> 1.1 Es besteht ein Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und dem Temperament in der Gesamtstichprobe

H<sub>1</sub> 1.2 Es besteht ein Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und dem Temperament in der Stichprobe der Frühgeborenen

H<sub>1</sub> 1.3 Es besteht ein Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und dem Temperament in der Stichprobe der Reifgeborenen

### **Forschungsfrage 2: Wie lässt sich die Stressregulation der Früh und Reifgeborenen im 2. Lebensjahr durch Genetik und Temperament erklären?**

Früher Stress kann einen schädigenden Einfluss auf die Funktion der sich noch entwickelnden HPA-Achse haben. Früh- und Reifgeborene unterscheiden sich auch noch einige Jahre nach der Geburt daher meist in der Funktion der HPA-Achse. Wie sensibel Kinder auf ihre Umwelt reagieren, wird laut der DSH unter anderem durch Genetik und Temperament moderiert. Der folgende Hypothesenkomplex widmet sich der Frage, ob der Zusammenhang zwischen Früh- und Reifgeburt und Stressregulation im 2. Lebensjahr in Abhängigkeit von Temperament und Genetik variiert.

### **Moderieren Genetik und Temperament die Vorhersagekraft des Reifestatus bei der Geburt für die Stressregulation im 2. Lebensjahr?**

Vermutet wird, dass der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation im zweiten Lebensjahr in Abhängigkeit von der Ausprägung von Temperament und Genetik unterschiedlich groß ist. Da sowohl der förderliche Einfluss von guten Umweltbedingungen, als auch der schädigende von schlechten Umweltbedingungen, durch die Anzahl der Plastizitätsallele und das Temperament verstärkt werden kann, wird hier keine Richtung eines Effektes postuliert.

H<sub>1</sub> 2.1. Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele, desto eher lässt sich die Stressregulation durch den Gestationsstatus vorhersagen

H<sub>1</sub> 2.2. Je schwieriger das Temperament, desto eher lässt sich die Stressregulation durch den Gestationsstatus vorhersagen

### **Moderieren Genetik und Temperament die Vorhersagekraft der Schwangerschaftsdauer für die Stressregulation im 2. Lebensjahr?**

H<sub>1</sub> 3.1. Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele, desto eher lässt sich die Stressregulation durch das Gestationsalter vorhersagen

H<sub>1</sub> 3.2. Je schwieriger das Temperament, desto eher lässt sich die Stressregulation durch das Gestationsalter vorhersagen

### **Forschungsfrage 3: Wie lässt sich die Stressregulation der Frühgeborenen durch das Zusammenwirken von postnataler Belastung, Genetik und Temperament erklären?**

Neben der Unterscheidung zwischen Früh- und Reifgeburt wird das Ausmaß der postnatalen Belastung der Frühgeborenen in seinem Einfluss auf die HPA-Achsenfunktion betrachtet. Schmerzhaftes Behandlungen und stressvolle Erlebnisse haben bei Frühgeborenen einen Einfluss auf die Stressreaktivität in den ersten Lebensmonaten. Unklar ist wie die Stressregulation auch noch im 2. Lebensjahr durch die frühe postnatale Belastung vorhergesagt werden kann. Welche Rolle in diesem Zusammenhang, die in dieser Arbeit betrachteten Susceptibility Faktoren haben, behandelt der folgende Hypothesenkomplex.

**Moderieren Genetik und Temperament die Vorhersagekraft der postnatalen Belastung für die Stressregulation im 2. Lebensjahr?**

- H<sub>1</sub>4.1. Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR bei Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation
- H<sub>1</sub>4.2. Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des DRD4 bei Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation
- H<sub>1</sub>4.3 Je schwieriger das Temperament der Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation

### **3. Untersuchungsdesign und Methodik**

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen zweier Studien des Arbeitsbereichs Entwicklungspsychologie der psychologischen Fakultät der Universität Wien erhoben. Die Stichprobe der Frühgeborenen wurde mittels der *Kindlichen Belastungsstudie* erhoben, die der reifgeborenen Kinder wurde im Zuge des *Parenting-und-Co-Parenting-Projekts* untersucht.

#### **3.1. Das Untersuchungsdesign**

##### **3.1.1. Kindliche Belastungsstudie**

Die Kindliche Belastungsstudie - kurz KiBela - war eine Pilot-Studie, die die Absicht verfolgte die Stressverarbeitungsprozesse früh- und reifgeborener Kinder im Alter zwischen 12 und 32 Monaten zu untersuchen. Das Projekt wurde 2011 am Institut für Entwicklungspsychologie und psychologische Diagnostik in Zusammenarbeit mit der Neonatologischen Abteilung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien, unter der Projektleitung von Univ. Prof. DDr. Lieselotte Ahnert, Dr. Renate Fuiko und Dipl.-Psych. Dr. Gregor Kappler begonnen. Im Rahmen dieses Forschungsprojektes sollte die frühgeburtliche Belastung im Zusammenspiel mit genetischer Ausstattung und nachfolgenden Umweltfaktoren, wie der Betreuungsqualität, untersucht werden, um differierende Stressregulationsprozesse im frühen Kindesalter erklären zu können. Langfristige Ziele der Studie liegen in einer verbesserten Beratung des elterlichen Betreuungsverhaltens.

##### **3.1.2. TAPRO**

Die Daten der reifgeborenen Kinder entstammen dem Parenting-und-Co-Parenting-Projekt - kurz TAPRO -, welches zwischen 2010 und 2012 am Institut für Entwicklungspsychologie und psychologische Diagnostik unter der Projektleitung von Univ. Prof. DDr. Lieselotte Ahnert durchgeführt wurde. Im Fokus dieser Studie stand die Beantwortung der Frage, wie sich unterschiedliche Betreuungsbedingungen auf die kindliche Entwicklung auswirken. Dazu wurden Kinder zwischen 12 und 36 Monaten untersucht, die ausschließlich zu Hause betreut wurden oder zusätzlich zur häuslichen Betreuung eine Tagesmutter besuchten.

##### **3.1.3. Durchführung**

Für die Kindliche Belastungsstudie (KiBela) kamen Familien in Frage, deren Kinder in den Jahren 2008 – 2011 am Allgemeinen Krankenhaus Wien (AKH) zwischen der 23. und 32.

Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen sind. Ausgeschlossen wurden Kinder nicht-deutschsprachiger Eltern, Mehrlinge und Kinder, die nach dem Reifungsalter korrigiert aus der Entwicklungsnorm herausfallen. Die Neonatologie des AKH zeichnet sich durch eine sorgfältige Nachsorge bis ins sechste Lebensjahr der frühgeborenen Kinder aus. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurden die Eltern, meist persönlich, von einer Mitarbeiterin des Arbeitsfeldes über die Studie informiert, und erhielten zusätzlich schriftliche Informationen. Der Großteil der angesprochenen Eltern war von Beginn an zur Zusammenarbeit bereit.

Die Untersuchung umfasste insgesamt vier Termine, die sich aus drei Hausbesuchen durch eingeschulte Diplomandinnen und einem Termin an der Universität Wien zusammensetzten. Die zur Untersuchung angewandten Verfahren erstreckten sich über Fragebögen, Videoanalysen und Beobachtungsverfahren. Zusätzlich wurde die Genetik des Kindes und der Eltern anhand eines Wangenabstrichs erhoben und ein Cortisol-Tagesprofil des Kindes erstellt, indem an einem Tag vier konsekutive Speichelproben entnommen wurden.

Für die Stichprobe der Reifgeborenen wurden Kinder der TAPRO Studie unabhängig von der Betreuungsart ausgewählt. Die Untersuchungsmethoden im Rahmen der TAPRO, die als Vorläuferstudie für die Kindliche Belastungsstudie gelten kann, gleichen im Wesentlichen denen der KiBela Studie.

### **3.2. Stichprobe**

Die ursprüngliche Stichprobe umfasste 102 Kinder, die sich zu gleichen Teilen aus früh- und reifgeborenen Kindern zusammensetzte. Nach erster Sichtung der Daten fielen 31 Kinder aus der Stichprobe heraus, für die jeweils weniger als drei Cortisolwerte für die Berechnung des Cortisol Tagesprofils zur Verfügung standen.

Die 42 Buben und 29 Mädchen, der sich ergebenden Stichprobe, waren zum Zeitpunkt des Studieneintritts zwischen 12 und 31 Monaten alt ( $M = 18,06$ ,  $SD = 5,38$ ) und wurden zwischen der 23. und 42 Schwangerschaftswoche geboren. 37 Kinder der Stichprobe kamen als Frühgeborene zur Welt und 34 Kinder stellen die Stichprobe der reifgeborenen Kinder dar. Tabelle 1 gibt einen breiteren Überblick über die Stichprobe und ihre Merkmale.

Tabelle 1

*Stichprobe und ihre Merkmale*

|        | N  | Alter in Monaten | Geschlecht   | Schwangerschaftsdauer<br>Tage/Wochen | Cortisol<br>slope |
|--------|----|------------------|--------------|--------------------------------------|-------------------|
|        |    | 11,97-31,03      | m 42 (59,2%) | 162-294 (23-42 W)                    | -0,27-0,09        |
| Gesamt | 71 | M: 18,06         | w 29 (40,8%) | M: 234,49 (33,27W)                   | M: -0,06          |
|        |    | 12,57-31,03      | m 22 (59,5%) | 162-230 (23-32 W)                    | -0,11-0,09        |
| KiBeLa | 37 | M: 17,90         | w 15 (40,5%) | M: 192,86 (27,11W)                   | M: -0,05          |
|        |    | 11,97-29,87      | m 20 (58,8%) | 266-294 (38-42 W)                    | -0,27-0,09        |
| Tapro  | 34 | M: 18,25         | w 14 (41,2%) | M: 279,79 (39,97W)                   | M: -0,07          |

Da für die Genetik und das Temperament teilweise unvollständige Daten vorliegen, variiert die Stichprobengröße je nach Fragestellung. Die Anzahl der Kinder, die für die Beantwortung der Fragestellungen herangezogen wurde, wird bei den jeweiligen Berechnungen angegeben.

### 3.3. Methodik

Die große Bandbreite an Erhebungsmethoden die im Rahmen der Studie zum Einsatz kam, wird in der Folge auf jene Methoden beschränkt, deren Ergebnisse für die Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Arbeit relevant sind.

#### 3.3.1. Erhebung des Temperaments

##### 3.3.1.1. TTS

Zur Untersuchung des Temperaments der Kinder wurde den Eltern die *Toddler Temperament Scale* (TTS) vorgelegt. Dieser Elternfragebogen zur Einschätzung des Temperaments von Kleinkindern im Alter von 1 bis 3 Jahren, wurde von Fullard, McDevitt und Carey im Jahre 1984 entwickelt (Fullard, McDevitt, & Carey, 1984). Er basiert in seiner Theorie auf den neun Temperamentsdimensionen von Thomas und Chess (Thomas and Chess, 1980), welche sich im TTS zu folgende neun Kategorien formen: *Aktivität, Rhythmisität, Zugänglichkeit, Anpassungsfähigkeit, Intensität, Stimmung, Beharrlichkeit, Ablenkbarkeit und Empfindlichkeit*. Um zu einer Einschätzung des Kindes bezüglich dieser Skalen zu gelangen, wird der Mittelwert bestimmter Items, gebildet. Die insgesamt 97 Items sind von den Eltern auf einer sechs-stufigen Skala (1 = trifft fast nie zu, 6 = trifft fast immer zu) zu bewerten.

Zur besseren Verständlichkeit werden im Folgenden die Kategorien kurz dargestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2

*Skalen der Toddler Temperament Scale*

| Skala           | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aktivität       | Grad der Bewegungsaktivität und motorischen Unruhe des Kindes. Hohe Werte sprechen für ein unruhiges Kind.                                                                                                                              |
| Rhythmizität    | Regelmäßigkeit der vegetativen Abläufe des Kindes, wie beispielsweise Schlaf und Hunger. Hohe Werte auf dieser Skala sprechen für einen unregelmäßigen Tagesrhythmus des Kindes.                                                        |
| Annäherung      | Diese Skala beschreibt wie einfach oder schwierig es einem Kind fällt, sich auf neue Situationen einzulassen oder sich fremden Menschen und Umgebungen zu nähern. Hohe Werte in dieser Kategorie sprechen für ein zurückhaltendes Kind. |
| Anpassung       | Ausmaß dessen, wie das Kind dazu befähigt ist, sich neuen Situationen oder Menschen anzupassen. Je höher der Wert, mit desto mehr Protest kann in einer solchen Situation gerechnet werden.                                             |
| Intensität      | Reaktionsstärke des Kindes. Ein hoher Wert steht hier für ein Kind mit übermäßig temperamentvollen Reaktionen, in freudigen wie in ärgerlichen Situationen.                                                                             |
| Stimmung        | Emotionale Verfassung des Kindes. Je höher der Wert, desto weinerlicher und launenhafter ist das Kind.                                                                                                                                  |
| Ausdauer        | Fähigkeit des Kindes, sich einer Beschäftigung ausdauernd zu widmen. Je höher der Wert desto weniger ist das Kind dazu in der Lage, sich mit einer Sache über einen längeren Zeitraum zu beschäftigen.                                  |
| Aufmerksamkeit  | Konzentrationsfähigkeit des Kindes. Je höher der Wert desto leichter lässt sich das Kind von Dingen ablenken.                                                                                                                           |
| Empfindlichkeit | Je höher der Wert desto empfindlicher reagiert das Kind auf verschiedene Sinneseindrücke                                                                                                                                                |

*Anmerkung: nach von Aster (2007)*

### **3.3.1.2. EBI**

Als zusätzlicher Anhaltspunkt für das Temperament des Kindes wurde ein weiterer Elternfragebogen, das Eltern-Belastungs-Inventar (EBI), herangezogen. Das EBI gründet sich auf dem Parenting Stress Modell von Abidin, der von zwei Hauptquellen elterlicher Belastung ausgeht. Zum einen der Eigenschaften und Verhaltensweisen des Kindes und zum anderen Einschränkungen elterlicher Funktionen. Dementsprechend besteht das EBI aus fünf Subskalen, die Belastungen im Kindbereich betreffen, und sieben Subskalen, die Beeinträchtigungen in elterlichen Funktionsbereichen erfassen. Somit dient das EBI der Erstellung eines Belastungsprofils von Eltern, das es ermöglicht zu sehen, in welchen Bereichen Eltern in besonderer Weise belastet sind und dementsprechend Unterstützung benötigen.

Da für diese Arbeit allein die Belastung im Kindbereich von Bedeutung ist, wird ausschließlich diese genauer beschrieben.

Der Kindbereich des EBI enthält fünf Subskalen, die Belastungsaspekte erfassen, die sich aus bestimmten Charakteristika oder Verhaltensweisen des Kindes ergeben. Drei dieser fünf Subskalen sind für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse und sollen daher mit einer kurzen Erläuterung vorgestellt werden.

Die Skala *Hyperaktivität / Ablenkbarkeit* beschreibt hyperaktives Verhalten sowie Aufmerksamkeitsprobleme des Kindes. *Stimmung* spiegelt eine andauernde Beeinträchtigung des emotionalen Befindens des Kindes wieder. Die Skala *Anpassungsfähigkeit* erfasst mangelnde Fähigkeiten des Kindes, sich an Veränderungen der physischen und sozialen Umwelt anzupassen (Tröster, 2010).

### **3.3.2. Erhebung der Genetik**

#### **3.3.2.1. DNA Analyse von 5-HTTLPR und DRD4**

Die, für die DNA Analyse notwendigen Wangenabstriche der Kinder, wurden im Rahmen des Termins an der Universität Wien durch eine Projektmitarbeiterin durchgeführt. Dazu wurde das Wattestäbchen an der Innenseite der Wange an der Mundschleimhaut entlang gerieben. Die Proben wurden bis zur Analyse, die maximal ein Jahr nach der Entnahme erfolgte, bei – 20° Grad eingelagert, um dann gesammelt zur Analyse übermittelt zu werden. Diese erfolgte am Institut für Medizinische Genetik der Medizinischen Universität Wien, unter der Aufsicht von Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Jürgen Neesen.

### 3.3.2.2. DNA Extraktion, PCR und Gelelektrophorese

Mit Hilfe des *BuccalAmp™ DNA Extraction Kit* wurde die DNA aus den Proben extrahiert und für die Polymerase-Chain-Reaction (PCR) vorbereitet. Zur Amplifikation der DNA wurde die Taq-Polymerase *TaKaRa LA Taq* verwendet.

Das 5-HTTLPR wurde mit Hilfe einer Nested PCR untersucht. Dafür wurde in einem ersten Durchgang mit Hilfe der Primer CCTGGCGTTGCCGCTCTGAATGCC (Forward) und GATTCTGGTGCCACCTAGACG (Revers) eine PCR mit wenigen Zyklen durchgeführt. Die amplifizierte Proben wurden dann im Rahmen der Nested PCR einer weiteren, längeren PCR mit mehr Zyklen unterzogen, bei der folgende Primer zum Einsatz kamen: Forward Primer GCCAGCACCTAACCCCTAATG und Revers Primer CCAGGGCGGGGACCG-CAAGGTGGGC. Die zweite sogenannte Nested PCR erfolgt durch Primer, die sehr spezifisch innerhalb des Bereiches binden, der durch den ersten PCR Durchgang amplifiziert wurde.

Für die PCR des DRD4 wurden der Forward Primer CTACAACCGG-CAGGGTGGGAG und der Revers Primer GACAGGAACCCACCGACCAC eingesetzt. Da sich nach der ersten Analyse herausstellte, dass für das DRD4 eine Reihe an Proben keine Ergebnisse lieferte, wurde für diese Proben auch hier eine Nested PCR durchgeführt. Der erste Durchgang der PCR entsprach der oben genannten Vorgehensweise für die Amplifikation des DRD4, für die Nested PCR wurden der Forward Primer CTACAACCGGCAGGGTGGGAG und der Revers Primer GGACCCTCATGGCCTTGCGCTCCCGG verwendet.

Um die Länge der Allele anhand der Anzahl der Basenpaare (bp), zu bestimmen wurde in einem nächsten Schritt eine Gelelektrophorese durchgeführt. Für diese wurden die Produkte der PCR auf ein zweiprozentiges Agarose-Gel aufgetragen. Um die Länge der Allele zu bestimmen liefen die Proben 20 Minuten bei einer Spannung von 135 Volt durch das Gel.

Anhand des verwendeten Standards von 100bp konnte für beide Gene eine Dichotomisierung der Allellänge in lang (l) und kurz (s) vorgenommen werden (Bakermans-Kranenburg & van Ijzendoorn, 2011; Klaus-Peter Lesch u. a., 1996). Als lang wurde 5-HTTLPR bei einer Länge von 529bp kodiert, das kurze Allel liegt bei 486 bp. Analog dazu, wurde das Allel des DRD4 als lang bezeichnet, wenn es 7 oder mehr repeats aufwies und als kurz klassifiziert, wenn weniger als 7 repeats vorhanden waren. Der Cut-Off Wert des 7repeat liegt bei 619bp (Anchordoquy, McGeary, Liu, Krauter, & Smolen, 2003).

### **3.3.3. Erhebung der Stressregulation**

#### **3.3.3.1. Cortisol**

Zur Bestimmung des kindlichen Cortisolprofils, wurden jedem Kind an einem Tag vier Speichelproben entnommen. Die Entnahmen wurden von den Eltern durchgeführt und fanden innerhalb vier vorgegebener Zeiträume statt. Vor der Entnahme der Proben wurden die Eltern instruiert, dass das Kind eine halbe Stunde vor der Speichelentnahme nichts gegessen haben sollte und keinen Saft oder sonstige süße Getränke konsumiert haben sollte. Darüber hinaus wurden die Eltern angewiesen, die Proben nicht im Schlaf zu entnehmen.

Die Proben wurden mit Hilfe von saugfähigem Trägermaterial erhoben, welches in luftdicht verschlossenen Röhrchen von den Eltern im Tiefkühlfach aufbewahrt wurde. Nach Beendigung der Erhebungstermine des jeweiligen Kindes wurden die Proben dann bei  $-20^{\circ}$  Celsius eingelagert, bis sie zur Analyse versandt wurden. Diese erfolgte im medizintechnischen Labor der technischen Universität Dresden unter der Aufsicht von Prof. Dr. Clemens Kirschbaum. Nach der Zentrifugierung der Proben mit 3000 U/min wurde das Cortisollevel unter Verwendung des Radioimmunoassay-Kits bestimmt. Die inter- und intra-Variabilität des Assays bewegte sich zwischen 3,74% und 8,51%.

#### **3.3.3.2. Statistische Berechnung mit Cortisol**

Als entscheidende Variable für diese Arbeit gilt der slope, der als die Steigung des zirkadianen Cortisolverlaufs gesehen werden kann.

Um den slope zu bestimmen, war vorerst eine Logarithmierung der Cortisolwerte erforderlich, da diese meist schiefverteilt vorliegen (Smyth u. a., 1997; Watamura, Seban, & Gunnar, 2002).

Zur Berechnung des slopes wurden die vorliegende Tageswerte, im Idealfall vier an der Zahl,  $\log_{10}$  transformiert und eine Regression über die logarithmierten Werte und Tageszeitpunkte gerechnet. Dabei wurde der intercept mit der y-Achse auf 00:00 Uhr festgelegt. Die Steigung der Regressionsgeraden dieser Rechnung kann als Cortisolslope angenommen werden und nimmt die Werte  $\log(\text{nmol/l})$  pro Stunde an. Falls bei einem Kind Cortisolwerte von zwei Tagen vorlagen, wurden die Werte zur Berechnung eines einzelnen Slopes zusammengeführt.

Abbildung 5 zeigt die Cortisolmittelwerte zu den vier verschiedenen Zeiträumen der Cortisolentnahme der früh- und reifgeborenen Kinder. Der Cortisolabfall im Tagesverlauf wird hier noch einmal deutlich.

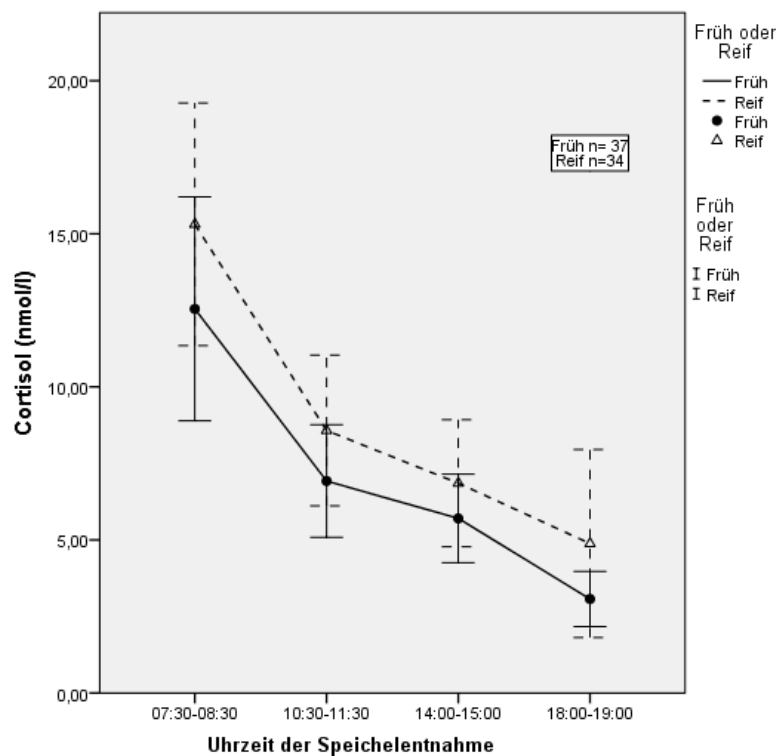


Abbildung 5. Mittelwerte des Cortisollevels der Früh- und Reifgeborenen zu vier Tageszeitpunkten (Balken zeigen 95% Konfidenzintervall). Der durchschnittliche slope des Cortisols der Frühgeborenen lag bei  $-0,05 \log(\text{nmol/l})/\text{h}$ , der Reifgeborenen bei  $-0,07 \log(\text{nmol/l})/\text{h}$ .

### 3.3.4. Erhebung der Postnatalen Belastung

#### 3.3.4.1. Neonatal Infant Stressor Scale

Um die postnatale Belastung der Frühgeborenen differenzierter zu erheben, als es mittels Gestationsalter oder klinischem Risikostatus möglich ist, wurde eine adaptierte Version der Neonatal Infant Stressor Scale (NISS) (Newnham u. a., 2009) eingesetzt. Der Unterschied dieser Studie zu Newnham et al. besteht darin, dass nicht die Krankenschwestern die Ereignisse im NISS dokumentierten, sondern die Daten der Kinder retrospektiv analysiert wurden. Die Daten umfassen sämtliche im AKH durchgeführte Prozeduren, vom Zeitpunkt der Geburt bis hin zur Entlassung des Frühgeborenen. Für Kinder, die erst nach ihrer Geburt ins AKH verlegt wurden, oder die vor der Entlassung nach Hause in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, liegen unvollständige Datensätze vor, die aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Das Ziel der NISS ist es, den kumulativen Stress während der stationären Zeit zu beziffern. Um eine verlässliche Quantifizierung des Stresses zu ermöglichen, ließen Newnham, Inder und Milgrom eine Liste von stationären Ereignissen von Krankenschwestern

(n=130) und Ärzten (n=17) auf einer Skala von 1, als nicht stressvoll, bis 5, als extrem stressvoll, beurteilen. Die letztgültige Skala setzt sich aus 44 Ereignissen und Stressoren, die von Füttern bis hin zu Intubation reichen, zusammen. Die Items lassen sich folgenden acht Kategorien zuordnen: Nursing, Katheter, Beatmung, Ernährung, Medizinische Eingriffe, Operation, Radiologie und Sonstiges. Die einzelnen Ereignisse und ihre Wertigkeit in der Zusammensetzung des Scores sind im Anhang aufgelistet.

#### **3.3.4.2. CRIB II**

Einen weiteren Wert um die postnatale Belastung zu beschreiben liefert der Clinical Risk Index for Babies II (CRIB II) (Parry, 2003). Der CRIB II ist ein medizinischer Risikoindex der weltweit in der Intensivbetreuung von Neugeborenen zum Einsatz kommt. Dieser Risikoindex geht über die bloße Betrachtung des Gestationsalters und Geburtsgewicht hinaus und liefert daher eine zuverlässigere Einschätzung des Risikostatus des Neugeborenen. Folgende Werte werden für die Berechnung eines Risikostatus herangezogen: Gestationsalter, Geburtsgewicht, der schlechteste base excess Wert, Geschlecht und die Körpertemperatur. Auf letztere wurde bei den Berechnungen des CRIB II in dieser Stichprobe verzichtet. Um den CRIB II zu berechnen, werden der Ausprägung entsprechend den einzelnen Prädiktoren festgelegte Werte zugewiesen, die dann additiv den Endscores bilden.

Der CRIB II wurde an 3027 Kindern, die mit einem Gestationsalter von 32 Wochen oder jünger geboren wurden geeicht und gilt als guter Prädiktor für die Sterblichkeit des Neugeborenen innerhalb der ersten Tage.

### **3.3.5. Zusammensetzung der Variablen**

#### **3.3.5.1. Temperament**

##### **3.3.5.1.1. TTS**

Um zu einer Einordnung des Temperaments in einfach und schwierig zu gelangen, wurde, einem neueren Ansatz der Temperamentstypisierung folgend, einfaches und schwieriges Temperament als zwei Enden eines Kontinuums betrachtet, das sich aus den Skalen Zugänglichkeit, Anpassungsfähigkeit und Stimmung formt (Thomas u. a., 1982). Dafür wurde eine explorative, unrotierte Faktorenanalyse über ebendiese drei Skalen gerechnet. Diese war mit einem Kaiser-Meyer-Olkin Wert von 0.63 und einem signifikanten Bartlett Test zulässig, die Ladungen finden sich in Tabelle 3.

Für die weiteren Berechnungen wurde jedem der Kinder mittels Regressionsanalyse ein Wert für den Faktor zugewiesen.

Tabelle 3

*Hauptkomponentenanalyse der TTS Items Zugänglichkeit, Anpassungsfähigkeit und Stimmung*  
*Komponentenmatrix*

|                           | Komponente |
|---------------------------|------------|
|                           | 1          |
| Zugänglichkeit (TTS)      | ,809       |
| Anpassungsfähigkeit (TTS) | ,831       |
| Stimmung (TTS)            | ,689       |

*Anmerkung:* Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse

#### 3.3.5.1.2. EBI

Von Thomas und Chess Ansatz geleitet, der beschreibt, dass ein schwieriges Kind meist negativ emotional ist, ihm ein hohes Aktivitätsniveau besitzt und sich nur schwer auf neue Situationen und Personen einlassen kann, wurde um das schwierige Temperament zu operationalisieren eine Variable gebildet, die sich aus den Skalen *Stimmung*, *Hyperaktivität* und *Anpassungsfähigkeit* zusammensetzt.

Für die Bestimmung der neuen Variable wurde zuerst eine explorative, unrotierte Faktorenanalyse über ebendiese drei Skalen gerechnet. Diese war mit einem Kaiser-Meyer-Olkin Wert von 0.68 und einem signifikanten Bartlett Test zulässig, die Ladungen finden sich in Tabelle 4. Da alle drei Skalen sehr hoch auf eine Komponente laden, wurde in der Folge eine Variable aus den Skalen gebildet. Dafür wurde, um eine spätere Interpretation zu erleichtern, für jedes Kind der Mittelwert der drei Skalen berechnet.

Die Variable wird in der Folge mit Temperament bezeichnet und beschreibt in ihrer Ausprägung die Schwierigkeit des kindlichen Temperaments. Die Werte der Variable können Ausprägungen zwischen 1 und 5 annehmen, wobei hohe Werte für ein schwieriges Temperament und niedrige Werte für ein einfacheres Temperament des Kindes sprechen.

Tabelle 4

*Hauptkomponentenanalyse der EBI Items Stimmung, Anpassungsfähigkeit und Hyperaktivität.  
Komponentenmatrix*

|                                    | Komponente |
|------------------------------------|------------|
|                                    | 1          |
| Stimmung (EBI)                     | ,894       |
| Anpassungsfähigkeit (EBI)          | ,885       |
| Hyperaktivität/Ablenkbarkeit (EBI) | ,789       |

*Anmerkung:* Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse

### 3.3.5.2. Genetik

#### Anzahl der Plastizitätsallele

An Belsky und Pluess (2009) orientiert, wurden die Gene anhand der Anzahl der Plastizitätsallele kodiert. Ein Kind kann so 0 -2 Plastizitätsallele für das jeweilige Gen besitzen. Dabei gelten das s-Allel des 5-HTTLPR und das l-Allel des DRD4 als Plastizitätsallele. Es ergeben sich also für die Berechnungen 2 Variablen: Die Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR und die Anzahl der Plastizitätsallele des DRD4. Hinzu kommt eine weitere Variable, die nach Belsky und Pluess (2011) die Anzahl der Plastizitätsallele beider Gene zusammenfasst. Die Variable wird als Anzahl der Plastizitätsallele bezeichnet und kann Werte zwischen 0 und 4 annehmen.

### 3.3.5.3. Stressregulation

#### Slope

Für den slope ergibt sich eine Variable, die als der Abfall des Cortisol-Tagesprofils verstanden werden kann. Sie ist die Steigung der Regressionsgeraden der logarithmierten Cortisolwerte zu den verschiedenen Tageszeitpunkten und kann Werte zwischen -1 und 1  $\log(\text{nmol/l})/\text{h}$  annehmen. Hohe negative Werte sprechen für einen steilen Abfall, während positive Werte sogar als ein Anstieg der Cortisolwerte vom Morgen bis zum Abend verstanden werden können.

#### **3.3.5.4. *Postnatale Belastung***

Für die Quantifizierung der postnatalen Belastung werden in der vorliegenden Arbeit vier Variablen in Betracht gezogen, die sich sowohl in ihrer Qualität als auch in ihrer Spezifität unterscheiden. Als größte Variable wird der Gestationsstatus herangezogen, anhand dessen die Kinder in Früh- und Reifgeborene dichotomisiert werden. Eine zusätzliche Differenzierung dieser Variable bietet das Gestationsalter, das die Schwangerschaftszeit in Tagen angibt. Neben dem Geburtsstatus und -alter der Kinder wird die Postnatale Belastung mit Hilfe der NISS durch den kumulativen Stress des Krankenhausaufenthaltes operationalisiert. Die NISS liefert vier, für diese Arbeit relevante, Werte. Der aufsummierte Stress mittels der Fläche unter der Kurve für die gesamte Dauer des Krankenhausaufenthaltes (NAUC) und die ersten zwei Wochen des Krankenhausaufenthaltes (NAUC2w) und den Mittelwert des Stresses des gesamten Krankenhausaufenthaltes und der ersten zwei Wochen des Aufenthaltes des jeweiligen Kindes, (NMean und NMean2w). Als letzte Variable wird der CRIB II Wert, als Risikostatus zum Geburtszeitpunkt, in die Arbeit miteinbezogen, dieser kann, im Vergleich zum NISS, der die Belastung des gesamten Krankenhausaufenthaltes misst, als die unmittelbare Belastung nach der Geburt betrachtet werden. Der CRIB II kann Werte zwischen 0 und 27 annehmen, wobei höhere Werte für einen höheren Risikostatus und eine dementsprechende höhere Belastung sprechen.

## 4. Ergebnisdarstellung

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 21.0) mittels verschiedener Verfahren. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgesetzt. Bei Ergebnissen mit einem p-Wert von  $<.01$  wird dies gesondert dargestellt. Die Klassifikation der Effektstärke erfolgte nach Cohen (Cohen, 1992): als kleiner Effekt gelten Werte ab  $r=.10$ , als mittlerer Effekt Werte ab  $r=.30$  und als starker Effekt Werte ab  $r=.50$ .

Zur Beantwortung der Hypothesen 2 bis 4 wird die, durch das Cortisol-Tagesprofil erhobene, Variable Slope als abhängige Variable in einer hierarchischen, multiplen linearen Regression betrachtet. Grundlage für diese Berechnungen war eine Stichprobe von  $N = 65$  ( $N_{\text{Früh}}=35$ ,  $N_{\text{Reif}}=30$ ). Um mittels multipler Regressionsanalyse einen Interaktionseffekt zu berechnen, wurden die einzelnen Prädiktorvariablen zentriert, sowie eine zentrierte Variable der jeweiligen Interaktion erstellt. Sämtliche, hier nicht dargestellten Ergebnis-Tabellen finden sich, durch die entsprechende Hypothese gekennzeichnet im Anhang.

### 4.1. Voranalysen

#### 4.1.1. Voranalysen zur Genetik

Die Plastizitätsallele der untersuchten Gene liegen in folgender Verteilung in den Stichproben vor: Für das 5-HTTLPR sind für alle Kinder der Stichprobe Daten verfügbar. Demnach besitzen 8 (11,3%) der Kinder kein Plastizitätsallel, 20 (28,2%) Kinder sind Träger eines Plastizitätsallels und 43 (60,6%) Kinder sind homozygot für das Plastizitätsallels. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Verteilung der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR. Da nur ein Kind der Stichprobe der Frühgeborenen kein Plastizitätsallel hat, wurde dieses um Verzerrungen zu vermeiden aus den Berechnungen herausgenommen. Für drei Kinder fehlen die Daten des DRD4, die Verteilung der vorliegenden Daten stellt sich folgendermaßen dar: 5 (7,4%) Kinder besitzen kein Plastizitätsallel, 11 (16,2%) Kinder sind Träger eines Plastizitätsallels und 52 (76,5%) sind homozygote Träger des langen Plastizitätsallels. Abbildung 7 bietet einen Überblick über die Häufigkeiten der DRD4 Plastizitätsallele. Bezüglich der Häufigkeiten der Plastizitätsallele unterscheiden sich die Frühgeborenen weder hinsichtlich des 5-HTTLPR Gens ( $Z=-1,65$ ,  $p>0,5$ ) noch hinsichtlich des DRD4 Gens ( $Z=-0,20$ ,  $p>0,5$ ) signifikant von der Stichprobe der Reifgeborenen.

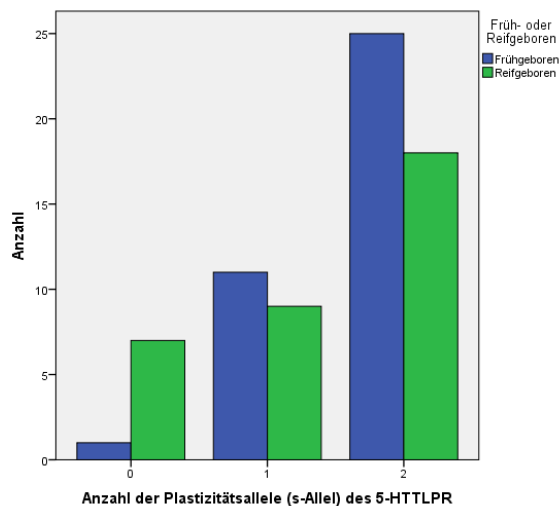


Abbildung 6. Verteilung der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR

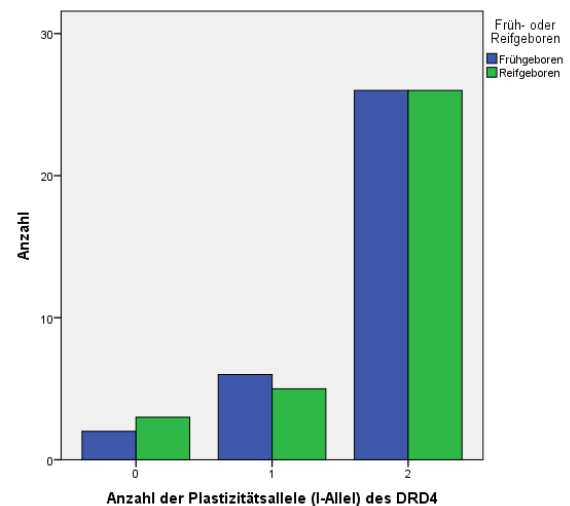


Abbildung 7. Verteilung der Plastizitätsallele des DRD4

Statistische Berechnungen dieser Studie mit den Variablen 5-HTTLPR und DRD4 sollten daher unter der Einschränkung betrachtet werden, dass die Gene stark ungleich verteilt vorliegen. Mögliche Effekte könnten dadurch verschleiert werden.

#### 4.1.2. Voranalysen zum Temperament

Für die Bestimmung des Temperaments waren für insgesamt 60 Kinder Daten verfügbar (KiBeLa=34, Tapro=26). Es liegt sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in den beiden Unterstichproben eine Normalverteilung der Daten vor. Ein T-Test konnte zeigen, dass sich die Frühgeborenen ( $M=2.21$ ,  $SD=0.800$ ) bezüglich des Temperamentes nicht signifikant von der Stichprobe der Reifgeborenen ( $M=2.28$ ,  $SD=0.60$ ) unterscheiden ( $t=-.35$ ,  $p>0.05$ ).

#### 4.1.3. Voranalysen zur Stressregulation

Für alle der 71 Kinder lagen für die Stressregulation Cortisolwerte in Form des Slopes vor. Grundlage für alle Berechnungen in Zusammenhang mit dem Cortisolabfall war jedoch nur eine Stichprobe von  $N=65$ , da Ausreißer, sechs an der Zahl, die über zwei Standardabweichungen abwichen, aus den Berechnungen ausgeschlossen wurden. Zunächst wurde mittels T-Test betrachtet, ob sich die Frühchen in Bezug auf die Stressregulation von den Reifgeborenen unterscheiden. Es konnte gezeigt werden, dass die Frühgeborenen ( $m=-0.05$ ) einen signifikant flacheren Slope als die Reifgeborenen ( $m=-0.07$ ) aufweisen ( $t(69)=2.22$ ,  $p=.03$ ) aufweisen. Da die Entwicklung der Stressregulation altersabhängig und im 2. Lebensjahr noch nicht abgeschlossen ist (Dettling u. a., 1999) und mehrfach Geschlechtsunterschiede festgestellt werden konnten (Tout u. a., 1998), wurden Korrelationen

des Slope mit Geschlecht und Alter untersucht, um mögliche Kovariaten aufzudecken. Da keine signifikanten Zusammenhänge festzustellen waren (Tabelle 5), wurde in der Folge der Berechnungen auf eine Berücksichtigung der Variablen Alter und Geschlecht verzichtet.

Tabelle 5

*Korrelation des Slope mit Alter und Geschlecht*

| <b>Slope</b>      | <b>Frühchen (n=35)</b> | <b>Reifgeborene (n=30)</b> |
|-------------------|------------------------|----------------------------|
| <b>Alter</b>      | r=.07<br>p>.05         | r=.06<br>p>.05             |
| <b>Geschlecht</b> | r=-.16<br>p>.05        | r=.11<br>p>.05             |

#### 4.1.4. Voranalysen zur postnatalen Belastung

Tabelle 6

*Gestationsalter und postnatale Belastung*

|                        | <b>Frühgeborene<br/>(n = 35)</b> | <b>Reifgeborene<br/>(n = 30)</b> | <b>Gesamt<br/>(n=65)</b> |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| <b>SST</b>             | 162 – 230<br>M: 193.40           | 266 - 294<br>M: 279.53           | 162 - 294<br>M: 233.15   |
| <b>NISS, mean</b>      | 5 – 15<br>M: 9.69                |                                  |                          |
| <b>NISS, AUC</b>       | 1046 – 15824<br>M: 7312.53       |                                  |                          |
| <b>NISS, mean 2 W.</b> | 5,56 – 19.43<br>M: 13.6125       |                                  |                          |
| <b>NISS, AUC 2 W.</b>  | 878 – 3284<br>M: 2273.69         |                                  |                          |
| <b>CRIB II</b>         | 2 - 15<br>M: 8.82                |                                  |                          |

#### 4.1.5. Korrelationen der Konstrukte

Wie oben bereits dargestellt, unterscheiden sich Früh- und Reifgeborene signifikant in ihrer Stressregulation. Es bleibt interessant zu sehen, ob dieser Unterschied in der Stressregulation im 2. Lebensjahr mit dem Ausmaß der postnatalen Belastung in Zusammenhang steht. In der Gesamtstichprobe zeigt sich, dass eine kürzere Schwangerschaftsdauer in Tagen mit einem flacher abfallenden slope im 2 Lebensjahr in Zusammenhang steht ( $r = -.252$ ,  $p = .04$ ). Bei Aufteilung der Gesamtstichprobe in Früh- und Reifgeborene kann der Zusammenhang nicht gezeigt werden. Der kumulierte Stress der ersten zwei Wochen und des gesamten Krankenhausaufenthaltes des Kindes steht in keinem direkten Zusammenhang mit der Stressregulation. Lediglich der Zusammenhang des slopes mit dem Mittelwert der täglichen Belastung des gesamten Aufenthaltes zeigt einen Trend dahingehend, dass durchschnittlich hoher Stress (NISS mean score) mit einem flachem Slope in Zusammenhang steht ( $r = .31$ ,  $p = .08$ ). Ein Trend, der in dieselbe Richtung weist, wie der Zusammenhang zwischen Stressregulation und Schwangerschaftsdauer vermuten lässt (Tabelle 7).

Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Genetik beziehungsweise dem Temperament des Kindes und der Stressregulation gefunden werden. Ein Überblick über die Korrelationen findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 7

*Korrelation des Slope mit postnataler Belastung*

| <b>Slope</b>        | <b>Frühchen</b>                | <b>Reifgeborene</b>     | <b>Gesamt</b>               |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <b>SST</b>          | $r = .001^\circ$<br>$p > .05$  | $r = .029$<br>$p > .05$ | $r = -.252^*$<br>$p = .043$ |
| <b>NISS AUC</b>     | $r = -.006^\circ$<br>$p > .05$ |                         |                             |
| <b>NISS Mean</b>    | $r = .310^\circ$<br>$p < .10$  |                         |                             |
| <b>NISS AUC 2W</b>  | $r = -.003^\circ$<br>$p > .05$ |                         |                             |
| <b>NISS Mean 2W</b> | $r = .059^\circ$<br>$p > .05$  |                         |                             |
| <b>CRIB II</b>      | $r = -.016$<br>$p > .05$       |                         |                             |

Anmerkung:  $*$  =  $p < .05$ .  $^\circ$  = Pearson Korrelation

Tabelle 8

*Korrelation des Slope mit Susceptibility Faktoren (Genetik und Temperament)*

| Slope                 | Frühchen                          | Reifgeborene             | Gesamt                   |
|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5-HTTLPR              | $r = -.244$<br>$p > .05 (= .074)$ | $r = -.007$<br>$p > .05$ | $r = -.050$<br>$p > .05$ |
| DRD4                  | $r = .194$<br>$p > .05$           | $r = -.025$<br>$p > .05$ | $r = .078$<br>$p > .05$  |
| Difficult Temperament | $r = -.239$<br>$p > .05$          | $r = -.207$<br>$p > .05$ | $r = -.225$<br>$p > .05$ |

#### 4.2. Forschungsfrage 1: Wie gestaltet sich der Zusammenhang zwischen Genetik und Temperament bei früh- und reifgeborenen Kindern?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde die Variable difficult temperament und die jeweilige Anzahl der Plastizitätsallele der Gene 5-HTTLPR und DRD4 herangezogen.

*(H<sub>1</sub>1.1) Es besteht ein Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und dem Temperament in der Gesamtstichprobe*

Da keine Normalverteilung bei der Genetik vorlag wurde eine Spearman Korrelation mit der Gesamtstichprobe (N=65) gerechnet. Diese ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Genetik und dem Temperament in der Gesamtstichprobe. Die Nullhypothese wird beibehalten, es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Temperament und den Genen 5-HTTLPR ( $r = -.18$ ,  $p > .05$ ) und DRD4 ( $r = -.01$ ,  $p > .05$ ).

*(H<sub>1</sub>1.2) Es besteht ein Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und dem Temperament in der Stichprobe der Frühgeborenen*

Auch in der Stichprobe der Frühgeborenen, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der 5-HTTLPR (N=35,  $r = -.15$ ,  $p > .05$ ) und DRD4 (N=33,  $r = -.03$ ,  $p > .05$ ) Plastizitätsallele und dem Temperament festgestellt werden. Auch hier wird die H<sub>1</sub> verworfen.

*(H<sub>1</sub>1.3) Es besteht ein Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und dem Temperament in der Stichprobe der Reifgeborenen*

Das gleiche Bild, wie bei den vorangegangenen Hypothesen zeigt sich bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Genetik und dem Temperament in der Stichprobe der Reifgeborenen (N=30). Die H<sub>1</sub> wird auch hier verworfen, da kein signifikanter

Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR ( $r = -.14$ ,  $p > .05$ ) und DRD4 ( $r = -.15$ ,  $p > .05$ ) und dem Temperament gefunden werden konnte.

Da weder in der Gesamtstichprobe, noch in den Unterstichproben ein Zusammenhang zwischen Genetik und Temperament festgestellt werden konnte, wird auf die Ermittlung eines Susceptibility Faktors, der den Einfluss der beiden Variablen zusammenfasst, verzichtet. In der Folge dieser Arbeit werden Genetik und Temperament in ihrem Einfluss auf die Stressregulation lediglich getrennt voneinander betrachtet.

#### **4.3. Forschungsfrage 2: Wie lässt sich die Stressregulation der Früh und Reifgeborenen im 2. Lebensjahr durch Genetik und Temperament erklären?**

Zur Beantwortung der zweiten Forschungsfrage wurden hierarchische, multiple lineare Regressionen mit Interaktionen berechnet.

#### **(H 2) Moderieren Genetik und Temperament die Vorhersageraft des Reifestatus bei der Geburt die Stressregulation im 2. Lebensjahr?**

*(H<sub>1</sub> 2.1) Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR und DRD4, desto eher lässt sich die Stressregulation durch den Gestationsstatus vorhersagen*

In den Voranalysen zeigte sich ein Unterschied in der Stressregulation zwischen den Gruppen der Früh- und Reifgeborenen, bezüglich der Genetik konnte lediglich in der Gesamtstichprobe ein Trend hin zu einem direkten Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und der Stressregulation aufgedeckt werden. Mithilfe einer hierarchischen, multiplen Regression mit den Prädiktoren Gestationsstatus, Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR und der Interaktion zwischen Gestationsstatus und 5-HTTLPR, wurden mögliche Interaktionen zur Vorhersage der abhängigen Variable des Slopes untersucht. Der erste Schritt der hierarchischen Regression, der allein den Prädiktor Gestationsstatus untersuchte ( $N=64$ ), ergab, dass dieser ( $\beta = -.292$ ,  $p < 0.5$ ) einen signifikanten Teil der Varianz der Stressregulation erklären kann ( $\text{korr. } R^2 = .071$ ,  $F = 5.78$ ,  $p < .05$ ). Bei Hinzunahme der Prädiktoren 5-HTTLPR, und der Gestationsstatus\*5-HTTLPR-Interaktion zeigte sich, dass das Gesamtmodell signifikant bleibt ( $F = 2.95$ ,  $p < .05$ ) und 8,5% der Varianz erklärt. Jedoch konnte weder der Haupteffekt des 5-HTTLPR ( $\Delta R^2 = .003$ ,  $\Delta F = .22$ ,  $p > .05$ ) noch der Interaktionseffekt der

Prädiktoren ( $\Delta R^2=.04$ ,  $\Delta F=2,7$ ,  $p>0,5$ ) die Vorhersage signifikant verbessern. Allein der Prädiktor Gestationsstatus ist signifikant ( $\beta=-.329$ ,  $p<.05$ ).

Die Berücksichtigung der Anzahl der 5-HTTLPR Plastizitätsallele trägt demnach nicht zur Vorhersage der Stressregulation bei. Es zeichnet sich jedoch ein Trend ab, nach dem Frühgeborene, die nur ein Plastizitätsallel besitzen, eine schlechtere Stressregulation zeigen als Frühgeborene, die homozygot für das Plastizitätsallel sind. Wie in Abbildung 8 deutlich zu sehen ist, ist die Aussagekraft der Ergebnisse durch die geringe Variabilität in der Verteilung der Gene stark eingeschränkt.

Als weiterer Schritt zur Testung der Hypothese wurde eine zweite multiple, hierarchische Regression mit den Prädiktoren Gestationsstatus, Anzahl der DRD4 Plastizitätsallele und Interaktion des Gestationsstatus mit der Anzahl der Plastizitätsallele berechnet. Wiederum ließ der erste Schritt der hierarchischen Regression erkennen ( $N=62$ ), dass der Gestationsstatus ( $\beta=-.335$ ,  $p<.01$ ) einen signifikanten Teil der Varianz der Stressregulation erklären kann (korr.  $R^2=.097$ ,  $F=7.6$ ,  $p<.01$ ). Bei Hinzunahme der Prädiktoren DRD4 und DRD4\*Gestationsstatus-Interaktion wird das Gesamtmodell ebenfalls signifikant ( $F= 3.72$ ,  $p<.05$ ) und erklärt 11,8% der Varianz. Jedoch trägt weder die Hinzunahme des DRD4 ( $\Delta R^2=.01$ ,  $\Delta F=.84$ ,  $p>.05$ ) noch die Interaktion der beiden Prädiktoren ( $\Delta R^2=.04$ ,  $\Delta F=2.54$ ,  $p>.05$ ) signifikant zur Erklärung der Varianz bei. Ähnlich dem 5-HTTLPR Modell wird allein der Prädiktor Gestationsstatus signifikant ( $\beta=-.330$ ,  $p<.01$ ). Das Modell zeigt einen, dem 5-HTTLPR gegenläufigen, Trend an, demzufolge die Stressregulation der Frühgeborenen umso schlechter ist, je mehr Plastizitätsallele sie besitzen (Vgl. Abb. 9). Auch hier sei auf die stark ungleiche Verteilung der Plastizitätsallele hingewiesen, die die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich einschränkt.

Die Nullhypothese wurde sowohl im Falle des 5-HTTLPR als auch des DRD4 beibehalten, da die Anzahl der Plastizitätsallele die Vorhersage der Stressregulation nicht signifikant verbessern konnte.

Der Idee von Belsky und Beaver folgend (J. Belsky & Beaver, 2011), sollte der kumulative, moderierende Effekt der Plastizitätsallele auf den Zusammenhang zwischen Umwelt und Stressregulation untersucht werden, der gegenläufige Trend in der Wirkung der vorliegenden Allele ließ jedoch vermuten, dass kein solcher Effekt bestünde. Die Analyse der Daten mittels hierarchischer, multipler Regressionsanalyse bestätigte diese Vermutung. Während der Gestationsstatus signifikant zur Erklärung von 9,7% der Varianz der Stressregulation beitragen konnte ( $\beta=-.34$ ,  $p<.01$ ;  $F=7.6$ ,  $p<.01$ ), führte die Hinzunahme des Prädiktors der kumulierten Plastizitätsallele ( $\Delta R^2=.000$ ,  $\Delta F=.006$ ,  $p>.05$ ) und der Interaktion

der beiden Prädiktoren ( $\Delta R^2 = .001$ ,  $\Delta F = .080$ ,  $p > .05$ ) nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Vorhersage. Auch das Gesamtmodell konnte keine Signifikanz erreichen ( $F = 2.5$ ,  $p > .05$ ).

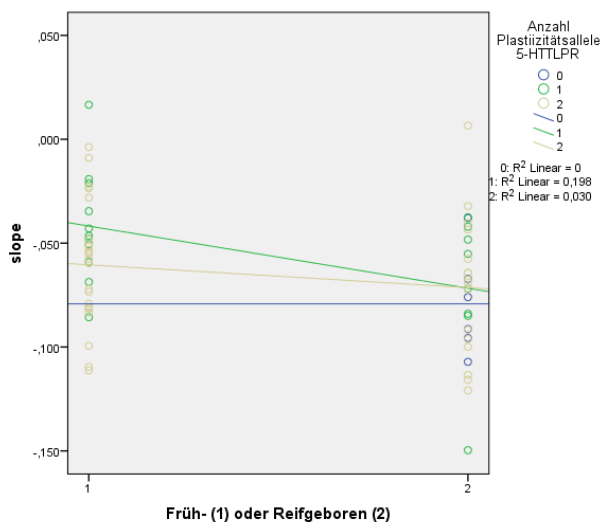


Abbildung 8. Interaktionseffekt des 5-HTTLPR mit Früh- und Reifgeburt

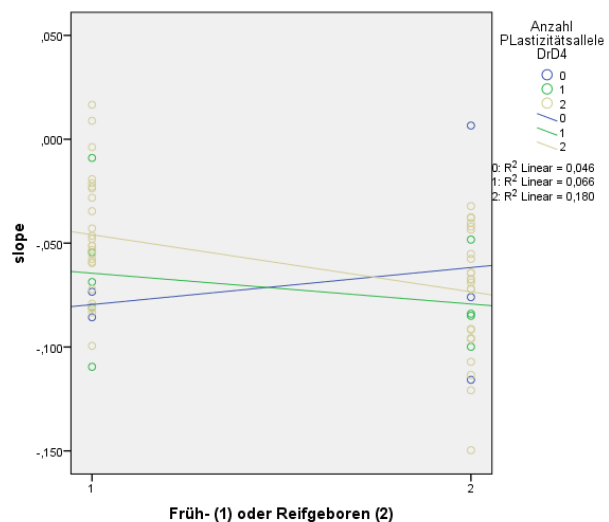


Abbildung 9. Interaktionseffekt des DRD4 mit Früh- und Reifgeburt

( $H_1$  2.2) *Je schwieriger das Temperament, desto eher lässt sich die Stressregulation durch den Gestationsstatus vorhersagen*

Eine weitere hierarchische, multiple lineare Regression mit der abhängigen Variable slope diente zur Beantwortung der Hypothese. Als die drei Prädiktoren des Modells kamen Gestationsstatus, Temperament und die Interaktion des Gestationsstatus und Temperament zum Einsatz. Das Gesamtmodell ( $N=60$ ) der Regression erreichte Signifikanz und konnte 8,6% der Varianz des slopes erklären ( $F=2.85$ ,  $p < .05$ ). Als zuverlässigster Prädiktor konnte auch in diesem Modell der Gestationsstatus angenommen werden, der als einziger Prädiktor Signifikanz erreichte ( $\beta = -.019$ ,  $p < .05$ ). Die hierarchische Regression wies darauf hin, dass der Gestationsstatus als alleiniger Prädiktor ( $\beta = -.295$ ,  $p < .05$ ) betrachtet, signifikant zur Varianzerklärung der Stressregulation beitragen kann (korr.  $R^2 = .07$ ,  $F=5.23$ ,  $p < .05$ ). Die Erklärung der Varianz konnte durch die Hinzunahme der Prädiktoren Temperament ( $\Delta R^2 = .045$ ,  $\Delta F = 2.93$ ,  $p > .05$ ) und Temperament\*Gestationsstatus-Interaktion ( $\Delta R^2 = .001$ ,  $\Delta F = .06$ ,  $p > .05$ ) jedoch nicht verbessert werden. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Ergebnissen, zeichnete sich in diesem Fall kein Trend der Interaktion ab (Vgl. Abb. 10).

Der Einfluss des schwierigen Temperaments konnte daher weder als Haupteffekt noch als Moderator des Zusammenhangs zwischen Gestationsstatus und Stressregulation angenommen werden und die Nullhypothese wurde beibehalten.

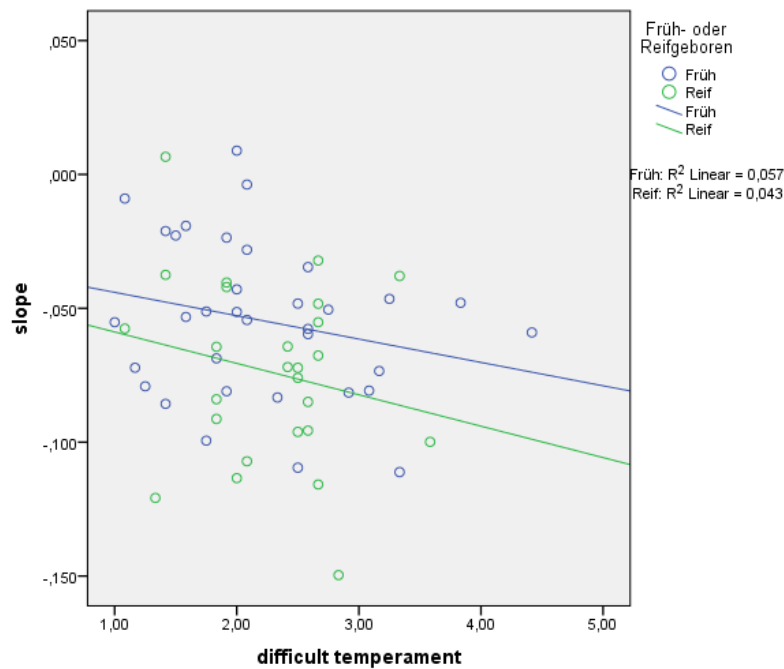


Abbildung 10. Interaktionseffekt des schwierigen Temperaments mit Früh- und Reifgeburt

### (H 3) Moderieren Genetik und Temperament die Vorhersagekraft der Schwangerschaftsdauer für die Stressregulation im 2. Lebensjahr?

*(H<sub>1</sub> 3.1) Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR und DRD4, desto eher lässt sich die Stressregulation der Gesamtstichprobe durch das Gestationsalter vorhersagen*

In den Voranalysen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter, gemessen in Schwangerschaftstagen, und der Stressregulation, operationalisiert durch den slope, in der Gesamtstichprobe. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Genetik und der Stressregulation konnte, wie bereits dargestellt, nicht festgestellt werden. Um mögliche Interaktionseffekte zwischen dem Gestationsalter und der Genetik aufzudecken, wurden weitere Regressionsmodelle berechnet. Als Prädiktoren dienten das Gestationsalter, die Anzahl der 5-HTTLPR Plastizitätsallele und die Interaktion zwischen Gestationsalter und 5-HTTLPR. Die hierarchische Regression (n=64) zeigte im ersten Schritt, dass der Prädiktor Gestationsalter ( $\beta = -.275$ ,  $p < .05$ ) 6,1% der Varianz signifikant erklärt ( $F = 5.06$ ,  $p < .05$ ). Weiters zeigte die hierarchische Regression, dass weder durch die Hinzunahme des Prädiktors 5-HTTLPR im zweiten Schritt ( $\Delta R^2 = .002$ ,  $\Delta F = .115$ ,  $p > .05$ ) noch durch die weitere Hinzunahme der Interaktion der beiden Prädiktoren im dritten Schritt ( $\Delta R^2 = .04$ ,  $\Delta F = 2.71$ ,  $p > .05$ ) die Varianz der Stressregulation signifikant besser erklärt wurde.

Das Gesamtmodell mit allen drei Prädiktoren wird mit  $p=0.056$  knapp nicht signifikant ( $F=2.52$ ). Allein der Prädiktor Gestationsalter erreicht Signifikanz ( $\beta=-.302$ ,  $p<.05$ ).

Die Anzahl der 5-HTTLPR Plastizitätsallele kann eine Erklärung der Varianz der Stressregulation daher nicht signifikant verbessern und die Nullhypothese wurde beibehalten.

Eine weitere hierarchische Regression erfolgte mit dem Prädiktoren Anzahl der Plastizitätsallele des DRD4. Prädiktoren waren demzufolge im ersten Schritt das Gestationsalter, im zweiten Schritt zusätzlich die die Plastizitätsallele des DRD4 und in einem dritten Schritt wurde die Interaktion ebendieser beider Variablen hinzugenommen. Alle drei Modelle konnten einen signifikanten Anteil der Varianz der Stressregulation erklären (korr.  $R_1^2=.08$ ,  $F_1=6.36$ ,  $p>.05$ ; korr.  $R_2^2=.08$ ,  $F_2=3.52$ ,  $p>.05$ ; korr.  $R_3^2=.10$ ,  $F_3=3.31$ ,  $p<.05$ ). Die Änderung in  $F$  war jedoch in weder dem zweiten noch dem dritten Modell signifikant ( $\Delta R_2=.01$ ,  $\Delta F_2=0.71$ ,  $p>.05$ ;  $\Delta R_3=.04$ ,  $\Delta F_3=2.68$ ,  $p>.05$ ). Als einziger signifikanter Prädiktor stellt sich in allen drei Modellen erneut das Gestationsalter heraus. Es zeigt sich ein Trend dahingehend, dass bei steigender Anzahl der Plastizitätsallele, die Varianz der Stressregulation besser durch das Gestationsalter erklärt werden kann (vgl. Abb.11). Da die Ergebnisse jedoch keine Signifikanz erreichen, wurde die Hypothese verworfen und die Nullhypothese beibehalten.

In einem weiteren hierarchischen Regressionsmodell wurden der kumulierte Effekt der Plastizitätsallele untersucht, da neben dem sich bestätigenden Haupteffekt des Gestationsalters keine weiteren signifikanten Effekte beobachtbar waren, wird auf eine ausführliche Schilderung der Ergebnisse verzichtet. Die Nullhypothese wurde beibehalten.

Beide hier beschriebenen Regressionsmodelle wurden zusätzlich gesondert auf die Stichproben der Früh- und Reifgeborenen angewandt. Da diese jedoch keine signifikanten Ergebnisse ergaben, sei auf eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Tabellen der Ergebnisse finden sich mit der entsprechenden Hypothese gekennzeichnet im Anhang. Lediglich ein trendhaftes Ergebnis der hierarchischen Regression deutet darauf hin, dass in der Stichprobe der Frühgeborenen ( $n=32$ ), die Varianz in der Stressregulation besser nach Hinzunahme des Prädiktors DRD4 erklärt werden kann, als allein durch den Prädiktor Gestationsalter ( $\Delta R^2=.114$ ,  $\Delta F=3.75$ ,  $p<.10$ ). Jedoch erreichte weder der Prädiktor Gestationsalter ( $\beta=.10$ ,  $p>.05$ ) noch der Prädiktor DRD4 ( $\beta=.341$ ,  $p>.05$ ) Signifikanz. Auch erreichte das Gesamtmodell aller Prädiktoren keine Signifikanz (korr.  $R^2=.031$ ,  $F=1.92$ ,  $p>.05$ ). Die Nullhypothese wurde beibehalten.

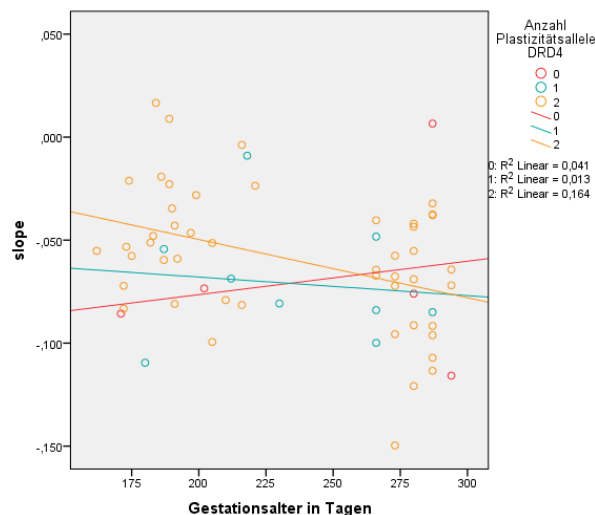


Abbildung 11. Interaktionseffekt des DRD4 Gestationsalter

*(H<sub>1</sub> 3.2) Je schwieriger das Temperament, desto eher lässt sich die Stressregulation durch das Gestationsalter vorhersagen*

In einem nächsten Schritt wurde untersucht, ob das Temperament einen moderierenden Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Stressregulation hat. Hierzu wurde abermals eine hierarchische lineare Regression durchgeführt. Die Prädiktoren Gestationsalter, Temperament und die Interaktion der eben genannten Variablen wurden in drei Schritten berücksichtigt. Abermals konnte nur der Haupteffekt des Gestationsalters bestätigt werden. Es stellte sich in allen drei Modellen (n=60) als einzig signifikanter Prädiktor ( $\beta_1 = -.27$ ,  $\beta_2 = -.25$ ,  $\beta_3 = -.26$ ,  $p < .05$ ) heraus. Während das erste Modell mit dem Prädiktor Gestationsalter und das zweite Modell mit den Prädiktoren Gestationsalter und Temperament signifikant waren (korr.  $R_1^2 = .06$ ,  $F_1 = 4.6$ ,  $p < .05$ ; korr.  $R_2^2 = .08$ ,  $F_2 = 3.62$ ,  $p < .05$ ), zeigte sich im dritten Modell bei Hinzunahme des Prädiktors Gestationsalter\*Temperament-Interaktion lediglich ein Trend (korr.  $R_3^2 = .075$ ,  $F_3 = 2.60$ ,  $p < .10$ ) hin zu einem signifikanten Modell. Keiner der Prädiktoren Temperament und Gestationsalter\*Temperament-Interaktion konnte die erklärte Varianz signifikant verändern ( $\Delta R_2^2 = .04$ ,  $\Delta F_2 = 2.57$ ,  $p > .05$ ;  $\Delta R_3^2 = .01$ ,  $\Delta F_3 = 0.60$ ,  $p > .05$ ).

Das Temperament konnte demnach nicht zur Vorhersage der Stressregulation herangezogen werden, daher wurde die Nullhypothese beibehalten. Auch hier zeigte eine gesonderte Berechnung innerhalb der Stichprobe der Früh- bzw. Reifgeborenen keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle im Anhang).

#### **4.4. Forschungsfrage 3: Wie lässt sich die Stressregulation der Frühgeborenen durch das Zusammenwirken von postnataler Belastung, Genetik und Temperament erklären?**

Zur Beantwortung der dritten Forschungsfrage wurden allein die frühgeborenen Kinder herangezogen. Der Methode der vorangehenden Forschungsfrage folgend, wurden hierarchische lineare Regressionen mit der abhängigen Variable der Stressregulation, slope, durchgeführt. Als Prädiktor diente unter anderem die postnatale Belastung, die durch fünf verschiedene Variablen operationalisiert ist. Zur Prüfung einer jeden der folgenden Hypothesen standen also fünf hierarchische Regressionsmodelle zur Verfügung. Folgende fünf Variablen dienten zur Operationalisierung der postnatalen Belastung:

1. NISS AUC (Area under the curve, Gesamtaufenthalt)
2. NISS AUC 2Wochen (Area under the curve, der ersten 2 Wochen),
3. NISS mean (Mittelwert des täglichen Stresses, Gesamtaufenthalt)
4. NISS mean 2Wochen (Mittelwert des täglichen Stresses, der ersten 2 Wochen)
5. CRIB

#### **(H 4) Genetik und Temperament moderieren die Vorhersagekraft der postnatalen Belastung für die Stressregulation im 2. Lebensjahr**

*(H<sub>1</sub>4.1) Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR bei Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation*

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die Prädiktoren Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR, postnatale Belastung und die Interaktion zwischen 5-HTTLPR und postnataler Belastung für hierarchische Regressionen herangezogen. Keines der fünf Gesamtmodelle konnte Signifikanz erreichen (siehe Tabelle im Anhang). Ebenso wenig konnte einer der Prädiktoren einen signifikanten Effekt erreichen. Die Hypothese wurde verworfen.

*H<sub>1</sub>4.2. Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des DRD4 bei Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation*

Zur Testung dieser Hypothese dienten ebenfalls hierarchische Regressionsmodelle mit den Prädiktoren Anzahl der Plastizitätsallele des DRD4, postnatale Belastung und Interaktion zwischen DRD4 und postnataler Belastung. Die fünf verschiedenen Variablen der postnatalen

Belastung machten auch hier zu fünf verschiedene Regressionsmodelle notwendig. Es zeigte sich ein ähnliches Bild, wie in der vorangegangenen Hypothese, mit folgendem Unterschied: neben vier nicht signifikanten Modellen mit ebenfalls nicht signifikanten Prädiktoren, erreichte das Modell ( $n=30$ ) mit den Prädiktoren DRD4, NISS mean score und deren Interaktion Signifikanz (korr.  $R^2=.21$ ,  $F=3.60$   $p<.05$ ). Demnach kann es 21,2% der Varianz der Stressregulation erklären. Neben einem signifikanten Haupteffekt des postnatalen Stresses ( $\beta=.340$ ,  $p=.05$ ) konnte ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der postnatalen Belastung und dem Temperament aufgedeckt werden ( $\beta=.392$ ,  $p<.05$ ). Außerdem zeigte die hierarchische Regression, dass durch die Hinzunahme der Prädiktoren DRD4 und NISS mean score\*DRD4 Interaktion signifikant mehr Varianz erklärt werden kann, als allein durch den NISS mean score ( $\Delta R^2=.13$ ,  $\Delta F=3.80$ ,  $p<.05$ ). Dieser Effekt muss jedoch unter folgenden Einschränkungen betrachtet werden: allein ein Kind der Stichprobe besaß kein DRD4 Plastizitätsallel, vier Frühchen waren Träger eines Plastizitätsallels und 25 Kinder homozygote Träger des Allels (vgl. Abb. 12). Es wird jedoch deutlich, dass bei wachsendem postnatalem Stress der schädigende Einfluss auf die Stressregulation zunimmt.

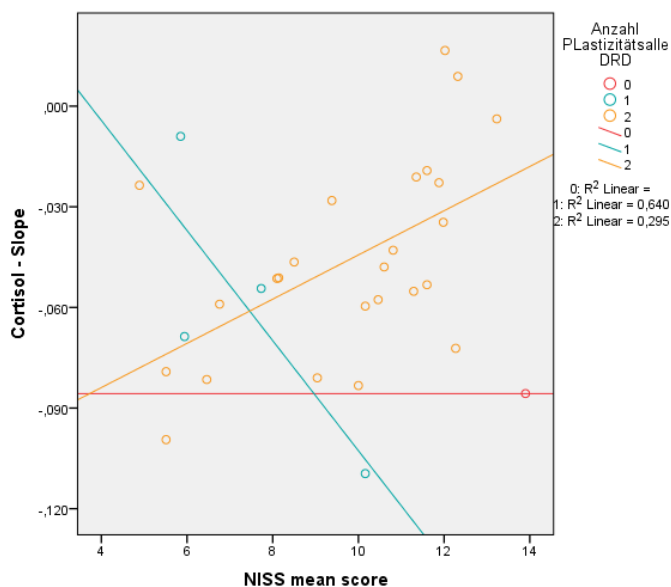


Abbildung 12. Interaktionseffekt des DRD4 mit durchschnittlichem postnatalem Stress

*H<sub>14.3</sub>. Je schwieriger das Temperament der Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation*

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die Prädiktoren difficult temperament, postnatale Belastung und die Interaktion zwischen Temperament und postnataler Belastung für hierarchische Regressionen herangezogen. Keines der fünf Gesamtmodelle konnte Signifikanz erreichen (siehe Tabelle im Anhang). Ebenso wenig konnte einer der Prädiktoren einen signifikanten Effekt erreichen. Die Hypothese wurde verworfen.

## 4.5. Poweranalyse

### 4.5.1. Nicht signifikante Ergebnisse

Die stark ungleiche Verteilung der Anzahl der Plastizitätsallele, die sowohl in der Ausprägung des Gens 5-HTTLPR als auch in der des DRD4 vorliegt, sowie die kleine Stichprobengröße lassen vermuten, dass die oben dargestellten Ergebnisse den statistischen Tests nicht genügten. Die große Anzahl an nicht signifikanten Ergebnissen darf daher nicht vorschnell zu einer Ablehnung der postulierten Zusammenhänge führen. Das Signifikanzniveau dieser Tests, das heißt die Wahrscheinlichkeit Typ I Fehler zu begehen, wurde bei 5% ( $\alpha=0.05$ ) festgelegt. Es stellt sich die Frage ob ein nicht signifikantes Ergebnis zu einer Annahme der Nullhypothese führen darf, oder vielmehr diese vorerst nur beibehalten werden sollte. Ob eine Nullhypothese angenommen werden kann oder nur beibehalten wird, ist abhängig von der Power ( $1-\beta$ ) eines Tests. Die Power eines statistischen Tests einer Nullhypothese kann als die Wahrscheinlichkeit verstanden werden, die  $H_0$  zu verwerfen, wenn diese tatsächlich falsch ist. Die Power sollte mindestens bei 0,8 liegen, was eine Typ II Fehlerwahrscheinlichkeit von 20% bedeutet

Um die oben dargestellten Ergebnisse dahingehend zu untersuchen, ob die Nullhypothese angenommen werden kann, wurde mit Hilfe des Programms G\*Power 3.1.10 für alle nicht signifikanten Modelle der multiplen Regressionsanalyse eine Poweranalyse durchgeführt. Dafür wurde in einem ersten Schritt die erreichte Effektstärke  $f^2$  berechnet, um dann die Power des Modells zu ermitteln. Ergaben diese Analysen eine unzureichende Power ( $1-\beta < 0,8$ ), wurde in einem nächsten Schritt die benötigte Stichprobengröße errechnet, um ein statistisch zuverlässiges Ergebnis mit  $\alpha=0,05$  und  $\beta=0,20$  zu erreichen.

Der erste Schritt der Analyse zeigte, dass keines der Modelle der multiplen Regressionsanalysen die benötigte Power von 0,8 erreichen konnte (siehe Tabelle 9). Die erreichte Power variierte zwischen 6% ( $1-\beta=0.06$ ) für das Modell  $slp \sim drd * Gestationsalter$  in der Gruppe der Reifgeborenen bis hin zu 78% ( $1-\beta=0.78$ ) für das Modell  $slp \sim htt * Gestationsalter$  in der Gesamtstichprobe. Da sich die Power für alle Modelle nicht als ausreichend darstellte, wurde in einem nächsten Schritt die benötigte Stichprobengröße ermittelt. Die Ergebnisse dieser Analyse finden sich in Tabelle 9.

Die Ergebnisse der Berechnung bestätigen die Vermutung, dass die Stichprobe der vorliegenden Untersuchung für keine der Berechnungen ausreichend groß ist. Eine Annahme der Nullhypothese, und somit Falsifizierung des Postulierten Zusammenhangs, wäre demnach

falsch. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Stichprobe scheinen notwendig, um die postulierten Zusammenhänge zuverlässig zu untersuchen.

Tabelle 9

*Poweranalyse: Benötigte Stichprobengröße*

| Regressionsmodell |         | Untersuchungs- |    |                | benötigte  |                  |
|-------------------|---------|----------------|----|----------------|------------|------------------|
|                   |         | stichprobe     | n  | Effektstärke   | Teststärke | Stichprobengröße |
|                   |         | SP             |    |                |            |                  |
|                   |         |                |    | f <sup>2</sup> | 1 - β      | N                |
| slp ~ 5-HTTLPR *  | GA      | Gesamt         | 64 | 0,1737         | 0,7797     | 67               |
|                   | GA      | Früh           | 34 | 0,1287         | 0,3458     | 89               |
|                   | GA      | Reif           | 30 | 0,0173         | 0,0778     | 635              |
|                   | NAUC    | Früh           | 31 | 0,0917         | 0,2303     | 123              |
|                   | Nmean   | Früh           | 31 | 0,1468         | 0,3540     | 79               |
|                   | NAUC2w  | Früh           | 31 | 0,1521         | 0,3659     | 76               |
|                   | Nmean2w | Früh           | 31 | 0,1186         | 0,2905     | 96               |
|                   | CRIB    | Früh           | 32 | 0,1416         | 0,3423     | 82               |
| slp ~ DRD4 *      | GA      | Früh           | 32 | 0,1429         | 0,3572     | 81               |
|                   | GA      | Reif           | 30 | 0,0060         | 0,0593     | 1811             |
|                   | NAUC    | Früh           | 30 | 0,1186         | 0,2805     | 96               |
|                   | NAUC2w  | Früh           | 30 | 0,1507         | 0,3502     | 77               |
|                   | Nmean2w | Früh           | 30 | 0,1779         | 0,4082     | 66               |
|                   | CRIB    | Früh           | 31 | 0,1468         | 0,3417     | 79               |
| slp ~ difficult*  | GA      | Gesamt         | 60 | 0,1390         | 0,6403     | 83               |
|                   | GA      | Früh           | 34 | 0,1482         | 0,3940     | 78               |
|                   | GA      | Reif           | 26 | 0,0485         | 0,1202     | 229              |
|                   | NAUC    | Früh           | 31 | 0,0838         | 0,2128     | 135              |
|                   | Nmean   | Früh           | 31 | 0,1511         | 0,3637     | 77               |
|                   | NAUC2w  | Früh           | 31 | 0,0710         | 0,1851     | 158              |
|                   | Nmean2w | Früh           | 31 | 0,0687         | 0,1802     | 163              |
|                   | CRIB    | Früh           | 32 | 0,1189         | 0,3013     | 96               |

*Anmerkung:* Stichprobengröße in Abhängigkeit von der erreichten Effektstärke  $f^2$ , bei  $\alpha=0.05$  und  $\beta=0.2$

Die als Pilotstudie angelegte Untersuchung, die als Basis für die vorliegende Arbeit dient, liefert jedoch dennoch wichtige Hinweise für nachfolgende Untersuchungen. Es zeigt sich eine große Spannbreite in der Anzahl der benötigten Fälle für die Berechnung. Es zeigt sich die Tendenz, dass bei den Frühgeborenen eine bessere Vorhersage der Stressregulation, durch die Prädiktoren Genpolymorphismus, Gestationsalter und deren Interaktion gelingt, als bei Reifgeborenen. Eine Tendenz, die jedoch möglicherweise auch durch die, in dieser Untersuchung vorliegende, höhere Spannweite des Gestationsalters bei Frühgeborenen als bei Reifgeborenen, entsteht. Des Weiteren weisen die Ergebnisse darauf hin, dass der gemittelte NISS-Score des gesamten Aufenthalts als zuverlässigster Prädiktor unter den erhobenen NISS-Scores gelten kann.

#### 4.5.2. Signifikante Ergebnisse

Da für eine inhaltliche Interpretation eines signifikanten Ergebnisses nur dann von Bedeutung ist, wenn der erreichte Effekt als groß genug gilt, wurden auch die signifikanten Ergebnisse der Multiplen Regressionsanalyse einer Poweranalyse unterzogen.

Um in einer Post-hoc Analyse festzustellen, ob die tatsächliche Effektstärke des Modells groß genug ist um eine inhaltlich bedeutsame Interpretation zu gewährleisten, wurde mit Hilfe von G\*Power die in einem ersten Schritt sowohl die erreichte Effektstärke des Modells errechnet als auch die benötigte Effektstärke, in Abhängigkeit von der Stichprobengröße, bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  und einer Teststärke von  $1-\beta=0,8$ , berechnet (Tabelle 10).

Tabelle 10

*Poweranalyse: Tatsächliche und benötigte Effektstärke und benötigte Stichprobengröße*

|                   |       | Untersuchungs- |    | benötigte      |                | benötigte        |
|-------------------|-------|----------------|----|----------------|----------------|------------------|
|                   |       | stichprobe     |    | Effektstärke   | Effektstärke   | Stichprobengröße |
| Regressionsmodell |       | SP             | n  | f <sup>2</sup> | f <sup>2</sup> | n                |
| slp ~ 5-HTTLPR *  | GS    | Gesamt         | 64 | 0,1468         | 0,1818         | 79               |
| slp ~ DRD4 *      | GA    | Gesamt         | 62 | 0,1710         | 0,1881         | 68               |
|                   | GS    | Gesamt         | 62 | 0,1919         | 0,1881         | 61               |
|                   | Nmean | Früh           | 30 | 0,4144         | 0,4227         | 31               |
| slp ~ difficult*  | GS    | Gesamt         | 60 | 0,1534         | 0,1949         | 76               |

*Anmerkung:* Benötigte Effektstärke in Abhängigkeit von der Stichprobengröße, bei  $\alpha=0.05$  und  $\beta=0.2$

Benötigte Stichprobengröße in Abhängigkeit von der erreichten Effektstärke  $f^2$ , bei  $\alpha=0.05$  und  $\beta=0.2$

Es zeigt sich, dass eines der Modelle eine hinreichende Effektstärke zur Interpretation der Ergebnisse aufweist. So lässt sich die Stressregulation durch die Prädiktoren DRD4, Gestationsalter und deren Interaktion in der Gesamtstichprobe vorhersagen. Die Effektstärken der anderen Modelle genügen nur knapp nicht den benötigten Effektstärken, daher wurde in einem nächsten Schritt die benötigte Stichprobengröße errechnet. Die Ergebnisse finden sich ebenfalls in der Tabelle 10. Die Ergebnisse der Poweranalyse zeigen, dass für weitere Untersuchungen, die Stichprobe nur um eine geringe Anzahl an Fällen vergrößert werden muss.

## 5. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen des Pilotprojektes KiBela erste Einblicke in ein bisher kaum betretenes Gebiet der Forschung zu gewinnen. Sie betrachtet die Entwicklung der Stressregulation frühgeborener Kinder im Vergleich mit der reifgeborener Altersgenossen. Besonderes Interesse galt in diesem Zusammenhang der Aufdeckung genetischer und temperamentbezogener Einflussfaktoren. Die Daten und die vorliegenden Ergebnisse entstammen einem Pilotprogramm und sind daher mit kritischem Blick zu betrachten. Durch einen so gewonnen Ausblick können weiterführende Studien präzise geplant werden und der Blick auf konkrete interessante Aspekte reduziert werden.

Erste Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen für eine durch Frühgeburt bedingte Dysregulation der HPA-Achse. Der der dem Cortisol typische Abfall im Tagesverlauf zeigt sich bei frühgeborenen Kindern weniger deutlich ausgeprägt als bei gleichaltrigen Reifgeborenen. Es wird deutlich, dass die Folgen einer Frühgeburt bis ins dritte Lebensjahr bestehen bleiben. Sie betreffen speziell das zum Zeitpunkt der Geburt noch sehr formbare und sensible Stresssystem. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vorangegangenen Studien, die ebenfalls frühen Stress als Ursache für langfristige Dysregulationen der HPA-Achse beschreiben (Matthews, 2002). Während Grunau et al. (Grunau u. a., 2007) jedoch feststellen konnten, dass im Alter von 18 Monaten die maladaptive Funktion der HPA-Achse innerhalb der frühgeborenen Kinder in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer variiert, konnte in dieser Stichprobe kein solcher Zusammenhang festgestellt werden. Der flache Cortisolabfall der Frühgeborenen zeigte sich unabhängig davon, ob Frühchen extrem früh (<28 Wochen), sehr früh (28 - <32 Wochen) oder früh (32 - <37 Wochen) auf die Welt kamen.

Buske-Kirschbaum et al. (Buske-Kirschbaum u. a., 2007) konnten mit ihren Ergebnissen zeigen, dass sich das Tagesprofil früh- und reifgeborener Kinder im Alter von 8 – 14 Jahren nicht unterscheidet. Weitere Forschung ist notwendig, um zu sehen ob die maladaptive Stressregulation der Frühchen bis ins Jugendalter bestehen bleibt, oder wie die Ergebnisse von Buske-Kirschbaum et al. vermuten lassen, sich ab einem gewissen Alter der Reifgeborener anpasst.

Der Unterschied im Tagesprofil der Frühgeborenen dieser Studie zeigt sich nicht abhängig von der Schwangerschaftsdauer, also dem Gestationsalter der Kinder, es lässt sich also vermuten, dass innerhalb der Frühgeborenen nicht der Reifegrad der HPA-Achse der entscheidende Faktor der Dysregulation zu sein scheint. Grunau et al. zeigten, dass die Cortisol - Reaktion auf einen neuen Stimulus im Alter von acht Monaten abhängig vom

Schmerzerleben der ersten Lebenstage zu sein scheint (Grunau u. a., 2004). Ein Ergebnis, das in dieser Arbeit durch die Betrachtung der postnatalen Belastung in der Stichprobe der Frühgeborenen jedoch nicht repliziert werden konnte.

Die wesentliche Fragestellung dieser Arbeit konzentrierte sich jedoch nicht auf den Haupteffekt der postnatalen Belastung, sondern rückte die Interaktion ebendieser mit genetischen und temperamentbezogenen Aspekte der Kinder in den Vordergrund. In Einklang mit der Differential Susceptibility Hypothese wurde vermutet, dass durch bestimmte Anlagen ausgestattete Kinder der Umwelt gegenüber sensibler sind, als Kinder ohne diese Anlage (Jay Belsky u. a., 2007). Konkret betrachtete diese Arbeit 2 Genpolymorphismen, 5-HTTLPR und DRD4, und das schwierige Temperament des Kindes.

Die nachträglich durchgeführte Poweranalyse der multiplen Regressionen, zeigt, dass außer bei einem Modell, die Effekt- und Stichprobengröße als unzureichend für eine stichhaltige Interpretation der Ergebnisse war. Daher sollen in der Folge nur solche Ergebnisse betrachtet werden, die einen interessanten Trend für weitere Untersuchungen darstellen könnten. Entgegen den Erwartungen konnte der Genpolymorphismus 5-HTTLPR in dieser Arbeit daher nicht als Moderator des Risikos bestätigt werden, aufgrund von Frühgeburt eine schlechtere Stressregulation zu entwickeln. Auch der erwartete Haupteffekt des Gens konnte nicht belegt werden. Allein der Gestationsstatus konnte die Unterschiede in der Stressregulation im zweiten Lebensjahr erklären. Ließe man die unzureichende Power der Ergebnisse außer Acht, reihten sie sich in eine kleine Handvoll Studien ein, die entgegen vieler anderer Ergebnisse keinen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und Cortisol finden konnten (Dougherty, Klein, Congdon, Canli, & Hayden, 2010; Vinberg u. a., 2010). Da jedoch die ungleiche Verteilung der Plastizitätsallele und die kleine Stichprobengröße die Power der Ergebnisse einschränkt, sei vor einer vorschnellen Ablehnung des postulierten Zusammenhangs zwischen 5-HTTLPR und der Stressregulation abgeraten.

Ähnlich den Ergebnissen des 5-HTTLPR ist auch die Aussagekraft der Ergebnisse des DRD4 durch die geringe Variabilität und stark ungleiche Verteilung der Plastizitätsallele stark eingeschränkt. Als Konsequenz dieser Einschränkungen lieferte die Arbeit wenige signifikante Ergebnisse, die in ihrer Aussagekraft kritisch zu betrachten sind. Weder der postulierte Haupteffekt des DRD4 auf die Stressregulation, noch der erwartete Moderationseffekt der postnatalen Belastung, konnte bestätigt werden. Allein ein signifikantes Modell spricht für eine Interaktion des Gens mit der postnatalen Belastung. Demnach hat der durchschnittliche postnatale Stress vor allem dann negative Auswirkungen

auf die Stressregulation, wenn das Frühgeborene homozygoter Träger des langen Plastizitätsallels ist. Ein Ergebnis, das in Einklang mit Ergebnissen von Bakermans-Kranenburg et al steht (Bakermans-Kranenburg, Van IJzendoorn, Mesman, u. a., 2008), die beweisen konnten, dass bei homozygoten Trägern des Plastizitätsallels der Einfluss von Bindung auf Stressreaktivität größer ist als bei Kindern ohne Plastizitätsallel. Eine weitere Interpretation der Ergebnisse des DRD4 würde in eine sehr spekulative Richtung laufen und sei auf Grund von unten angeführten Limitationen dieser Studie an dieser Stelle beendet.

Interessant ist jedoch, und daher sei es kurz erwähnt, dass sich bei DRD4 und 5-HTTLPR einen gegenläufiger Trend abzuzeichnen scheint. Steigt beim DRD4 der Moderationseffekt mit steigender Anzahl der Plastizitätsallele, so scheint er bei 5-HTTLPR zu sinken. Ein Ergebnis, das zuerst überrascht, aber bei einer genauen Betrachtung nicht zum ersten Mal so aufscheint. Armbruster et al. (Armbruster u. a., 2009) konnten in ihrer Studie feststellen, dass der größte Effekt der Gene auf die Stressreaktion von Kindern bei einer Kombination der langen Allele des 5-HTTLPR und des langen Allel des DRD4 zu beobachten war. Eine ähnliche Gen-Gen Interaktion konnten Schmidt et al. aufzeigen, die bei Kindern mit der Kombination der langen Allele des DRD4 und 5-HTTLPR niedrigste Werte internalisierender und externalisierender Verhaltensweisen aufdecken konnten (Schmidt, Fox, & Hamer, 2007). Weitere Untersuchungen von DRD4 und 5-HTTLPR sind notwendig um einen klareren Einblick in die komplexe Interaktion dieser beider Gene zu gewinnen.

Ähnlich ernüchternd, wie die Ergebnisse der Genmoderation stellen sich die Ergebnisse zur Untersuchung des Effektes von schwierigem Temperament dar. Auch hier scheint allein der Fakt, ob ein Kind früh- oder reifgeboren ist, ausschlaggebend für die Stressregulation im 2. Lebensjahr zu sein. Es stellt sich die Frage, ob das schwierige Temperament als genereller Susceptibility Faktor betrachtet werden kann, oder ob es vor allem den Einfluss von sozialen Faktoren, wie beispielsweise Trennung von der Mutter, Krippenaufenthalt oder Einschulung auf unterschiedliche outcome Variablen moderiert (Dettling u. a., 2000, 1999; M. R. Gunnar u. a., 1997). Frühgeburt kann weniger als sozialer Stressor als mehr eine Art medizinischer Stressor gelten. Ob schwieriges Temperament einen solchen Umweltfaktor ebenso moderiert, bleibt vorerst offen und könnte Teil nachfolgender Untersuchungen werden. Gunnar et al. (M. R. Gunnar, Mangelsdorf, Larson, & Hertsgaard, 1989) zeigten, dass bis zu einem Alter von etwa einem Jahr der Einfluss von negativer Emotionalität auf Cortisol eher abhängig von momentanen Zustand (state) negativer Emotionalität ist, während ab einem Alter von einem Jahr die temperamentsbestimmten negativen Emotionen (trait) vermehrt Einfluss auf die Cortisolreaktivität haben. Es ist daher gut möglich, dass das Temperament zum Zeitpunkt der

(Früh-)Geburt noch keinen moderierenden Effekt hat, da der Einfluss des momentanen Zustands überwiegt.

Betrachtet man die Ergebnisse der nachträglich durchgeführten Poweranalyse, lässt sich ein Trend dahingehend feststellen, dass unter den verschiedenen postnatalen Belastungs-Prädiktoren der Stressregulation der Mittelwert der NISS als zuverlässigster gelten kann. Neben den Modellen die den Gestationsstatus als postnatale Belastung betrachteten erzielten Modelle die den NISS Mittelwert einbezogen den größten Effekt, der sogar über den des Gestationsalters hinauszugehen scheint. Modelle, die diesen Prädiktor berücksichtigten erreichten die größten Teststärken und es zeigt sich, dass zu Überprüfung dieses Zusammenhangs nur eine geringe Vergrößerung der Stichprobe notwendig zu sein scheint.

## 6. Kritik und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit und ihre Interpretation müssen jedoch unter einer Reihe an Einschränkungen betrachtet werden, und sollen daher nur als richtungsweisend für fortführende Studien gelten. Erste Einschränkungen ergeben sich, neben einer sehr geringen Stichprobengröße, aus der Verteilung der Plastizitätsallele, sowohl des DRD4 als auch des 5-HTTLPR. Die Verteilung der Anzahl der Plastizitätsallele ist für statistische Berechnungen äußerst kritisch zu betrachten, da in der vorliegenden Stichprobe die große Mehrheit der Kinder zwei Plastizitätsallele des 5-HTTLPR bzw. des DRD4 besitzen, sehr wenige Kinder kein Plastizitätsallel besitzen und sich in der Stichprobe der Frühgeborenen sogar kein Kind ohne Plastizitätsallel befand. Zudem entspricht die Verteilung der Gene nicht der bisher in der kaukasischen Bevölkerung bekannten Verteilung, was eine Verfälschung der Ergebnisse zur Folge haben könnte. In weiterführenden Untersuchungen wäre es daher empfehlenswert zuerst die Genetik zu erheben und auszuwerten, um dann in der Folge aus einem Pool an potenziellen Kindern eine Stichprobe zu wählen. Dies hätte den Vorteil, dass missings, die bei der DNA-Analyse der Wangenabstriche von Kindern häufig vorkommen, keinen Einfluss auf die endgültige Stichprobengröße hätten und die Verteilung der Genetik für statistische Berechnungen zuverlässiger gewählt werden könnte.

Interessant wäre es auch, anhand einer größeren Stichprobe zu untersuchen, ob die in dieser Arbeit vorliegende Abweichung von der bekannten Verteilung mit Frühgeburt in Zusammenhang stehen könnte. Da jedoch in dieser Arbeit kein Unterschied in der Verteilung der Gene zwischen Früh- und Reifgeborenen festzustellen war, bleibt auch das reine Spekulation.

Eine weiterer Grund für mögliche Einschränkung der Aussagekraft dieser Arbeit liegt in der Kodierung des DRD4 Genes in lange und kurze Allele, von der schon Wong et al (Wong, Buckle, & Van Tol, 2000) und Lakatos et al. (Lakatos u. a., 2002) abraten. Grund für eine mögliche Fehlerquelle bei einer solchen Kodierung sei der nicht lineare Zusammenhang zwischen der Länge des Allels und der Stärke der Signalübertragung des Allels. Ein längeres Allel spreche nicht zwingend für eine bessere Signalübertragung. Der Effekt des 7r Allels, das eine zwei- bis dreimal schwächere Signalübertragung als die anderen Allele bedingt (Oak u. a., 2000), könnte durch eine Zusammenfassung verschleiert werden.

Zudem ist die Operationalisierung des schwierigen Temperamentes kritisch zu betrachten, da allein subjektive Temperamentbeschreibungen seitens der Mütter herangezogen wurden. Eine Verhaltensbeobachtung im Rahmen der Studie könnte eine zusätzliche, objektivere

Temperamentsbestimmung zulassen. Die subjektive Temperamentsbeschreibung der Mütter, stellt vor allem im Kontext der Frühgeburt eine erhöhte Fehlerquelle dar. Mütter frühgeborener Kinder mussten schon in den ersten Lebenstagen und -wochen um das Überleben ihrer Kinder bangen und sind schon direkt nach der Geburt mit einer Reihe an unvorhergesehenen Komplikationen und Ängsten in Bezug auf das Kind konfrontiert. So ist es gut möglich, dass solche Mütter nun Situationen oder temperamentbezogene Eigenschaften des Kindes harmloser und weniger belastend empfinden, als Mütter ohne diese Erfahrungen.

Um eine genügend große Stichprobe zu gewährleisten sollte, ebenso wie die Erhebung der Genetik, auch die Sammlung und Auswertung der Cortisolproben vor den weiteren Erhebungen stattfinden. In der vorliegenden Arbeit musste die Ursprungsstichprobe auf Grund von nicht auswertbaren Speichelproben und daher fehlenden Cortisolwerten deutlich reduziert werden. Eine weitere Möglichkeit der Erweiterung der vorliegenden Studie bestünde in der Erhebung des Cortisol-Tagesprofils der Kinder an einem zusätzlichen Tag, so dass die Stressregulation noch differenzierter betrachtet werden kann. Mögliche Einschränkungen ergeben sich jedoch auch dann, da die intrapersonelle Variation des Cortisol-Tagesprofils bei kleinen Kindern noch als sehr hoch einzustufen ist (C. De Weerth & Van Geert, 2002; Knutsson, 1997).

Eine weitere Einschränkung liegt auf Seiten der Umwelt-Variable dieser Arbeit. Belsky und Pluess betonen in ihren Ausführungen zur DSH, dass diese nur dann wirklich untersucht und belegt werden kann, wenn der Umwelt-Einfluss auf einem Spektrum betrachtet wird, das sowohl eine negative Seite hat, als aber auch einen klar definierten positiven Bereich umfasst. Fällt die positive, also förderliche Seite des Umwelteinflusses weg, kann der mögliche Susceptibility Faktor nur im Sinne eines Vulnerabilitäts-Faktors interpretiert werden. Es würden Deckeneffekte entstehen, die die mögliche Verstärkung des positiven Umwelteinflusses verschleiern würden. Kritisch gesehen fehlt in dieser Arbeit der positive Umwelteinfluss. Die Reifgeburt, die als positiver Umwelteinfluss angenommen wurde, kann streng genommen nur als Abwesenheit negativer Umwelteinflüsse der Frühgeburt gelten.

Es stellt sich die Frage, wie man den moderierenden Effekt der Susceptibility Faktoren im Rahmen von Frühgeburt untersuchen kann, ohne ihn auf den Aspekt der Vulnerabilität zu beschränken. In einer ihrer ersten Arbeiten erwägen Belsky und Pluess, dass es pränatale Einflüsse, wie bspw. pränatalen Stress, geben kann, die postnatale Plastizität bewirken (Jay Belsky & Pluess, 2009). Spätere Ansätze führen diesen Gedanken weiter und postulieren, dass Frühgeburt an sich als Susceptibility Faktor gelten kann. Erste Ergebnisse sprechen für einen solchen moderierenden Effekt durch frühe Belastung. So zeigt sich beispielsweise, dass die Lesefähigkeit von SGA-Kindern (small for gestational age) oder späten Frühchen (34.-37.

Schwangerschaftswoche) im Alter von fünf Jahren schlechter ist, als die von Kindern ohne perinatale Belastung. Jedoch scheinen gerade die Kinder, die perinatalen Belastungen ausgesetzt waren, stärker von einer Intervention zu Verbesserung der Lesefähigkeiten zu profitieren, als Kinder ohne perinatale Belastungen (van der Kooy-Hofland, van der Kooy, Bus, van IJzendoorn, & Bonsel, 2012). Ein Aspekt, der mögliche weitere Forschung höchstinteressant machen könnte. Kann die bisher nur mit negativen Folgen behaftete Frühgeburt ebenso als Grundlage für eine vermehrt positive Entwicklung gelten? In Hinblick auf gezielte Förderung von frühgeborenen Kindern kann dies als eine wichtige Fragestellung gelten. Es wäre zu untersuchen, welche Umwelteinflüsse durch die Frühgeburt moderiert werden können, und auf welche Outcomevariablen dies einen Einfluss haben würde. Eine mögliche Fragestellung könnte beispielsweise lauten: Moderiert der Gestationsstatus den Zusammenhang zwischen mütterlicher Sensitivität und Stressregulation der Kinder im Sinne der DSH?

Die vorliegende Studie bestätigte, dass die Stressregulation frühgeborener Kinder im zweiten Lebensjahr der der Reifgeborenen unterlegen ist. Dies zeigt, dass die Folgen der Belastung einer Frühgeburt bis ins zweite Lebensjahr reichen und steht im Einklang mit Studien, die langfristige Auswirkung frühen Stresses auf die Funktion der HPA-Achse betonen (M. Gunnar & Quevedo, 2007; Tarullo & Gunnar, 2006). Zudem liefert diese Arbeit Hinweise darauf, dass das Ausmaß der postnatalen Belastung einen größeren Einfluss auf die Regulation der HPA-Achse hat, als das Gestationsalter des Frühchens. Die vorliegende Arbeit macht ferner deutlich, dass neben der Gen-Umwelt Interaktion die Gen-Gen Interaktion in den Fokus fortschreitender Untersuchungen rücken sollte.

Trotz der Limitationen der vorliegenden Arbeit und der nur sehr bedingt zulässigen Interpretation der Ergebnisse, kann die Arbeit also dennoch als Orientierung für fortschreitende Untersuchungen gelten

## 7. Literaturverzeichnis

- Aarnoudse-Moens, C. S. H., Smidts, D. P., Oosterlaan, J., Duivenvoorden, H. J., & Weisglas-Kuperus, N. (2009). Executive Function in Very Preterm Children at Early School Age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37(7), 981–993. doi:10.1007/s10802-009-9327-z
- Alexander, N., Kuepper, Y., Schmitz, A., Osinsky, R., Kozyra, E., & Hennig, J. (2009). Gene–environment interactions predict cortisol responses after acute stress: Implications for the etiology of depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), 1294–1303. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.03.017
- Anchordoquy, H. C., McGeary, C., Liu, L., Krauter, K. S., & Smolen, A. (2003). Genotyping of three candidate genes after whole-genome preamplification of DNA collected from buccal cells. *Behavior Genetics*, 33(1), 73–78. doi:10.1023/A:1021007701808
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., ... Giles, W. H. (2005). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(3), 174–186. doi:10.1007/s00406-005-0624-4
- Antonini, S. R. R., Jorge, S. M., & Moreira, A. C. (2000). The emergence of salivary cortisol circadian rhythm and its relationship to sleep activity in preterm infants. *Clinical Endocrinology*, 52(4), 423–426. doi:10.1111/j.1365-2265.2000.tb00561.x
- Armbruster, D., Mueller, A., Moser, D. A., Lesch, K.-P., Brocke, B., & Kirschbaum, C. (2009). Interaction Effect of D4 Dopamine Receptor Gene and Serotonin Transporter Promoter Polymorphism on the Cortisol Stress Response. *Behavioral Neuroscience*, 123(6), 1288 – 1295.
- Badcock, P. B. M. (2011). Modeling gene-environment interaction in longitudinal data: Risk for neuroticism due to interaction between maternal care and the Dopamine 4 Receptor gene (DRD4). *Australian Journal of Psychology*, 63(1), 18–25. doi:10.1111/j.1742-9536.2011.00003.x

- Bagner, D. M., Sheinkopf, S. J., Vohr, B. R., & Lester, B. M. (2010). A preliminary study of cortisol reactivity and behavior problems in young children born premature. *Developmental Psychobiology*, 52(6), 574–582. doi:10.1002/dev.20464
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2011). Differential susceptibility to rearing environment depending on dopamine-related genes: New evidence and a meta-analysis. *Development and Psychopathology*, 23(01), 39–52. doi:10.1017/S0954579410000635
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2006). Gene-environment interaction of the dopamine D4 receptor (DRD4) and observed maternal insensitivity predicting externalizing behavior in preschoolers. *Developmental Psychobiology*, 48(5), 406–409. doi:10.1002/dev.20152
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Research Review: Genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: the case of attachment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(12), 1160–1173. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01801.x
- Bakermans-Kranenburg, M. J., Van IJzendoorn, M. H., Mesman, J., Alink, L. R. A., & Juffer, F. (2008). Effects of an attachment-based intervention on daily cortisol moderated by dopamine receptor D4: A randomized control trial on 1- to 3-year-olds screened for externalizing behavior. *Development and Psychopathology*, 20(03). doi:10.1017/S0954579408000382
- Bakermans-Kranenburg, M. J., Van IJzendoorn, M. H., Pijlman, F. T. A., Mesman, J., & Juffer, F. (2008). Experimental evidence for differential susceptibility: Dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized controlled trial. *Developmental Psychology*, 44(1), 293–300. doi:10.1037/0012-1649.44.1.293
- Baron, I. S., & Rey-Casserly, C. (2010). Extremely Preterm Birth Outcome: A Review of Four Decades of Cognitive Research. *Neuropsychology Review*, 20(4), 430–452. doi:10.1007/s11065-010-9132-z
- Barr, C. S., Newman, T. K., Shannon, C., Parker, C., Dvoskin, R. L., Becker, M. L., ... Higley, J. D. (2004). Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-

- pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biological Psychiatry*, 55(7), 733–738. doi:10.1016/j.biopsych.2003.12.008
- Belsky, J., & Beaver, K. M. (2011). Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(5), 619–626.
- Belsky, J., Jonassaint, C., Pluess, M., Stanton, M., Brummett, B., & Williams, R. (2009). Vulnerability genes or plasticity genes[[quest]]. *Molecular Psychiatry*, 14(8), 746–754. doi:10.1038/mp.2009.44
- Belsky, Jay. (1997). Theory Testing, Effect-Size Evaluation, and Differential Susceptibility to Rearing Influence: The Case of Mothering and Attachment. *Child Development*, 68(4), 598–600. doi:10.1111/j.1467-8624.1997.tb04221.x
- Belsky, Jay, Bakermans-Kranenburg, M. J., & IJzendoorn, M. H. van. (2007). For Better and For Worse Differential Susceptibility to Environmental Influences. *Current Directions in Psychological Science*, 16(6), 300–304. doi:10.1111/j.1467-8721.2007.00525.x
- Belsky, Jay, & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135(6), 885–908. doi:10.1037/a0017376
- Berk, L. E. (2011). *Entwicklungspsychologie*. Pearson Deutschland GmbH.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 288(6), 728–737. doi:10.1001/jama.288.6.728
- Birbaumer, N. (2010). *Biologische Psychologie* (7. Aufl.). Heidelberg: Springer-Medizin-Verlag. Abgerufen von <http://www.springer.com/psychology/neuropsychology/book/978-3-540-95937-3>
- Bolger, N., & Schilling, E. A. (1991). Personality and the problems of everyday life: The role of neuroticism in exposure and reactivity to daily stressors. *Journal of Personality*, 59(3), 355–386. doi:10.1111/j.1467-6494.1991.tb00253.x
- Botting, N., Powls, A., Cooke, R. W. I., & Marlow, N. (1997). Attention Deficit Hyperactivity Disorders and Other Psychiatric Outcomes in Very Low Birthweight Children at 12 Years.

- Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(8), 931–941. doi:10.1111/j.1469-7610.1997.tb01612.x
- Boyce, W. T., & Ellis, B. J. (2005). Biological sensitivity to context: I. An evolutionary–developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and psychopathology*, 17(02), 271–301.
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2008). Infant temperament, parenting, and externalizing behavior in first grade: A test of the differential susceptibility hypothesis. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 49(2), 124–131.
- Brody, G. H., Chen, Y., Beach, S. R. H., Kogan, S. M., Yu, T., DiClemente, R. J., ... Philibert, R. A. (2013). Differential Sensitivity to Prevention Programming: A Dopaminergic Polymorphism-Enhanced Prevention Effect on Protective Parenting and Adolescent Substance Use. *Health Psychology*. doi:10.1037/a0031253
- Brummett, B. H., Boyle, S. H., Siegler, I. C., Kuhn, C. M., Ashley-Koch, A., Jonassaint, C. R., ... Williams, R. B. (2008). Effects of environmental stress and gender on associations among symptoms of depression and the serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR). *Behavior Genetics*, 38(1), 34–43. doi:10.1007/s10519-007-9172-1
- Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 3106–3114. doi:10.1210/jc.2004-1056
- Bugental, D. B., Martorell, G. A., & Barraza, V. (2003). The hormonal costs of subtle forms of infant maltreatment. *Hormones and Behavior*, 43(1), 237–244. doi:10.1016/S0018-506X(02)00008-9
- Buske-Kirschbaum, A., Krieger, S., Wilkes, C., Rauh, W., Weiss, S., & Hellhammer, D. H. (2007). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function and the Cellular Immune Response in Former Preterm Children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3429–3435. doi:10.1210/jc.2006-2223

- Cadore, R. J., Langbehn, D., Caspers, K., Troughton, E. P., Yucuis, R., Sandhu, H. K., & Philibert, R. (2003). Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Comprehensive Psychiatry*, 44(2), 88–101. doi:10.1053/comp.2003.50018
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2003). Variations in maternal care alter GABA (A) receptor subunit expression in brain regions associated with fear. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(11), 1950.
- Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(9), 5335–5340.
- Canli, T., & Lesch, K.-P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1103–1109. doi:10.1038/nn1964
- Carlson, M., & Earls, F. (1997). Psychological and Neuroendocrinological Sequelae of Early Social Deprivation in Institutionalized Children in Romania. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 807(1 Integrative N), 419–428. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb51936.x
- Caspi, A. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, 301(5631), 386–389. doi:10.1126/science.1083968
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *American Journal of Psychiatry*, 167(5), 509–527. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101452
- Chen, M. C., Joormann, J., Hallmayer, J., & Gotlib, I. H. (2009). Serotonin transporter polymorphism predicts waking cortisol in young girls. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 681–686. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.11.006
- Chyi, L. J., Lee, H. C., Hintz, S. R., Gould, J. B., & Sutcliffe, T. L. (2008). School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *The Journal of pediatrics*, 153(1), 25–31.

- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). The impact of child maltreatment and psychopathology on neuroendocrine functioning. *Development and psychopathology*, 13(04), 783–804.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological bulletin*, 112(1), 155.
- Cooke, R. W. I. (2004). Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Archives of Disease in Childhood*, 89(3), 201–206. doi:10.1136/ad.2003.030197
- De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463–475. doi:10.1038/nrn1683
- De Weerth, C., & Van Geert, P. (2002). A longitudinal study of basal cortisol in infants: Intra-individual variability, circadian rhythm and developmental trends. *Infant Behavior and Development*, 25(4), 375–398.
- De Weerth, Carolina, Zijl, R. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Human Development*, 73(1-2), 39–52. doi:10.1016/S0378-3782(03)00074-4
- Dettling, A. ., Parker, S. ., Lane, S., Sebanc, A., & Gunnar, M. . (2000). Quality of care and temperament determine changes in cortisol concentrations over the day for young children in childcare. *Psychoneuroendocrinology*, 25(8), 819–836. doi:10.1016/S0306-4530(00)00028-7
- Dettling, A. C., Gunnar, M. R., & Donzella, B. (1999). Cortisol levels of young children in full-day childcare centers: relations with age and temperament. *Psychoneuroendocrinology*, 24(5), 519–536. doi:10.1016/S0306-4530(99)00009-8
- DiLalla, L. F., Elam, K. K., & Smolen, A. (2009). Genetic and gene-environment interaction effects on preschoolers' social behaviors. *Developmental Psychobiology*, 51(6), 451–464. doi:10.1002/dev.20384
- Doane, L. D., Franz, C. E., Prom-Wormley, E., Eaves, L. J., Mendoza, S. P., Hellhammer, D. H., ... Jacobson, K. C. (2011). Negative emotionality, depressive symptoms and cortisol diurnal rhythms: Analysis of a community sample of middle-aged males. *Hormones and Behavior*, 60(2), 202–209. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.05.003
- Dougherty, L. R., Klein, D. N., Congdon, E., Canli, T., & Hayden, E. P. (2010). Interaction between 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on HPA axis reactivity in preschoolers. *Biological Psychology*, 83(2), 93–100. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.10.009

- Drury, S. S., Gleason, M. M., Theall, K. P., Smyke, A. T., Nelson, C. A., Fox, N. A., & Zeanah, C. H. (2012). Genetic sensitivity to the caregiving context: The influence of 5httlpr and BDNF val66met on indiscriminate social behavior. *Physiology & Behavior*, 106(5), 728–735. doi:10.1016/j.physbeh.2011.11.014
- Eley, T. C., Sugden, K., Corsico, A., Gregory, A. M., Sham, P., McGuffin, P., ... Craig, I. W. (2004). Gene–environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular psychiatry*, 9(10), 908–915.
- Elzinga, B. M., Spinhoven, P., Berretty, E., de Jong, P., & Roelofs, K. (2010). The role of childhood abuse in HPA-axis reactivity in Social Anxiety Disorder: A pilot study. *Biological Psychology*, 83(1), 1–6. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.09.006
- Engert, V., Efanov, S. I., Dedovic, K., Dagher, A., & Pruessner, J. C. (2010). Increased cortisol awakening response and afternoon/evening cortisol output in healthy young adults with low early life parental care. *Psychopharmacology*, 214(1), 261–268. doi:10.1007/s00213-010-1918-4
- Evans, G. W., & Kim, P. (2007). Childhood Poverty and Health: Cumulative Risk Exposure and Stress Dysregulation. *Psychological Science*, 18(11), 953–957. doi:10.1111/j.1467-9280.2007.02008.x
- Feldman, R., Greenbaum, C. W., & Yirmiya, N. (1999). Mother–infant affect synchrony as an antecedent of the emergence of self-control. *Developmental Psychology*, 35(1), 223.
- Feng, X., Wang, L., Yang, S., Qin, D., Wang, J., Li, C., ... Hu, X. (2011). Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(34), 14312–14317. doi:10.1073/pnas.1010943108
- Fox, E., Zougkou, K., Ridgewell, A., & Garner, K. (2011). The Serotonin Transporter Gene Alters Sensitivity to Attention Bias Modification: Evidence for a Plasticity Gene. *Biological Psychiatry*, 70(11), 1049–1054. doi:10.1016/j.biopsych.2011.07.004
- Fullard, W., McDevitt, S. C., & Carey, W. B. (1984). Assessing Temperament in One-to Three-Year-Old Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 9(2), 205–217. doi:10.1093/jpepsy/9.2.205

- Gershenfeld, H. K., & Paul, S. M. (1998). Towards a genetics of anxious temperament: from mice to men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(s393), 56–65. doi:10.1111/j.1600-0447.1998.tb05968.x
- Glatz, K., Mössner, R., Heils, A., & Lesch, K. P. (2003). Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promotor-linked polymorphic region. *Journal of Neurochemistry*, 86(5), 1072–1078. doi:10.1046/j.1471-4159.2003.01944.x
- Goldsmith, H. H., Buss, A. H., Plomin, R., Rothbart, M. K., Thomas, A., Chess, S., ... McCall, R. B. (1987). Roundtable: What Is Temperament? Four Approaches. *Child Development*, 58(2), 505–529. doi:10.1111/j.1467-8624.1987.tb01398.x
- Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 10(2), 109–120. doi:10.1080/10253890701288935
- Gotlib, I. H., Joormann, J., Minor, K. L., & Hallmayer, J. (2008). HPA-Axis Reactivity: A Mechanism Underlying the Associations Among 5-HTTLPR, Stress, and Depression. *Biological psychiatry*, 63(9), 847–851. doi:10.1016/j.biopsych.2007.10.008
- Grunau, R., Haley, D. W., Whitfield, M. F., Weinberg, J., Yu, W., & Thiessen, P. (2007). Altered Basal Cortisol Levels at 3, 6, 8 and 18 Months in Infants Born at Extremely Low Gestational Age. *The Journal of Pediatrics*, 150(2), 151–156. doi:10.1016/j.jpeds.2006.10.053
- Grunau, R., Holsti, L., Haley, D., Oberlander, T., Weinberg, J., Solimano, A., ... Yu, W. (2005). Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*, 113(3), 293–300. doi:10.1016/j.pain.2004.10.020
- Grunau, R., Whitfield, M. F., & Weinberg, J. (2004). Neonatal Procedural Pain and Preterm Infant Cortisol Response to Novelty at 8 Months. *PEDIATRICS*, 114(1), e77–e84. doi:10.1542/peds.114.1.e77
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 145–173. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085605

- Gunnar, M. R., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 199–220. doi:10.1016/S0306-4530(01)00045-2
- Gunnar, M. R., Mangelsdorf, S., Larson, M., & Hertsgaard, L. (1989). Attachment, temperament, and adrenocortical activity in infancy: A study of psychoendocrine regulation. *Developmental Psychology*, 25(3), 355–363. doi:10.1037/0012-1649.25.3.355
- Gunnar, M. R., Tout, K., de Haan, M., Pierce, S., & Stanbury, K. (1997). Temperament, social competence, and adrenocortical activity in preschoolers. *Developmental Psychobiology*, 31(1), 65–85. doi:10.1002/(SICI)1098-2302(199707)31:1<65::AID-DEV6>3.0.CO;2-S
- Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development. *Development and Psychopathology*, 13(3), 515–538. doi:10.1017/S0954579401003066
- Hack, M., Klein, N. K., & Taylor, H. G. (1995). Long-Term Developmental Outcomes of Low Birth Weight Infants. *The Future of Children*, 5(1), 176. doi:10.2307/1602514
- Hankin, B. L., Nederhof, E., Oppenheimer, C. W., Jenness, J., Young, J. F., Abela, J. R. Z., ... Oldehinkel, A. J. (2011). Differential susceptibility in youth: evidence that 5-HTTLPR x positive parenting is associated with positive affect ‘for better and worse’. *Translational Psychiatry*, 1(10), e44. doi:10.1038/tp.2011.44
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in cognitive sciences*, 10(4), 182–191.
- Heils, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K.-P. (1996). Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *Journal of Neurochemistry*, 66(6), 2620–2624.
- Heim, C. (2000). Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284(5), 592–597. doi:10.1001/jama.284.5.592

- Heim, Christine, Ehler, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1–35. doi:10.1016/S0306-4530(99)00035-9
- Heim, Christine, & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023–1039. doi:10.1016/S0006-3223(01)01157-X
- Heinz, A., Smolka, M. N., Braus, D. F., Wrase, J., Beck, A., Flor, H., ... Weinberger, D. R. (2007). Serotonin Transporter Genotype (5-HTTLPR): Effects of Neutral and Undefined Conditions on Amygdala Activation. *Biological Psychiatry*, 61(8), 1011–1014. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.019
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171.
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends in neurosciences*, 20(2), 78–84.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1201–1213.
- Holmboe, K., Nemoda, Z., Fearon, R. M. P., Sasvari-Szekely, M., & Johnson, M. H. (2011). Dopamine D4 receptor and serotonin transporter gene effects on the longitudinal development of infant temperament. *Genes, Brain and Behavior*, 10(5), 513–522. doi:10.1111/j.1601-183X.2010.00669.x
- Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477–501. doi:10.1016/S0893-133X(00)00159-7
- Holsti, L., Weinberg, J., Whitfield, M. F., & Grunau, R. E. (2007). Relationships between adrenocorticotrophic hormone and cortisol are altered during clustered nursing care in preterm infants born at extremely low gestational age. *Early Human Development*, 83(5), 341–348. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.08.005

- Homberg, J. R., & Lesch, K.-P. (2011). Looking on the Bright Side of Serotonin Transporter Gene Variation. *Biological Psychiatry*, 69(6), 513–519. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.024
- Jans, L. A. W. R. (2007). Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Molecular Psychiatry*, 12(6), 522–543. doi:10.1038/sj.mp.4001920
- Kagan, J., Reznick, J. S., & Snidman, N. (1987). The Physiology and Psychology of Behavioral Inhibition in Children. *Child Development*, 58(6), 1459–1473. doi:10.1111/j.1467-8624.1987.tb03858.x
- Karg, K. (2011). The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited<sub>title</sub>Evidence of Genetic Moderation<sub>title</sub><sub>alt</sub>5-HTTLPR, Stress, and Depression Meta-Analysis<sub>alt</sub> Archives of General Psychiatry, 68(5), 444. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.189
- Kaufman, J., Yang, B.-Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H., & Gelernter, J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(49), 17316–17321.
- Keller, H., Ayub, B. V., Saigal, S., & Bar-Or, O. (2008). Neuromotor ability in 5- to 7-year-old children with very low or extremely low birthweight. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40(10), 661–666. doi:10.1111/j.1469-8749.1998.tb12325.x
- Kiess, W., Meidert, A., Dressendörfer, R. A., Schriever, K., Kessler, U., König, A., ... Strasburger, C. J. (1995). Salivary Cortisol Levels throughout Childhood and Adolescence: Relation with Age, Pubertal Stage, and Weight. *Pediatric Research*, 37(4), 502–506. doi:10.1203/00006450-199504000-00020
- Kirschbaum, C. (2008). *Biopsychologie Von a Bis Z*. Springer DE.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313–333. doi:10.1016/0306-4530(94)90013-2

- Klimes-Dougan, B., Hastings, P. D., Granger, D. A., Usher, B. A., & Zahn-Waxler, C. (2001). Adrenocortical activity in at-risk and normally developing adolescents: Individual differences in salivary cortisol basal levels, diurnal variation, and responses to social challenges. *Development and Psychopathology*, 13(03), 695–719.
- Knutsson, U. (1997). Circadian Cortisol Rhythms in Healthy Boys and Girls: Relationship with Age, Growth, Body Composition, and Pubertal Development. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(2), 536–540. doi:10.1210/jc.82.2.536
- Kochanska, G., Kim, S., Barry, R. A., & Philibert, R. A. (2011). Children's genotypes interact with maternal responsive care in predicting children's competence: Diathesis–stress or differential susceptibility? *Development and Psychopathology*, 23(02), 605–616. doi:10.1017/S0954579411000071
- Lakatos, K., Nemoda, Z., Birkas, E., Ronai, Z., Kovacs, E., Ney, K., ... Gervai, J. (2003). Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Molecular Psychiatry*, 8(1), 90–97. doi:10.1038/sj.mp.4001212
- Lakatos, K., Nemoda, Z., Toth, I., Ronai, Z., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., & Gervai, J. (2002). Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene in attachment disorganization: interaction of the exon III 48-bp repeat and the-521 C/T promoter polymorphisms. *Molecular Psychiatry*; *Molecular Psychiatry*. Abgerufen von <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2003-08842-002>
- Lenz, M. (2012). *Anlage - Umwelt - Diskurs: Historie, Systematik und erziehungswissenschaftliche Relevanz*. Julius Klinkhardt.
- Leonard, B. E. (2005). The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry*, 20, S302–S306. doi:10.1016/S0924-9338(05)80180-4
- Lesch, K.-P., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., Wolozin, B. L., Murphy, D. L., & Riederer, P. (1994). Organization of the human serotonin transporter gene. *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*, 95(2), 157–162.
- Lesch, Klaus-Peter. (2007). Linking emotion to the social brain. The role of the serotonin transporter in human social behaviour. *EMBO reports*, 8, S24–S29. doi:10.1038/sj.embor.7401008

- Lesch, Klaus-Peter, Bengel, D., Heils, A., & Sabol, S. Z. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527–1531. doi:10.1126/science.274.5292.1527
- Leve, L. D., Kim, H. K., & Pears, K. C. (2005). Childhood temperament and family environment as predictors of internalizing and externalizing trajectories from ages 5 to 17. *Journal of abnormal child psychology*, 33(5), 505–520.
- Lupien, S. J., King, S., Meaney, M. J., & McEwen, B. S. (2001). Can poverty get under your skin? Basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status. *Development and Psychopathology*, 13(3), 653–676. doi:10.1017/S0954579401003133
- Mason, J. W. (1968). A Review of Psychoendocrine Research on the Pituitary-Adrenal Cortical System. *Psychosomatic Medicine*, 30(5), 576–607.
- Matthews, S. (2002). Early programming of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 13(9), 373–380. doi:10.1016/S1043-2760(02)00690-2
- Mesman, J., Stoel, R., Bakermans-Kranenburg, M. J., IJzendoorn, M. H., Juffer, F., Koot, H. M., & Alink, L. R. A. (2009). Predicting Growth Curves of Early Childhood Externalizing Problems: Differential Susceptibility of Children with Difficult Temperament. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37(5), 625–636. doi:10.1007/s10802-009-9298-0
- Mueller, A., Armbruster, D., Moser, D. A., Canli, T., Lesch, K.-P., Brocke, B., & Kirschbaum, C. (2011). Interaction of Serotonin Transporter Gene-Linked Polymorphic Region and Stressful Life Events Predicts Cortisol Stress Response. *Neuropsychopharmacology*, (36), 1332 – 1339.
- Mueller, A., Brocke, B., Fries, E., Lesch, K.-P., & Kirschbaum, C. (2010). The role of the serotonin transporter polymorphism for the endocrine stress response in newborns. *Psychoneuroendocrinology*, 35(2), 289–296. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.07.002
- Newnham, C. A., Inder, T. E., & Milgrom, J. (2009). Measuring preterm cumulative stressors within the NICU: The neonatal infant stressor scale. *Early Human Development*, 85(9), 549–555. doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.05.002

- Oak, J. N., Oldenhof, J., & Van Tol, H. H. . (2000). The dopamine D4 receptor: one decade of research. *European Journal of Pharmacology*, 405(1-3), 303–327. doi:10.1016/S0014-2999(00)00562-8
- Onishi, S., Miyazawa, G., Nishimura, Y., Sugiyama, S., Yamakawa, T., Inagaki, H., ... Lsobe, K. (1983). Postnatal Development of Circadian Rhythm in Serum Cortisol Levels in Children. *Pediatrics*, 72(3), 399–404.
- Ormel, J., & Wohlfarth, T. (1991). How neuroticism, long-term difficulties, and life situation change influence psychological distress: A longitudinal model. *Journal of Personality and Social Psychology*, 60(5), 744–755. doi:10.1037//0022-3514.60.5.744
- Osterholm, E. A., Hostinar, C. E., & Gunnar, M. R. (2012). Alterations in stress responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in small for gestational age infants. *Psychoneuroendocrinology*, 37(10), 1719–1725. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.005
- Owens, M., Goodyer, I. M., Wilkinson, P., Bhardwaj, A., Abbott, R., Croudace, T., ... Sahakian, B. J. (2012). 5-HTTLPR and Early Childhood Adversities Moderate Cognitive and Emotional Processing in Adolescence. *PLoS ONE*, 7(11), e48482. doi:10.1371/journal.pone.0048482
- Park, A., Sher, K. J., Todorov, A. A., & Heath, A. C. (2011). Interaction between the DRD4 VNTR polymorphism and proximal and distal environments in alcohol dependence during emerging and young adulthood. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(3), 585–595. doi:10.1037/a0022648
- Parry, G. (2003). CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*, 361(9371), 1789.
- Peng, N.-H., Bachman, J., Jenkins, R., Chen, C.-H., Chang, Y.-C., Chang, Y.-S., & Wang, T.-M. (2009). Relationships between environmental stressors and stress biobehavioral responses of preterm infants in NICU. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 23(4), 363–371.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature neuroscience*, 8(6), 828–834.

- Pluess, M., & Belsky, J. (2009). Differential susceptibility to rearing experience: The case of childcare. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(4), 396–404.
- Pluess, Michael, & Belsky, J. (2010). Children's differential susceptibility to effects of parenting. *Family Science*, 1(1), 14–25.
- Poehlmann, J., Schwichtenberg, A. J. M., Schlafer, R. J., Hahn, E., Bianchi, J.-P., & Warner, R. (2011). Emerging self-regulation in toddlers born preterm or low birth weight: Differential susceptibility to parenting? *Development and Psychopathology*, 23(01), 177–193. doi:10.1017/S0954579410000726
- Powls, A., Botting, N., Cooke, R. W., & Marlow, N. (1995). Motor impairment in children 12 to 13 years old with a birthweight of less than 1250 g. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 73(2), F62–F66. doi:10.1136/fn.73.2.F62
- Powls, A., Botting, N., Cooke, R. W., Pilling, D., & Marlow, N. (1996). Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 75(3), F152–F157. doi:10.1136/fn.75.3.F152
- Price, D. A., Close, G. C., & Fielding, B. A. (1983). Age of appearance of circadian rhythm in salivary cortisol values in infancy. *Archives of Disease in Childhood*, 58(6), 454–456. doi:10.1136/ad.58.6.454
- Propper, C., Willoughby, M., Halpern, C. T., Carbone, M. A., & Cox, M. (2007). Parenting quality, DRD4, and the prediction of externalizing and internalizing behaviors in early childhood. *Developmental Psychobiology*, 49(6), 619–632. doi:10.1002/dev.20249
- Ptacek, R., Kuzelova, H., & Stefano, G. B. (2011). Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 17(9), RA215.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.-Y., Eaves, L., Hoh, J., ... Merikangas, K. R. (2009). Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression: A Meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 301(23), 2462–2471. doi:10.1001/jama.2009.878

- Rothbart, M. K. (1982). The concept of difficult temperament: A critical analysis of Thomas, Chess, and Korn. *Merrill-Palmer Quarterly* (1982-), 35–40.
- Rothbart, M. K., & Bates, J. E. (1998). Temperament. In N. Eisenberg (Hrsg.), *Handbook of child psychology, 5th ed.: Vol 3. Social, emotional, and personality development*. (S. 105–176). Hoboken, NJ US: John Wiley & Sons Inc.
- Sanson, A. (2004). Connections between Temperament and Social Development: A Review. *Social Development*, 13(1), 142–170.
- Santiago, L. B., Jorge, S. M., & Moreira, A. C. (1996). Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clinical Endocrinology*, 44(2), 157–161. doi:10.1046/j.1365-2265.1996.645466.x
- Saridjan, N. S., Huizink, A. C., Koetsier, J. A., Jaddoe, V. W., Mackenbach, J. P., Hofman, A., ... Tiemeier, H. (2010). Do social disadvantage and early family adversity affect the diurnal cortisol rhythm in infants? The Generation R Study. *Hormones and Behavior*, 57(2), 247–254. doi:10.1016/j.yhbeh.2009.12.001
- Schmidt, L. A., Fox, N. A., & Hamer, D. H. (2007). Evidence for a gene–gene interaction in predicting children’s behavior problems: Association of serotonin transporter short and dopamine receptor D4 long genotypes with internalizing and externalizing behaviors in typically developing 7-year-olds. *Development and Psychopathology*, 19(04). doi:10.1017/S0954579407000569
- Schmidt, L. A., Fox, N. A., Rubin, K. H., Sternberg, E. M., Gold, P. W., Smith, C. C., & Schulkin, J. (1997). Behavioral and neuroendocrine responses in shy children. *Developmental Psychobiology*, 30(2), 127–140. doi:10.1002/(SICI)1098-2302(199703)30:2<127::AID-DEV4>3.0.CO;2-S
- Schwartz, E. B. G. (1998). Assessing Salivary Cortisol in Studies of Child Development. *Child Development*, 69(6), 1501.
- Selye, H. (1976). Stress without Distress. In G. Serban (Hrsg.), *Psychopathology of Human Adaptation* (S. 137–146). Springer US. Abgerufen von [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-2238-2\\_9](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-2238-2_9)

- Slattery, M. M., & Morrison, J. J. (2002). Preterm delivery. *The Lancet*, 360(9344), 1489–1497. doi:10.1016/S0140-6736(02)11476-0
- Smith, G. C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T. H., ... Inder, T. (2011). Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Annals of Neurology*, 70(4), 541–549. doi:10.1002/ana.22545
- Smyth, J. M., Ockenfels, M. C., Gorin, A. A., Catley, D., Porter, L. S., Kirschbaum, C., ... Stone, A. A. (1997). Individual differences in the diurnal cycle of cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 22(2), 89–105. doi:10.1016/S0306-4530(96)00039-X
- Stein, M. B., Schork, N. J., & Gelernter, J. (2007). Gene-by-Environment (Serotonin Transporter and Childhood Maltreatment) Interaction for Anxiety Sensitivity, an Intermediate Phenotype for Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 312–319. doi:10.1038/sj.npp.1301422
- Sterling, P. (2004). Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology, and rational therapeutics. *Allostasis*. Abgerufen von [http://www.brown.edu/Departments/Human\\_Development\\_Center/Roundtable/Sterling.pdf](http://www.brown.edu/Departments/Human_Development_Center/Roundtable/Sterling.pdf)
- Surtees, P. G., Wainwright, N. W. J., Willis-Owen, S. A. G., Luben, R., Day, N. E., & Flint, J. (2006). Social Adversity, the Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Polymorphism and Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 59(3), 224–229. doi:10.1016/j.biopsych.2005.07.014
- SwissHealthMed (n.d.). Abgerufen am: 13. Juni 2013, von [http://www.swisshealthmed.de/tl\\_files/shm/theme/Cortisol-Tagesspiegel\\_SHM.jpg](http://www.swisshealthmed.de/tl_files/shm/theme/Cortisol-Tagesspiegel_SHM.jpg)
- Tarullo, A. R., & Gunnar, M. R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and Behavior*, 50(4), 632–639. doi:10.1016/j.yhbeh.2006.06.010
- Taylor, S. E., Way, B. M., Welch, W. T., Hilmert, C. J., Lehman, B. J., & Eisenberger, N. I. (2006). Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology. *Biological psychiatry*, 60(7), 671–676.
- Thomas, A., & Chess, S. (1977). *Temperament and development*. Brunner/Mazel.
- Thomas, A., Chess, S., & Korn, S. J. (1982). The reality of difficult temperament. *Merrill-Palmer Quarterly* (1982-), 1–20.

- Tout, K., de Haan, M., Campbell, E. K., & Gunnar, M. R. (1998). Social Behavior Correlates of Cortisol Activity in Child Care: Gender Differences and Time-of-Day Effects. *Child Development*, 69(5), 1247. doi:10.2307/1132263
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 865–871.
- Van der Kooy-Hofland, V. A. C., van der Kooy, J., Bus, A. G., van IJzendoorn, M. H., & Bonsel, G. J. (2012). Differential susceptibility to early literacy intervention in children with mild perinatal adversities: Short- and long-term effects of a randomized control trial. *Journal of Educational Psychology*, 104(2), 337–349. doi:10.1037/a0026984
- Van der Vegt, E. J. M., van der Ende, J., Kirschbaum, C., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). Early neglect and abuse predict diurnal cortisol patterns in adults. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 660–669. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.11.004
- Van Zeijl, J., Mesman, J., Stolk, M. N., Alink, L. R. A., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., ... Koot, H. M. (2007). Differential susceptibility to discipline: The moderating effect of child temperament on the association between maternal discipline and early childhood externalizing problems. *Journal of Family Psychology*, 21(4), 626–636. doi:10.1037/0893-3200.21.4.626
- Vinberg, M., Mellerup, E., Andersen, P. K., Bennike, B., & Kessing, L. V. (2010). Variations in 5-HTTLPR: Relation to familiar risk of affective disorder, life events, neuroticism and cortisol. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(1), 86–91. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.10.002
- Wankerl, M., Zyriax, B.-C., Bondy, B., Hinkelmann, K., Windler, E., & Otte, C. (2010). Serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and diurnal cortisol: A sex by genotype interaction. *Biological Psychology*, 85(2), 344–346. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.07.007
- Watamura, S. E., Donzella, B., Kertes, D. A., & Gunnar, M. R. (2004). Developmental changes in baseline cortisol activity in early childhood: Relations with napping and effortful control. *Developmental Psychobiology*, 45(3), 125–133. doi:10.1002/dev.20026

- Watamura, S. E., Sebanc, A. M., & Gunnar, M. R. (2002). Rising cortisol at childcare: Relations with nap, rest, and temperament. *Developmental Psychobiology*, 40(1), 33–42. doi:10.1002/dev.10011
- Way, B. M., & Taylor, S. E. (2010). The Serotonin Transporter Promoter Polymorphism Is Associated with Cortisol Response to Psychosocial Stress. *Biological Psychiatry*, 67(5), 487–492. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.021
- Wilhelm, K., Mitchell, P. B., Niven, H., Finch, A., Wedgwood, L., Scimone, A., ... Schofield, P. R. (2006). Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *The British Journal of Psychiatry*, 188(3), 210–215. doi:10.1192/bjp.bp.105.009522
- Wittchen, H.-U., & Hoyer, J. (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie (Lehrbuch mit Online-Materialien)*. Springer DE.
- Wong, A., Buckle, C. E., & Van Tol, H. H. . (2000). Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? *European Journal of Pharmacology*, 410(2-3), 183–203. doi:10.1016/S0014-2999(00)00815-3
- Yehuda, R., Teicher, M. H., Trestman, R. L., Levengood, R. A., & Siever, L. J. (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: A chronobiological analysis. *Biological Psychiatry*, 40(2), 79–88. doi:10.1016/0006-3223(95)00451-3

## **8. Abbildungsverzeichnis**

*Abbildung 1:* Differential susceptibility und Diathese Stress Modell

*Abbildung 2:* Der Genpolymorphismus 5-HTTLPR

*Abbildung 3:* Der Genpolymorphismus DRD4

*Abbildung 4:* Typischer Verlauf des circadianen Rhythmus des Cortisols

*Abbildung 5:* Cortisolmittelwerte der Früh- und Reifgeborenen zu vier Tageszeitpunkten

*Abbildung 6:* Verteilung der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR

*Abbildung 7:* Verteilung der Plastizitätsallele des DRD4

*Abbildung 8:* Interaktionseffekt des 5-HTTLPR mit Früh- und Reifgeburt

*Abbildung 9:* Interaktionseffekt des DRD4 mit Früh- und Reifgeburt

*Abbildung 10:* Interaktionseffekt des schwierigen Temperaments mit Früh- und Reifgeburt

*Abbildung 11:* Interaktionseffekt des DRD4 Gestationsalter

*Abbildung 12:* Interaktionseffekt des DRD4 mit durchschnittlichem postnatalem Stress

## 9. Tabellenverzeichnis

|                    |                                                                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tabelle 1:</i>  | Stichprobe und ihre Merkmale                                                                              |
| <i>Tabelle 2:</i>  | Skalen der Toddler Temperament Scale                                                                      |
| <i>Tabelle 3:</i>  | Hauptkomponentenanalyse der TTS Items Zugänglichkeit, Anpassungsfähigkeit und Stimmung. Komponentenmatrix |
| <i>Tabelle 4:</i>  | Hauptkomponentenanalyse der EBI Items Stimmung, Anpassungsfähigkeit und Hyperaktivität. Komponentenmatrix |
| <i>Tabelle 5:</i>  | Korrelation des Slope mit Alter und Geschlecht                                                            |
| <i>Tabelle 6:</i>  | Gestationsalter und postnatale Belastung                                                                  |
| <i>Tabelle 7:</i>  | Korrelation des Slope mit postnataler Belastung                                                           |
| <i>Tabelle 8:</i>  | Korrelation des Slope mit Susceptibility Faktoren                                                         |
| <i>Tabelle 9:</i>  | Poweranalyse: Benötigte Stichprobengröße                                                                  |
| <i>Tabelle 10:</i> | Poweranalyse: Tatsächliche und benötigte Effektstärke und benötigte Stichprobengröße                      |

**ANHANG**

|          |                                       |
|----------|---------------------------------------|
| <b>A</b> | Abstract                              |
| <b>B</b> | Zusammenfassung                       |
| <b>C</b> | Ergebnisse – Tabellen und Abbildungen |
| <b>D</b> | DNA-Auswertung                        |
| <b>E</b> | TTS                                   |
| <b>F</b> | EBI                                   |
| <b>G</b> | NISS                                  |
| <b>H</b> | Lebenslauf                            |

## A Abstract

The present study examined the moderating influence of 5-HTTLPR, DRD4 and difficult temperament on the relation between postnatal strain and the stress regulation of 35 preterm and 30 full-term children between the age of 12 and 30 months. Concretely the study attends to the question, whether in this context 5-HTTLPR, DRD4 and difficult temperament function as susceptibility factors in the sense of Belsky and Pluess.

The data for the preterm children was collected in the context of the pilot study *Kindliche Belastungsstudie* (KiBela). It was matched with data of full-term children, collected within the *Parenting und Co-Parenting* study. Data was assessed via home visits as part of which the children's parents were asked to fill out temperament questionnaires. In order to determine the stress regulation, by use of the diurnal cortisol profile, parents collected for saliva samples at four given daytimes. Cheek cells were collected and DNA genotyping was carried out. DNA was coded for the short/long allele of the 5-HTTLPR and the polymorphism of the DRD4 tandem repeats on the 3rd exon. Further the postnatal strain was quantified by collecting and analyzing data from the neonatal unit of the Universitätsklinik Wien.

Preterm children show a flattened cortisol daytime rhythm compared to full-term children. Due to methodological issues and a small sample size no significant moderating effects of 5-HTTLPR, DRD4 and difficult temperament could be found. Nevertheless the results can point out interesting and useful directions of proceeding studies, such as the further investigation of gene-gene interaction in connection with preterm birth or postnatal strain.

## B Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte den moderierenden Einfluss von 5-HTTLPR, DRD4 und schwierigem Temperament auf den Zusammenhang zwischen postnataler Belastung und der Stressregulation 35 früh- und 30 reifgeborener Kinder im 12. – 30. Lebensmonat. Die Studie widmete sich konkret der Frage, ob 5-HTTLPR, DRD4 und schwieriges Temperament in diesem Zusammenhang als Susceptibility Faktoren im Sinne von Belsky und Pluess fungieren.

Die Daten der frühgeborenen Kinder entstammen der *Kindlichen Belastungsstudie* (KiBela). Diese wurden mit denen der Reifgeborenen verglichen, die im Rahmen der *Parenting und Co-Parenting* Studie erhoben wurden. Die Datenerhebung fand mittels Hausbesuchen bei den zu untersuchenden Familien statt. Im Zuge dieser Besuche wurden die Eltern gebeten Temperamentfragebögen zu beantworten. Für die Bestimmung der Stressregulation mittels Cortisoltagesprofil, entnahmen die Eltern dem Kind vier Speichelproben innerhalb festgelegter Zeiträume an einem Tag. Die DNA-Erhebung erfolgte an der Universität Wien mittels Wangenabstrich. Zur Bestimmung der postnatalen Belastung wurden Daten der neonatologischen Station der Universitätsklinik Wien herangezogen und analysiert.

Bisherige Studien zeigen, dass frühe Belastungen die Stressregulation von Kindern beeinflussen. Ob und wie sich die Stressregulation frühgeborener Kinder der der Reifgeborenen angleicht, ist unklar. Diese Studie bestätigte eine schlechtere Stressregulation der frühgeborenen Kinder im zweiten Lebensjahr. Die Ergebnisse der moderierenden Einflüsse von 5-HTTLPR und DRD4 dieser Studie lassen keine Interpretation zu, da eine stark ungleiche Verteilung der Plastizitätsallele und eine geringe Stichprobengröße die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Die Arbeit kann jedoch unter dem Aspekt betrachtet werden, dass sie wichtige methodische und inhaltliche Hinweise für fortschreitende Untersuchungen liefert.

## C Ergebnisse – Tabellen und Abbildungen

### Voranalysen

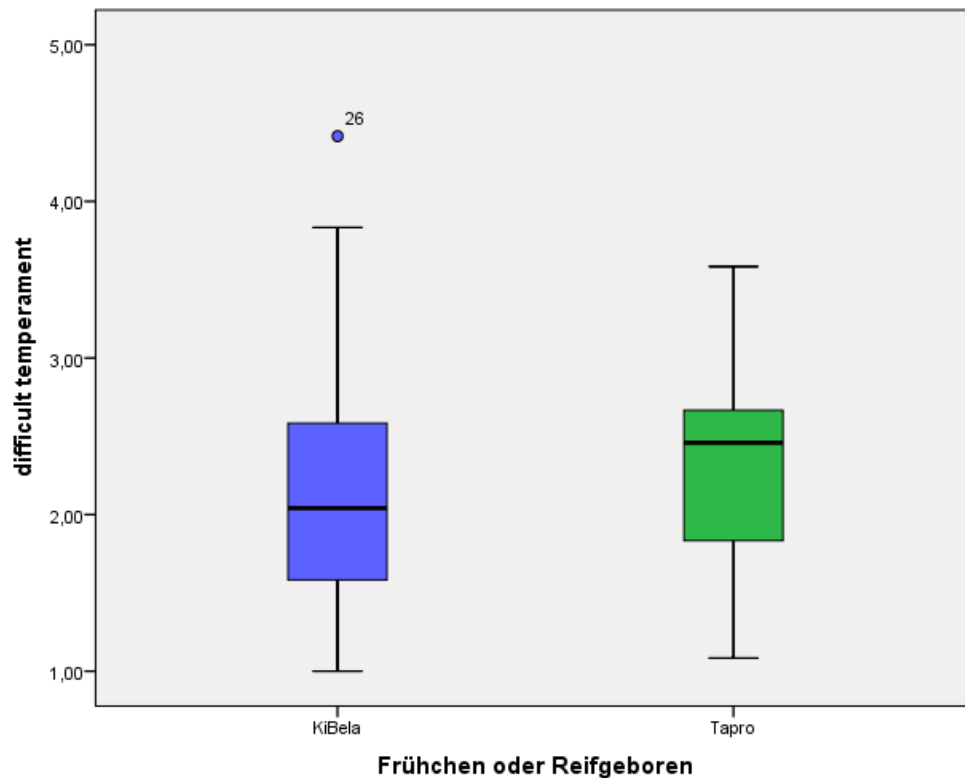


Abbildung a. Difficult Temperament in der Stichprobe der Früh und Reifgeborenen

**(H 1) Es besteht ein Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und dem Temperament**

| Temperament | Frühchen    | Reifgeborene | Gesamt      |
|-------------|-------------|--------------|-------------|
| 5-HTTLPR    | $r = -.153$ | $r = -.137$  | $r = -.177$ |
|             | $p > .05$   | $p > .05$    | $p > .05$   |
| DRD4        | $r = -.031$ | $r = -.154$  | $r = -.098$ |
|             | $p > .05$   | $p > .05$    | $p > .05$   |

\*= $p < .05$ . Spearman Korrelationen Anzahl Plastizitätsallele mit schwierigem Temperament

**(H 2.1) Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele, desto eher lässt sich die Stressregulation durch den Gestationsstatus vorhersagen**

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Gesamt. Modell:  $slp \sim \text{Gestationsstatus} * 5\text{-HTTLPR}$*

| Variable                  | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|---------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus          | -.019 | .008 | -.292** | .071**      |              |
| 2. Schritt                |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus          | -.020 | .008 | -.308** | .059*       | .003         |
| 5-HTTLPR                  | -.003 | .006 | -.060   |             |              |
| 3. Schritt                |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus          | -.021 | .008 | -.329** | .085**      | .040         |
| 5-HTTLPR                  | -.041 | .024 | -.844*  |             |              |
| Gestationsstatus*5-HTTLPR | .022  | .013 | -.804   |             |              |

\* $p < .10$ , \*\* $p < .05$ , \*\*\* $p < .01$ .

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Gesamt. Modell:  $slp \sim \text{Gestationsstatus} * \text{DRD4}$*

| Variable              | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-----------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt            |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus      | -.022 | .008 | -.335** | .097***     |              |
| 2. Schritt            |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus      | -.022 | .008 | -.330** | .095**      | .012         |
| DRD4                  | 0.006 | .007 | .112    |             |              |
| 3. Schritt            |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus      | -.022 | .008 | -.330** | .118*       | .037         |
| DRD4                  | .006  | .021 | .708*   |             |              |
| Gestationsstatus*DRD4 | -.021 | .013 | -.626   |             |              |

\* $p < .10$ , \*\* $p < .05$ , \*\*\* $p < .01$ .

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Gesamt. Modell:  $slp \sim \text{Gestationsstatus} * \text{Plastizitätsallele gesamt}$*

| Variable                            | B     | SE B | $\beta$  | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-------------------------------------|-------|------|----------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                          |       |      |          |             |              |
| Gestationsstatus                    | -.022 | .008 | -.335*** | .097***     |              |
| 2. Schritt                          |       |      |          |             |              |
| Gestationsstatus                    | -.022 | .008 | -.337*** | .082**      | .000         |
| Plastizitätsallele                  | .000  | .004 | -.010    |             |              |
| 3. Schritt                          |       |      |          |             |              |
| Gestationsstatus                    | -.022 | .008 | -.338*** | .068        | .001         |
| Plastizitätsallele                  | -.005 | .016 | -.129    |             |              |
| Gestationsstatus*Plastizitätsallele | .003  | .009 | -.124    |             |              |

\* $p < .10$ , \*\* $p < .05$ , \*\*\* $p < .01$ .

**(H 2.2) Je schwieriger das Temperament, desto eher lässt sich die Stressregulation durch den Gestationsstatus vorhersagen**

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Gesamt. Modell:  $slp \sim \text{Gestationsstatus} * \text{Temperament}$*

| Variable                     | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|------------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                   |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus             | -.019 | .008 | -.295** | .071**      |              |
| 2. Schritt                   |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus             | -.019 | .008 | -.285** | .101**      | .045*        |
| Temperament                  | -.010 | .006 | -.212*  |             |              |
| 3. Schritt                   |       |      |         |             |              |
| Gestationsstatus             | -.019 | .012 | -.284** | .086**      | .001         |
| Temperament                  | -.006 | .008 | -.126   |             |              |
| Gestationsstatus*Temperament | -.003 | .012 | -.091   |             |              |

\* $p < .10$ , \*\* $p < .05$ , \*\*\* $p < .01$ .

**(H 3.1) Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele, desto eher lässt sich die Stressregulation durch das Gestationsalter vorhersagen**

**H 3.1 – Gesamtstichprobe**

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Gesamt. Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * 5\text{-HTTLPR}$*

| Variable                 | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|--------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt               |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter          | .000  | .000 | -.275** | .061**      |              |
| 2. Schritt               |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter          | .000  | .000 | -.284** | .047*       | .002         |
| 5-HTTLPR                 | .002  | .006 | -.043   |             |              |
| 3. Schritt               |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter          | .000  | .000 | -.302** | .074*       | .041         |
| 5-HTTLPR                 | -.007 | .007 | -.151   |             |              |
| Gestationsalter*5-HTTLPR | .000  | .000 | .228    |             |              |

\* $p < .10$ , \*\* $p < .05$ , \*\*\* $p < .01$ .

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Gesamt, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{DRD4}$* 

| Variable              | B    | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-----------------------|------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt            |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter       | .000 | .000 | -.310** | .081**      |              |
| 2. Schritt            |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter       | .000 | .000 | -.302** | .076**      | .011         |
| DRD4                  | .006 | .007 | .104    |             |              |
| 3. Schritt            |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter       | .000 | .000 | -.298** | .102**      | .039         |
| DRD4                  | .008 | .007 | .141    |             |              |
| Gestationsalter *DRD4 | .000 | .000 | -.202   |             |              |

\*p&lt;.10, \*\*p&lt;.05, \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Gesamt, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{Plastizitätsallele}$  gesamt*

| Variable                            | B    | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-------------------------------------|------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                          |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter                     | .000 | .000 | -.310** | .081**      |              |
| 2. Schritt                          |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter                     | .000 | .000 | -.310** | .065*       | .000         |
| Plastizitätsallele                  | .000 | .004 | -.001   |             |              |
| 3. Schritt                          |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter                     | .000 | .000 | -.311** | .050        | .001         |
| Plastizitätsallele                  | .000 | .005 | -.010   |             |              |
| Gestationsalter *Plastizitätsallele | .000 | .000 | .035    |             |              |

\*p&lt;.10, \*\*p&lt;.05, \*\*\*p&lt;.01.

**(H 3.1 – Frühgeborene)***Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * 5\text{-HTTLPR}$* 

| Variable                  | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|---------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter           | .000  | .000 | .018    | -.031       |              |
| 2. Schritt                |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter           | .000  | .000 | .064    | .034        | .092*        |
| 5-HTTLPR                  | -.019 | .011 | -.307*  |             |              |
| 3. Schritt                |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter           | .000  | .000 | .007    | .025        | .021         |
| 5-HTTLPR                  | -.018 | .011 | -.280   |             |              |
| Gestationsalter *5-HTTLPR | .001  | .001 | .156    |             |              |

\*p&lt;.10, \*\*p&lt;.05, \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{DRD4}$* 

| Variable               | B    | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|------------------------|------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt             |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter        | .000 | .000 | .055    | -.030       |              |
| 2. Schritt             |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter        | .000 | .000 | .100    | .056        | .114*        |
| DRD4                   | .018 | .009 | .341*   |             |              |
| 3. Schritt             |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter        | .000 | .000 | .080    | .031        | .007         |
| DRD4                   | .018 | .010 | .331*   |             |              |
| Gestationsalter * DRD4 | .000 | .001 | -.089   |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{Plastizitätsallele gesamt}$* 

| Variable                             | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|--------------------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                           |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter                      | .000  | .000 | .055    | -.030       |              |
| 2. Schritt                           |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter                      | .000  | .000 | .057    | -.063       | .003         |
| Plastizitätsallele                   | -.002 | .007 | -.052   |             |              |
| 3. Schritt                           |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter                      | .000  | .000 | .054    | -.100       | .001         |
| Plastizitätsallele                   | -.002 | .008 | -.045   |             |              |
| Gestationsalter * Plastizitätsallele | .000  | .000 | .028    |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

**(H 3.1 – Reifgeborene)***Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Reifgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * 5\text{-HTTLPR}$* 

| Variable                 | B    | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|--------------------------|------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt               |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter          | .000 | .001 | .005    | -.036       |              |
| 2. Schritt               |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter          | .000 | .001 | .001    | -.066       | .007         |
| 5-HTTLPR                 | .000 | .008 | .084    |             |              |
| 3. Schritt               |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter          | .000 | .001 | .014    | -.096       | .010         |
| 5-HTTLPR                 | .003 | .008 | .080    |             |              |
| Gestationsalter*5-HTTLPR | .000 | .001 | -.100   |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Reifgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{DRD4}$* 

| Variable              | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-----------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt            |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter       | .000  | .001 | .005    | -.036       |              |
| 2. Schritt            |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter       | .000  | .001 | .001    | -.069       | .005         |
| DRD4                  | -.003 | .009 | -.069   |             |              |
| 3. Schritt            |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter       | .000  | .001 | .006    | -.109       | .001         |
| DRD4                  | -.004 | .010 | -.081   |             |              |
| Gestationsalter *DRD4 | .000  | .001 | .030    |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Reifgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{Plastizitätsallele gesamt}$* 

| Variable                            | B    | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-------------------------------------|------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                          |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter                     | .000 | .001 | .005    | -.036       |              |
| 2. Schritt                          |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter                     | .000 | .001 | .005    | -.074       | .000         |
| Plastizitätsallele                  | .001 | .006 | .021    |             |              |
| 3. Schritt                          |      |      |         |             |              |
| Gestationsalter                     | .000 | .001 | .002    | -.107       | .007         |
| Plastizitätsallele                  | .001 | .006 | .021    |             |              |
| Gestationsalter *Plastizitätsallele | .000 | .001 | -.085   |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

### (H 3.2) Je schwieriger das Temperament, desto eher lässt sich die Stressregulation durch das Gestationsalter vorhersagen

#### (H 3.2 – Gesamtstichprobe)

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Gesamt, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{Temperament}$* 

| Variable                     | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|------------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                   |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter              | .000  | .000 | -.270** | .057**      |              |
| 2. Schritt                   |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter              | .000  | .000 | -.251** | .082**      | .040         |
| Temperament                  | -.009 | .006 | -.201   |             |              |
| 3. Schritt                   |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter              | .000  | .000 | -.258** | .075*       | .009         |
| Temperament                  | -.011 | .006 | -.236*  |             |              |
| Gestationsalter *Temperament | .000  | .000 | -.103   |             |              |

\*p&lt;.10, \*\*p&lt;.05, \*\*\*p&lt;.01.

**(H 3.2 – Frühgeborene)***Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{Temperament}$* 

| Variable                    | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-----------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                  |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter             | .000  | .001 | .032    | -.041       |              |
| 2. Schritt                  |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter             | .000  | .001 | .031    | -.039       | .043         |
| Temperament                 | -.012 | .012 | -.207   |             |              |
| 3. Schritt                  |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter             | .000  | .023 | .023    | -.085       | .002         |
| Temperament                 | -.011 | .012 | -.196   |             |              |
| Gestationsalter*Temperament | .000  | .001 | .045    |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

**(H 3.2 - Reifgeborene)***Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Reifgeborene, Modell:  $slp \sim \text{Gestationsalter} * \text{Temperament}$* 

| Variable                    | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-----------------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt                  |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter             | .000  | .001 | .032    | -.041       |              |
| 2. Schritt                  |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter             | .000  | .001 | .031    | -.039       | .043         |
| Temperament                 | -.012 | .012 | -.207   |             |              |
| 3. Schritt                  |       |      |         |             |              |
| Gestationsalter             | .000  | .001 | .023    | -.085       | .002         |
| Temperament                 | -.011 | .012 | -.196   |             |              |
| Gestationsalter*Temperament | .001  | .001 | .045    |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

**(H 4.1) Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des 5-HTTLPR bei Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation**

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim NAUC * 5-HTTLPR$*

| Variable                                        | B                     | SE B                 | $\beta$                 | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-------------|--------------|
| 1. Schritt<br>NAUC                              | .000                  | .000                 | -.005                   | -.034       |              |
| 2. Schritt<br>NAUC<br>5-HTTLPR                  | .000<br>-.019         | .000<br>.012         | -.079<br>-.299          | .018        | .084         |
| 3. Schritt<br>NAUC<br>5-HTTLPR<br>NAUC*5-HTTLPR | .000<br>-.019<br>.000 | .000<br>.012<br>.000 | -.079<br>-.297<br>-.010 | -.018       | .000         |

\*p<.10. \*\*p<.05. \*\*\*p<.01.

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim NAUC2w * 5-HTTLPR$*

| Variable                                            | B                     | SE B                 | $\beta$                 | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-------------|--------------|
| 1. Schritt<br>NAUC2w                                | .000                  | .000                 | -.048                   | -.032       |              |
| 2. Schritt<br>NAUC2w<br>5-HTTLPR                    | .000<br>-.020         | .000<br>.012         | -.114<br>-.304          | .025        | .088         |
| 3. Schritt<br>NAUC2w<br>5-HTTLPR<br>NAUC2w*5-HTTLPR | .000<br>-.017<br>.000 | .000<br>.012<br>.000 | -.064<br>-.259<br>-.212 | .035        | .042         |

\*p<.10. \*\*p<.05. \*\*\*p<.01.

*Multiple, hierarchische Regression*

*Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim NMean * 5-HTTLPR$*

| Variable                                          | B                      | SE B                 | $\beta$                | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|---------------------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-------------|--------------|
| 1. Schritt<br>NMean                               | .003                   | .002                 | .269                   | .040        |              |
| 2. Schritt<br>NMean<br>5-HTTLPR                   | .003<br>-.015          | .002<br>.012         | .223<br>-.236          | .053        | .053         |
| 3. Schritt<br>NMean<br>5-HTTLPR<br>NMean*5-HTTLPR | .003<br>-.015<br>-.001 | .002<br>.012<br>.005 | .229<br>-.229<br>-.044 | .002        | .002         |

\*p<.10. \*\*p<.05. \*\*\*p<.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim NMean2w * 5-HTTLPR$* 

| Variable         | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|------------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt       |       |      |         |             |              |
| NMean2w          | .000  | .001 | .019    | -.034       |              |
| 2. Schritt       |       |      |         |             |              |
| NMean2w          | .000  | .001 | -.036   | .013        | .079         |
| 5-HTTLPR         | -.018 | .012 | -.286   |             |              |
| 3. Schritt       |       |      |         |             |              |
| NMean2w          | .000  | .002 | -.002   | .007        | .027         |
| 5-HTTLPR         | -.016 | .012 | -.256   |             |              |
| NMean2w*5-HTTLPR | -.003 | .004 | -.170   |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim CRIB * 5-HTTLPR$* 

| Variable        | B     | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-----------------|-------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt      |       |      |         |             |              |
| CRIB            | -.001 | .001 | -.137   | -.014       |              |
| 2. Schritt      |       |      |         |             |              |
| CRIB            | -.001 | .001 | -.188   | .059        | .101**       |
| 5-HTTLPR        | -.021 | .011 | -.322** |             |              |
| 3. Schritt      |       |      |         |             |              |
| CRIB            | -.001 | .001 | -.196   | .030        | .004         |
| 5-HTTLPR        | -.021 | .012 | -.331** |             |              |
| CRIB * 5-HTTLPR | .001  | .003 | .060    |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

**(H 4.2) Je höher die Anzahl der Plastizitätsallele des DRD4 der Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation**

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim NAUC * DRD4$* 

| Variable   | B    | SE B | $\beta$ | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|------------|------|------|---------|-------------|--------------|
| 1. Schritt |      |      |         |             |              |
| NAUC       | .000 | .000 | -.069   | -.031       |              |
| 2. Schritt |      |      |         |             |              |
| NAUC       | .000 | .000 | -.039   | .006        | .070         |
| DRD4       | .017 | .012 | .265    |             |              |
| 3. Schritt |      |      |         |             |              |
| NAUC       | .000 | .000 | -.026   | .003        | .030         |
| DRD4       | .011 | .014 | .164    |             |              |
| NAUC*DRD4  | .000 | .000 | .206    |             |              |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell: slp~NAUC2w\*DRD4*

| Variable                                    | B                    | SE B                 | ß                     | korr. R <sup>2</sup> | ΔR <sup>2</sup> |
|---------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| 1. Schritt<br>NAUC2w                        | .000                 | .000                 | -.042                 | -.034                |                 |
| 2. Schritt<br>NAUC2w<br>DRD4                | .000<br>.017         | .000<br>.012         | -.024<br>.268         | .005                 | .072            |
| 3. Schritt<br>NAUC2w<br>DRD4<br>NAUC2w*DRD4 | .000<br>.011<br>.000 | .000<br>.013<br>.000 | -.015<br>.165<br>.262 | .031                 | .058            |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell: slp~NMean\*DRD4*

| Variable                                  | B                    | SE B                 | ß                      | korr. R <sup>2</sup> | ΔR <sup>2</sup> |
|-------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------|
| 1. Schritt<br>NMean                       | .004                 | .002                 | .294                   | .054                 |                 |
| 2. Schritt<br>NMean<br>DRD4               | .004<br>.017         | .002<br>.011         | .294<br>.270           | .097*                | .073            |
| 3. Schritt<br>NMean<br>DRD4<br>NMean*DRD4 | .004<br>.009<br>.007 | .002<br>.011<br>.003 | .340*<br>.137<br>.392* | .212**               | .134**          |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell: slp~NMean2w\*DRD4*

| Variable                                      | B                    | SE B                 | ß                    | korr. R <sup>2</sup> | ΔR <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| 1. Schritt<br>NMean2w                         | .000                 | .002                 | .020                 | -.035                |                 |
| 2. Schritt<br>NMean2w<br>DRD4                 | .000<br>.017         | .001<br>.012         | .034<br>.271         | .005                 | .073            |
| 3. Schritt<br>NMean2w<br>DRD4<br>NMean2w*DRD4 | .000<br>.010<br>.004 | .006<br>.013<br>.003 | .057<br>.158<br>.301 | .053                 | .077            |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim CRIB * DRD4$* 

| Variable                                  | B                     | SE B                 | $\beta$               | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------|--------------|
| 1. Schritt<br>CRIB                        | -.001                 | .001                 | -.182                 | .000        |              |
| 2. Schritt<br>CRIB<br>DRD4                | -.001<br>.019         | .001<br>.011         | -.179<br>.305*        | .063        | .093*        |
| 3. Schritt<br>CRIB<br>DRD4<br>CRIB * DRD4 | -.001<br>.018<br>.001 | .001<br>.012<br>.003 | -.177<br>.288<br>.050 | .031        | .002         |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

### H4.3. Je schwieriger das Temperament der Frühchen, desto größer ist der Einfluss der postnatalen Belastung auf die Stressregulation

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim NAUC * Temperament$* 

| Variable                                              | B                     | SE B                 | $\beta$               | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------|--------------|
| 1. Schritt<br>NAUC                                    | .000                  | .000                 | .012                  | -.034       |              |
| 2. Schritt<br>NAUC<br>Temperament                     | .000<br>-.008         | .000<br>.007         | -.030<br>-.206        | -.028       | .041         |
| 3. Schritt<br>NAUC<br>Temperament<br>NAUC*Temperament | .000<br>-.006<br>.000 | .000<br>.007<br>.000 | .061<br>-.165<br>.212 | -.025       | .037         |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell:  $slp \sim NAUC2w * Temperament$* 

| Variable                                           | B                     | SE B                 | $\beta$               | korr. $R^2$ | $\Delta R^2$ |
|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------|--------------|
| 1. Schritt<br>NAUC2w                               | .000                  | .000                 | -.051                 | -.032       |              |
| 2. Schritt<br>NAUC2w<br>Temperament                | .000<br>-.008         | .000<br>.007         | -.062<br>-.203        | -.025       | .041         |
| 3. Schritt<br>NAUC2w<br>DRD4<br>NAUC2w*Temperament | .000<br>-.007<br>.000 | .000<br>.007<br>.000 | .016<br>-.190<br>.152 | -.044       | .017         |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell: slp~NMean\*Temperament*

| Variable                                                | B                     | SE B                 | ß                     | korr. R <sup>2</sup> | ΔR <sup>2</sup> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| 1. Schritt<br>NMean                                     | .003                  | .002                 | .273                  | .043                 |                 |
| 2. Schritt<br>NMean<br>Temperament                      | .003<br>-.006         | .002<br>.007         | .252<br>-.168         | .038                 | .028            |
| 3. Schritt<br>NMean<br>Temperament<br>NMean*Temperament | .003<br>-.004<br>.003 | .002<br>.007<br>.003 | .315<br>-.097<br>.191 | .034                 | .029            |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell: slp~NMean2w\*Temperament*

| Variable                                                     | B                     | SE B                 | ß                     | korr. R <sup>2</sup> | ΔR <sup>2</sup> |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| 1. Schritt<br>NMean2w                                        | .000                  | .001                 | .018                  | -.034                |                 |
| 2. Schritt<br>NMean2w<br>Temperament                         | .000<br>-.008         | .001<br>.007         | .006<br>-.199         | -.029                | .039            |
| 3. Schritt<br>NMean2w<br>Temperament<br>NMeanv2w*Temperament | .001<br>-.007<br>.002 | .002<br>.007<br>.002 | .101<br>-.175<br>.184 | -.040                | .025            |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

*Multiple, hierarchische Regression**Stichprobe: Frühgeborene, Modell: slp~CRIB\*Temperament*

| Variable                                               | B                     | SE B                 | ß                     | korr. R <sup>2</sup> | ΔR <sup>2</sup> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| 1. Schritt<br>CRIB                                     | .000                  | .001                 | -.009                 | -.033                |                 |
| 2. Schritt<br>CRIB<br>Temperament                      | -.009<br>.003         | .001<br>.007         | -.050<br>-.235        | -.012                | .054            |
| 3. Schritt<br>CRIB<br>Temperament<br>CRIB *Temperament | .000<br>-.009<br>.003 | .001<br>.007<br>.002 | .023<br>-.245<br>.241 | .010                 | .052            |

\*p&lt;.10. \*\*p&lt;.05. \*\*\*p&lt;.01.

**D DNA- Auswertung: PCR Zyklen***PCR Zyklen DRD4*

|             | Grad in Celsius | Dauer       | Wiederholungen der Schleife |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------------------|
| 1. Schleife | 96°             | 3 Minuten   | 10                          |
|             | 96°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 62°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 71°             | 1 Minute    |                             |
| 2. Schleife | 96°             | 30 Sekunden | 10                          |
|             | 64°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 72°             | 1 Minute    |                             |
| 3. Schleife | 72°             | 5 Minuten   |                             |

*PCR Zyklen DRD4 nested*

|             | Grad in Celsius | Dauer       | Wiederholungen der Schleife |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------------------|
| 1. Schleife | 96°             | 3 Minuten   | 35                          |
|             | 96°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 62°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 71°             | 1 Minute    |                             |
| 2. Schleife | 96°             | 30 Sekunden | 35                          |
|             | 62°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 72°             | 1 Minute    |                             |
| 3. Schleife | 72°             | 5 Minuten   |                             |

*PCR Zyklen 5-HTTLPR*

|             | Grad in Celsius | Dauer       | Wiederholungen der Schleife |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------------------|
| 1. Schleife | 96°             | 3 Minuten   | 10                          |
|             | 96°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 62°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 71°             | 1 Minute    |                             |
| 2. Schleife | 96°             | 30 Sekunden | 10                          |
|             | 62°             | 30 Sekunden |                             |
|             | 72°             | 1 Minute    |                             |
| 3. Schleife | 72°             | 5 Minuten   |                             |

*PCR Zyklen 5-HTTLPR nested*

|             | Grad in<br>Celsius | Dauer       | Wiederholungen<br>der Schleife |
|-------------|--------------------|-------------|--------------------------------|
| 1. Schleife | 96°                | 3 Minuten   | 32                             |
|             | 96°                | 30 Sekunden |                                |
|             | 62°                | 30 Sekunden |                                |
|             | 71°                | 1 Minute    |                                |
| 2. Schleife | 96°                | 30 Sekunden | 32                             |
|             | 62°                | 30 Sekunden |                                |
|             | 72°                | 1 Minute    |                                |
| 3. Schleife | 72°                | 5 Minuten   |                                |



[illegible]

[illegible]





### Der allgemeine Eindruck der Mutter vom Temperament des Kindes

**A:** Wie würden Sie das Temperament Ihres Kindes mit Ihren eigenen Worten beschreiben?

**B:** Im Vergleich zu dem, was Sie über andere Kinder im gleichen Alter wissen - wie würden Sie Ihr Kind in den nachfolgenden Kriterien beurteilen?  
Kreuzen Sie bitte nur eine Möglichkeit an!

I Aktivitätsniveau - Gesamtheit der körperlichen Aktivitäten während des Schlafens, des Essens, des Spielens, des Anziehens, ...

**(1) hoch**

**(2) mittel**

**(3) niedrig**

II Regelmäßigkeit der Körperfunktionen - schlafen, essen, ausscheiden ...

**(1) fast regelmäßig**

**(2) veränderlich**

**(3) nahezu unregelmäßig**

III Anpassungsfähigkeit an Veränderungen im Alltäglichen - wie leicht oder schwer fällt es dem Kind, in sozial erwünschter Form zu reagieren?

**(1) generell  
anpassungsfähig**

**(2) veränderlich**

**(3) generell langsam  
anpassungsfähig**

IV Reaktion auf neue Situationen - auf neue Reize, Lebensmittel, Personen, Umgebungen, Spielsachen, Vorgehensweisen.

**(1) sich annähern**

**(2) veränderlich**

**(3) sich zurückziehen**

V Niveau der sensorischen Reizschwelle - Summe der äußeren Reize (Geräusche, Veränderungen beim Essen oder bei Personen), die notwendig ist, um Veränderungen im Verhalten des Kindes hervorzurufen.

**(1) hohe Schwelle  
(viele Reize notwendig)**

**(2) mittel**

**(3) niedrige Schwelle  
(wenig Reize notwendig)**

VI Intensität der Reaktionen - nur die Stärke und Heftigkeit der Reaktionen, nicht deren Qualität.

**(1) gewöhnlich intensiv**

**(2) veränderlich**

**(3) gewöhnlich wenig intensiv**

VII Positive oder negative Stimmung - Summe des freundlichen bzw. unfreundlichen Verhaltens während eines Tages.

**(1) gewöhnlich positiv**

**(2) veränderlich**

**(3) gewöhnlich negativ**

VIII Aufmerksamkeit - Einfluss äußerer Reize (Geräusche, Spielsachen, Personen usw.) auf das Verhalten des Kindes.

**(1) wird leicht aufmerksam**

**(2) veränderlich**

**(3) nicht sehr aufmerksam**

IX Ausdauer und Aufmerksamkeitsspanne - Dauer einer spezifischen Beschäftigung mit und ohne äußere Störungen

**(1) ausdauernd**

**(2) veränderlich**

**(3) nicht ausdauernd**

**C:** In welcher Beziehung ist das Temperament Ihres Kindes ein Problem für Sie?

**D:** Im Allgemeinen ist das Temperament meines Kindes

(1) nicht anders als bei anderen Kindern

(2) ausgeprägter und schwieriger als bei anderen Kindern

(3) nicht so ausgeprägt wie bei anderen Kindern

## F EBI



Name des Projektkindes



**universität  
wien**

Projektkoordination

Andrea Witting

T +43 (664) 3484831

[andrea.witting@univie.ac.at](mailto:andrea.witting@univie.ac.at)

EBI

Liebe Mutter!

Die Erziehung eines Kindes bringt eine Vielzahl von Herausforderungen mit sich, die täglich bewältigt werden müssen. Dabei gibt es sicher auch Zeiten, in denen besondere Belastungen in der Erziehung auftreten, bei denen Sie als Mutter sehr gefordert sind. Mit den folgenden Fragen möchten wir näheren Aufschluss darüber gewinnen, wie Sie die zahlreichen Anforderungen erleben.

Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und kreuzen Sie die Antwort an, die am ehesten für Sie zutrifft. Überlegen Sie nicht lange, sondern antworten Sie spontan. Es geht um Ihr persönliches Empfinden, es gibt also keine „richtigen“ oder „falschen“ Fragen. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

|                                                                                                                                         | trifft<br>genau zu       | trifft<br>eher zu        | nicht<br>sicher          | trifft eher<br>nicht zu  | trifft gar<br>nicht zu   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Mein Kind ist wesentlich aktiver als andere Kinder.                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Seit ich mein Kind habe, bin ich öfter krank.                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Ich fühle mich durch die Verantwortung als Mutter manchmal eingeengt.                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Mein Kind ist oft unkonzentriert und leicht ablenkbar.                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Um meinem Kind gerecht zu werden, muss ich mich stärker einschränken, als ich mir vorgestellt hatte.                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. In der letzten Zeit fühle ich mich nicht mehr so fit und leistungsfähig wie früher.                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Seit ich Mutter bin, ist es schwieriger für mich, neue Kontakte zu knüpfen.                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Mein Kind hat mehr Schwierigkeiten als andere Kinder, sich zu konzentrieren und aufzupassen.                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Seit ich Mutter bin, habe ich weniger Gelegenheiten, meine Freunde oder Freundinnen zu treffen und neue Freundschaften zu schließen. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Ich habe nicht mehr so viel Energie, Dinge zu tun, die mir früher Spaß gemacht haben.                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Ich habe nicht mehr so viel Interesse an anderen Menschen wie früher.                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Im letzten halben Jahr war ich körperlich sehr erschöpft.                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Ich fühle mich oft auf mich allein gestellt.                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Ich habe das Gefühl, als Mutter auf vieles verzichten zu müssen.                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Ich fühle mich oft erschöpft, weil mein Kind so aktiv ist.                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Seit das Kind da ist, habe ich kaum noch Zeit für mich selbst.                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Mein Kind gerät schon bei Kleinigkeiten schnell aus der Fassung.                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Einige Dinge in der Erziehung meines Kindes fallen mir schwerer als ich erwartet hätte.                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Mein Kind braucht im Allgemeinen etwas länger als andere Kinder, um neue Dinge zu lernen.                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Wenn mein Kind etwas nicht bekommen kann, ist es oft nur schwer zu beruhigen.                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Es fällt mir manchmal schwer, mich in mein Kind einzufühlen.                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Mein Kind macht einige Dinge, die mich stören.                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Es fällt mir manchmal schwer herauszufinden, was mein Kind braucht.                                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

|     |                                                                                                                                                               | trifft<br>genau zu       | trifft<br>eher zu        | nicht<br>sicher          | trifft eher<br>nicht zu  | trifft gar<br>nicht zu   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 24. | Ich bin mir manchmal nicht sicher, ob ich den Anforderungen als Mutter wirklich gewachsen bin.                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. | In manchen Situationen wünsche ich mir, ich könnte besser nachempfinden, was in meinem Kind vorgeht.                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. | Meinem Kind fällt es manchmal schwer, sich an Veränderungen im Tagesablauf oder in der häuslichen Umgebung zu gewöhnen.                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. | Es dauert manchmal länger, bis Eltern ein Gefühl der Nähe und Wärme für ihr Kind entwickeln.                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. | Ich habe manchmal den Eindruck, dass mein Kind nicht so offen auf andere Menschen zugeht wie andere Kinder.                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. | Ich habe manchmal den Eindruck, dass ich mit einigen Dingen nicht besonders gut zurechtkomme.                                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. | Manchmal scheint mein Kind Dinge vergessen zu haben, die es schon einmal gelernt hatte, und zeigt Verhaltensweisen, die eher typisch für jüngere Kinder sind. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. | Mein Kind reagiert oft sehr heftig, wenn etwas passiert, das es nicht mag.                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. | Mutter zu sein ist schwieriger als ich dachte.                                                                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. | Seit das Kind da ist, verbringen mein Partner und ich nicht so viel Zeit gemeinsam wie ich mir wünsche.                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. | Mein Kind wacht oft bereits schlecht gelaunt auf.                                                                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35. | Es bedrückt mich, wenn ich merke, dass ich gereizt auf mein Kind reagiere.                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36. | Seit das Kind da ist, habe ich weniger Interesse an Sexualität.                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37. | Ich denke manchmal, dass ich etwas falsch mache, wenn mein Kind sich schlecht benimmt oder zu viel quengelt.                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38. | Einige Verhaltensweisen meines Kindes (z.B. trödeln, quengeln, nicht gehorchen, widersprechen) kosten mich viel Energie.                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39. | Ich habe den Eindruck, dass mein Kind mehr Zuwendung und Fürsorge braucht als andere Kinder.                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. | Es bedrückt mich, wenn ich darüber nachdenke, was man in der Erziehung alles falsch machen kann.                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. | Seit ich das Kind habe, unternehme ich nicht mehr so viel gemeinsam mit meinem Partner.                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. | Ich habe manchmal das Gefühl, es ist eigentlich meine Schuld, wenn mein Kind etwas verkehrt gemacht hat.                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 43. | Mein Kind tut einige Dinge, die mich stark fordern.                                                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 44. | Mein Kind ist oft launisch und leicht erregbar.                                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 45. | Mein Kind nörgelt und quengelt häufiger als andere Kinder.                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. | Durch das Kind sind einige Probleme in meiner Partnerschaft entstanden.                                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. | Ich habe bisweilen das Gefühl, dass mich mein Kind pausenlos in Anspruch nimmt.                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. | Beim Spielen ist mein Kind oft ungeduldig und wird schnell wütend.                                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**G NISS Scores**

| #  | Activity                                           | < 28<br>Weeks PCA | 28–32<br>Weeks PCA | 32–37<br>Weeks PCA |
|----|----------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|    | <i>NURSING</i>                                     | <i>3.00</i>       | <i>2.57</i>        | <i>2.29</i>        |
| 1  | Nappy changes                                      | 3.00              | 2.00               | 2.00               |
| 2  | Position changes                                   | 3.00              | 3.00               | 2.00               |
| 3  | Removing infant from incubator/ bed<br>(wrapped)   | 3.00              | 2.00               | 2.00               |
| 4  | Removing infant from incubator/ bed<br>(unwrapped) | 4.00              | 3.00               | 2.00               |
| 5  | Mouth care                                         | 2.00              | 2.00               | 2.00               |
| 6  | Eye toilet                                         | 2.00              | 2.00               | 2.00               |
| 7  | Suctioning of nose and mouth                       | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
|    | <i>PERIPHERAL VENOUS ACCES</i>                     | <i>3.50</i>       | <i>3.50</i>        | <i>3.25</i>        |
| 8  | Insertion of IV                                    | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
| 9  | Multiple attempts at insertion                     | 5.00              | 5.00               | 5.00               |
| 10 | Removal of IV                                      | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
| 11 | IV Flushing (to ensure patency of IV)              | 2.00              | 2.00               | 1.00               |
|    | <i>PERIPHERAL ARTERIAL ACCES</i>                   | <i>3.50</i>       | <i>3.50</i>        | <i>3.25</i>        |
| 12 | Insertion of IA catheter                           | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
| 13 | Multiple attempts at insertion                     | 5.00              | 5.00               | 5.00               |
| 14 | Removal of IA catheter                             | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
| 15 | Sampling eg. blood gases                           | 2.00              | 2.00               | 1.00               |
|    | <i>CENTRAL VASCULAR ACCESS</i>                     | <i>3.25</i>       | <i>3.25</i>        | <i>3.25</i>        |
| 16 | Insertion of UAC/UVC                               | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
| 17 | Multiple attempts at insertion                     | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
| 18 | 18 Removal of UAC/UVC                              | 2.00              | 2.00               | 2.00               |
| 19 | Insertion of percutaneous long line                | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
|    | <i>VENTILATION</i>                                 | <i>3.80</i>       | <i>3.40</i>        | <i>3.60</i>        |
| 20 | Intubation                                         | 5.00              | 5.00               | 5.00               |
| 21 | Insertion of Nasal CPAP tube                       | 4.00              | 3.00               | 4.00               |
| 22 | Receiving Nasal CPAP                               | 3.00              | 3.00               | 2.00               |
| 23 | Insertion of Hudson Prong                          | 3.00              | 3.00               | 3.000              |
| 24 | Suctioning of ETT tube                             | 4.00              | 3.00               | 4.00               |

| #  | Activity                           | < 28<br>Weeks PCA | 28–32<br>Weeks PCA | 32–37<br>Weeks PCA |
|----|------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|    | <i>NUTRITION</i>                   | <i>1.70</i>       | <i>1.70</i>        | <i>1.70</i>        |
| 25 | Insertion of nasogastric tube      | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
| 26 | Stomach aspiration via NGT         | 2.00              | 1.00               | 1.00               |
| 27 | Intermittent NGT feed              | 1.00              | 1.00               | 1.00               |
| 28 | Gavage feed                        | 3.00              | 2.00               | 2.00               |
| 29 | Bottle feed                        | 1.00              | 1.00               | 1.00               |
| 30 | Cup feed                           | 1.00              | 1.00               | 1.00               |
| 31 | Breast feed                        | 1.00              | 2.00               | 1.00               |
|    | <i>MEDICAL PROCEDURES</i>          | <i>4.50</i>       | <i>4.50</i>        | <i>4.50</i>        |
| 32 | Insertion Pneumothorax chest drain | 5.00              | 5.00               | 5.00               |
| 33 | Lumbar puncture                    | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
|    | <i>SURGERY</i>                     |                   |                    |                    |
| 34 | The actual procedure               | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
|    | <i>RADIOLOGY</i>                   | <i>2.80</i>       | <i>2.80</i>        | <i>2.60</i>        |
| 35 | Cardiac echocardiogram             | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
| 36 | ECG                                | 2.00              | 2.00               | 2.00               |
| 37 | Ultrasound                         | 3.00              | 2.00               | 2.00               |
| 38 | CT/MRI                             | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
| 39 | X-ray                              | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
|    | <i>MISCELLANEOUS</i>               | <i>3.20</i>       | <i>3.20</i>        | <i>3.20</i>        |
| 40 | Heel pricks                        | 4.00              | 4.00               | 4.00               |
| 41 | Attachment of monitor sensors      | 2.00              | 2.00               | 2.00               |
| 42 | Application of cream to body       | 2.00              | 2.00               | 2.00               |
| 43 | Being weighed                      | 3.00              | 3.00               | 3.00               |
| 44 | Eye examination                    | 5.00              | 5.00               | 5.00               |

1 = Not stressful 2 = a little stressful 3 = moderately stressful 4 = very stressful 5 = extremely stressful

## F Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Agnes Freiin von Boeselager  
Staatsbürgerschaft: Deutschland

### Ausbildung

---

|              |                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------|
| Seit WS 2007 | Universität Wien<br>Diplomstudium Psychologie                        |
| 1998 – 2006  | Erzbischöfliches Gymnasium St. Joseph Rheinbach<br>Abschluss: Abitur |

### Praktika und Arbeitserfahrung

---

|                              |                                                                                                                      |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 07/2013 – 08/2013            | Praktikum an der Psychosomatischen Klinik Schloss Waldleiningen                                                      |
| 02/2013 - 03/2013            | Wissenschaftliches Praktikum im Institut für medizinische Genetik der medizinischen Universität Wien                 |
| Seit 02/2013                 | Leitung der „Gemeinschaft junger Malteser“ (GjM)                                                                     |
| 11/2011 - 12/2012            | Wissenschaftliche Mitarbeit beim Forschungsprojekt „Kindliche Belastungsstudie“, Universität Wien                    |
| 04/2011 - 01/2012            | Wissenschaftliche Mitarbeit beim Forschungsprojekt „Parenting & Co-Parenting“, Universität Wien                      |
| Seit 09/2010                 | Leitung und Organisation des „Maltesercamp Rumänien“                                                                 |
| 07/2010 - 09/2010            | Praktikum im Alexianer Krankenhaus, Köln                                                                             |
| 08/2010 – 09/2010            | „Maltesercamp Rumänien“ Vintu de Jos / Rumänien<br>Ehrenamtliche Mithilfe im Sommercamp für Menschen mit Behinderung |
| 08/2009 – 09/2009            | „Maltesercamp Libanon“, Faraya / Libanon<br>Ehrenamtliche Mithilfe im Sommercamp für Menschen mit Behinderung        |
| 02/2009 – 03/2009            | „Cruz Blanca“ Movimiento de Vida Cristiana, Callao / Peru<br>Ehrenamtliche Sozialarbeit im Camp für Straßenkinder    |
| Sommer 2006<br>& Sommer 2007 | Entwicklung eines Weltjugendkatechismus („YOUCAT“)                                                                   |