



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Arbeit

FKBP5 – genetische Wirkungen auf das kindliche Stresssystem

verfasst von

Verena Hohengasser

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2015

Studienkennzahl: A298

Studienrichtung: Psychologie

Betreut von: Univ.-Prof. DDr. Lieselotte Ahnert

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der CENOF-Studie (Central European Network on Fatherhood), die am *Institut für Angewandte Psychologie: Gesundheit, Entwicklung und Förderung* der Universität Wien durchgeführt wurde und das Thema Vaterschaft als zentrales Anliegen untersuchte.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau Univ.-Prof. DDr. Lieselotte Ahnert für die Möglichkeit bedanken, an dieser Studie mitzuarbeiten. Abgesehen vom Erwerb eines umfangreichen Methodenwissens konnte ich im Zuge der Arbeit im CENOF-Projekt vielfältige Erfahrungen im Umgang mit Kindern und ihren Eltern sammeln, die für mich nachhaltig bedeutsam sind. Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Professor Ahnert für die umfassende Betreuung und Förderung sowie die Möglichkeit bedanken, die sie mir mit einem einmonatigen Aufenthalt im Labor des Universitätsklinikums Würzburg geboten hat. Großer Dank gilt außerdem dem gesamten CENOF-Team, allen voran Frau Mag. Barbara Supper, die mich bei der Erarbeitung dieser Diplomarbeit auf vielfältige Weise unterstützt hat. Auch während der gesamten Arbeit im CENOF-Projekt und danach als Praktikantin und Studienassistentin stand mir Frau Mag. Supper zur Seite und war stets offen für Fragen, Anliegen und Diskussionen. Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei Mag. Bernhard Piskernik, für seine geduldige Unterstützung bei unterschiedlichsten statistischen Anliegen und bei Frau Mag. Andrea Witting und Frau Mag. Nina Ruiz für die gute Zusammenarbeit im CENOF-Projekt. Bedanken möchte ich mich natürlich auch bei meinen Kolleginnen und Kollegen, die mit mir im CENOF-Projekt und als Studienassistenten zusammengearbeitet haben. Sie haben mir die Zeit der Erstellung dieser Diplomarbeit bereichert und waren mir immer wieder eine große Hilfe und emotionale Stütze.

Danke auch an Frau Nicole Steigerwald und das gesamte Laborteam des Universitätsklinikums Würzburg für den umfangreichen Einblick in die Durchführung von Genanalysen.

Bedanken möchte ich mich natürlich auch bei meinem Freund Daniel Wohlers für seinen Beistand und die grenzenlose Unterstützung im Rahmen des Studiums und dieser

Diplomarbeit. Danke auch meinen Eltern, vor allem meiner Mutter Gudrun Hohengasser für den Halt, das Vertrauen und die Ruhe, mit der sie mich durch alle Phasen dieses Studiums begleitet hat. Danke an Mag. Andreas Spannring für viele anregende Gespräche und das Lektorieren dieser und vieler anderer schriftlicher Arbeiten. Schließlich möchte ich mich bei meinen Freundinnen Laura Bruck und Petra Perchthaler für die emotionale Unterstützung im Studium und vor allem während der Diplomarbeitsphase bedanken.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Theoretische Grundlagen.....	3
2.1	Stress.....	3
2.1.1	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	4
2.1.2	Cortisol	5
2.1.3	Die Bedeutung des Glucocorticoidrezeptors für die HPA-Achse	6
2.2	Das FKBP5-Gen	8
2.2.1	Single Nucleotid Polymorphismus rs1360780	9
2.2.2	Die Cortisolreaktivität von T-Allel-Trägern	12
2.2.3	Gen-Umwelt-Interaktion des SNPs rs1360780	13
2.3	Frühgeburt als Trauma	16
2.4	Zusammenfassung und Fragestellungen.....	19
3	Untersuchungsdesign und Methodik	21
3.1	Beschreibung der Studie.....	21
3.2	Durchführung und Zielsetzung.....	22
3.3	Methodik	23
3.3.1	Cortisol-Erhebung	23
3.3.2	FKBP5-Genotypisierung.....	25
3.3.3	Attachment Q-Sort	26

3.4	Stichprobe.....	27
3.5	Hypothesen	30
4	Datenauswertung.....	32
4.1	Voranalyse	32
4.2	Forschungsfrage 1: Die Rolle des FKBP5 rs1360780 T-Allels.....	34
4.3	Forschungsfrage 2: Rolle der Frühgeburt.....	36
5	Ergebnisdarstellung und Diskussion	41
6	Literaturverzeichnis	47
7	Abbildungsverzeichnis	57
8	Tabellenverzeichnis	57

ANHANG

A.	Abstract.....	II
B.	Zusammenfassung.....	III
C:	Ergebnisse - Tabellen	IV
D:	Beobachtungsprotokoll AQS	VII
E:	Lebenslauf.....	XV

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Andrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Varianzanalyse
AV	Abhängige Variable
AVP	Vasopressin
AQS	Attachment-Q-Sort
C	Cytosin
CENOF	Central European Network on Fatherhood
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DNA	Desoxyribonucleic Acid
FST	Fremde Situations Test
GR	Glucocorticoidrezeptor
HPA	Hypothalamic Pituitary Adrenal (axis)
KiBela	Kindliche Belastungsstudie
MR	Mineralcorticoidrezeptor
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Thymin
UV	Unabhängige Variable

1 Einleitung

Der Mensch ist mit einem flexiblen Stresssystem ausgestattet, das ihm eine optimale Anpassung an die Anforderungen der Umwelt ermöglicht. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (englisch: hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA-Achse) kann als zentrales Element dieses Stresssystems bezeichnet werden. Sie bietet dem Körper, durch die Bereitstellung des Stresshormons Cortisol, eine ideale Grundlage für die Bewältigung von stressreichen Situationen. In solchen Stresssituation wird die gesamte Energie des Körpers für mögliche „Kampf-Fluchtreaktionen“ aufgewandt, um Energie einzusparen. Andere physiologische Reaktionen, wie zum Beispiel das Immunsystem werden dabei unterdrückt (Kirschbaum, 2001), weshalb eine rechtzeitige Beendigung der Stressreaktion und der damit einhergehenden Cortisolausschüttung von zentraler Bedeutung ist. Langanhaltend überhöhte Cortisollevels im Körper können auf Dauer eine besonders negative Wirkung auf den Organismus haben und stehen oft im Zusammenhang mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von psychischen Erkrankungen (Feder, Nestler, & Charney, 2009; Herman & Cullinan, 1997).

Da manche Personen anfälliger für die nachteiligen Effekte von Stress zu sein scheinen als andere, wird das Stresssystem seit einigen Jahren immer öfter im Blickwinkel der Genetik untersucht. Ein Gen, das dabei vermehrt in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt ist, ist das sogenannte FKBP5-Gen. Es gilt mittlerweile als gut bestätigt, dass dieses Gen, wenn es in einer bestimmten Ausprägung vorliegt, die so wichtige, rechtzeitige Beendigung der Stressreaktion entscheidend verzögern kann, was ein erhebliches Risiko für Träger dieser Genvariante darstellen kann (Binder, 2009). Darüber hinaus wird die Genetik schon lange nicht mehr als starr prädisponierend, sondern als flexibel und mit der Umwelt interagierend betrachtet. Man weiß heute, dass nicht nur die genetische Ausstattung einen Einfluss darauf hat, wie ein Individuum sich in seiner Umwelt zurechtfindet, sondern auch umgekehrt die Umwelt einen nicht vernachlässigbaren Einfluss auf die Wirkung der Genetik haben kann. Ein solcher epigenetischer Mechanismus wurde im Zusammenhang mit dem FKBP5-Gen und traumatischen Erlebnissen in der Kindheit betroffener Personen immer wieder beschrieben (z.B.: Binder, Bradley, Liu, & et al, 2008).

Einleitung

In der vorliegenden Arbeit soll unter anderem der Frage nachgegangen werden, ob eine Frühgeburt ein traumatisches Erlebnis im Leben von Kindern ist, das einen solchen epigenetischen Mechanismus mitbedingen kann. Alleine im vergangenen Jahr (2014) kamen in Österreich fast 6500 Kinder zu früh zur Welt, darunter über 1000 in einem besonders unreifen und teils sogar lebensgefährlichen Zustand (Statistik Austria 2015). Dank fortschreitender medizinischer Möglichkeiten ist man heute zunehmend in der Lage, auch diese extrem frühgeborenen Kinder am Leben zu erhalten und bleibenden Beeinträchtigungen weitestgehend entgegenzuwirken. Dennoch scheint die Annahme plausibel, dass nicht nur die überlebensnotwendigen medizinischen Maßnahmen im Rahmen einer solchen Frühgeburt, sondern auch einfache Routinepflegetätigkeiten für Kinder, deren Organismus noch besonders unreif ist, in Summe eine Traumatisierung darstellen können, die auch auf genetischer Ebene lang anhaltende Konsequenzen haben könnte.

Genetische Untersuchungen dieser Mechanismen an Kindern stecken allerdings noch sprichwörtlich in den Kinderschuhen weshalb es ein zentrales Anliegen dieser Arbeit ist, Kenntnisse der Genetik und der Frühchenforschung sinnvoll miteinander zu verknüpfen und im Hinblick auf die Stressverarbeitung der Kinder näher zu untersuchen. Zu diesem Zweck wird zu Beginn ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand zum Thema gegeben, woraus im Anschluss die zentralen Forschungsfragen abgeleitet werden. Einer Beschreibung der CENOF- und KiBela-Studien, aus denen die Daten zur vorliegenden Arbeit stammen, folgt eine Darstellung des Untersuchungsdesigns und der verwendeten Methoden. Schließlich werden mithilfe verschiedener inferenzstatistischer Verfahren die einzelnen, den Forschungsfragen zugeordneten Hypothesen geprüft. Abschließend werden die Ergebnisse daraus dargestellt und im Spiegel vorangegangener Forschung kritisch diskutiert.

2 Theoretische Grundlagen

Im folgenden Kapitel soll einleitend auf Stress und das Stresssystem mit besonderem Augenmerk auf die Funktion und Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse eingegangen werden. Im Anschluss wird der aktuelle Forschungsstand zum FKBP5-Gen umfassend beleuchtet. Der Fokus liegt hierbei auf dem Einfluss der verschiedenen Allel-Kombinationen sowie einer möglichen Gen-Umwelt-Interaktion. Abschließend soll auf das Thema Frühgeburt und das damit verbundene Trauma eingegangen werden.

2.1 Stress

Bei Stress handelt es sich per Definition um einen Zustand, in dem eine Bedrohung des emotionalen oder körperlichen Wohlbefindens wahrgenommen oder erlebt wird, deren Bewältigung eine Überforderung der aktuellen Fähigkeiten und Ressourcen einer Person darstellt (M. Gunnar & Quevedo, 2007). Das Erleben eines solchen Stresszustandes führt zur Aktivierung des zentralen und des peripheren Nervensystems und ermöglicht so eine Reaktion auf den Stressor (Weinstock, 2005). Ein flexibles Stressregulationssystem aus zwei unterschiedlich schnell reagierenden und vom limbischen System gesteuerten Stressachsen ermöglicht es dem Menschen, in flexibler Weise auf Stressreize zu reagieren. Während das sympathische Nervensystem über die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin für eine unverzügliche Bereitstellung von Energie („fight-flight“) sorgt (de Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005), wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in einem länger andauernden Prozess die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol vorbereitet (Foley & Kirschbaum, 2010). Da die HPA-Achse ein wesentliches Element der in dieser Arbeit behandelten Mechanismen ist, soll im folgenden Abschnitt im Detail darauf eingegangen werden.

2.1.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Als dreigliedrige Hormonachse ist die HPA-Achse ein zentrales Element der Stressreaktion. Das Corticotropin Releasing Hormon (CRH), das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und das Nebennierenrinden-Steroid Cortisol sind die wesentlichen Bestandteile dieser Stressachse (Kirschbaum, 2001). Die HPA-Achse hat, wie auch die Stressachse des sympathischen Nervensystems, ihren Ursprung im Hypothalamus und kann sowohl durch innere als auch durch äußere Signale aktiviert werden (Herman, Ostrander, Mueller, & Figueiredo, 2005). Diese Aktivierung erfolgt durch die Amygdala, einem zentralen Element des limbischen Systems, welches vorrangig für die Bewertung emotionaler Situationen verantwortlich ist (Herman & Cullinan, 1997). Wie in Abbildung 1 vereinfacht dargestellt, werden bei Einordnung eines Reizes als Stressor CRH und Vasopressin (AVP) vom paraventriculären Nukleus des Hypothalamus ausgeschüttet und wirken in weiterer Folge auf die Hypophyse, wo infolgedessen ACTH freigesetzt wird (Stratakis & Chrousos, 1995). ACTH interagiert schließlich mit den Rezeptoren der Nebennierenrinde, wodurch die Produktion und die Freisetzung des Stresshormons Cortisol angeregt wird (Gunnar & Quevedo, 2007) .

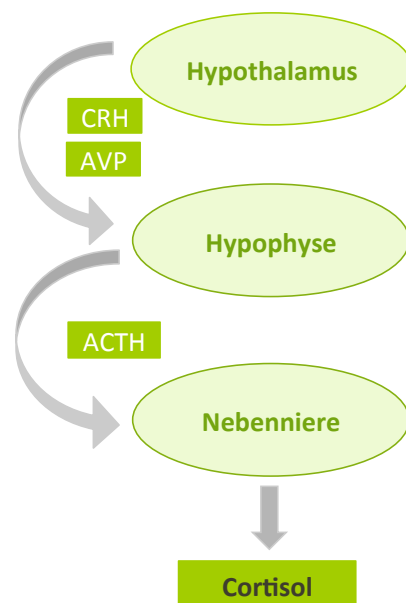


Abbildung 1: HPA-Achse

2.1.2 Cortisol

Die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol gilt als eine der wichtigsten physiologischen Veränderungen als Reaktion auf stressvolle Reize und soll dem Organismus eine optimale Anpassung an potentielle Gefahrensituationen ermöglichen.

Sie „dient u.a. der mittelfristigen Sicherung der Energiebereitstellung in Form von Glucose und soll so eine Kampf-Fluchtreaktion unterstützen. Gleichzeitig wird durch die Unterdrückung von bestimmten physiologischen Systemen, denen in der akuten Stresssituation eine untergeordnete Rolle zukommt (z.B. Immunsystem), dem Körper zusätzliche Energie bereitgestellt“ (Kirschbaum, 2001, S. 151).

Abgesehen von seiner Bedeutung für die Reaktion des Organismus auf akuten Stress weist Cortisol auch einen charakteristischen Tagesrhythmus auf. Die Cortisolausschüttung erfolgt pulsativ, wobei die höchsten Cortisolwerte in der Regel morgens gemessen werden und die niedrigsten um Mitternacht (de Weerth, Zijl, & Buitelaar, 2003). In 24 Stunden treten zwischen 10 und 15 Cortisol-Sekretionsphasen auf (Stone et al., 2001). Der Cortisolspiegel erreicht meist 30-45 Minuten nach dem Erwachen seinen Peak und sinkt dann – sofern keine zusätzlichen HPA-Achsen aktivierenden Ereignisse stattfinden – stetig über den Tag hinweg ab. Sind hingegen die Morgencortisolwerte vergleichsweise niedrig, während die Abendcortisolwerte erhöht sind, wird das Cortisolprofil als flach bezeichnet. Dieser Umstand deutet auf eine Dysregulation hin, die im Zusammenhang mit verminderter physischen und psychischen Gesundheit stehen kann (Chrousos, 2009). Flache Cortisol-Tagesprofile dieser Art wurden beispielsweise bei Kindern beobachtet, die chronischem Stress ausgesetzt waren (Gunnar & Vazquez, 2001).

Neugeborene zeigen dieses typische Cortisol-Tagesprofil mit hohen Morgencortisol- und niedrigen Abendcortisolwerten noch nicht (Klug et al., 2000). Darüber, in welchem Alter sich ein stabiler Tagesrhythmus etabliert, herrscht Uneinigkeit. Man geht davon aus, dass er sich im Zuge des ersten Lebensjahres einstellt, ist sich aber nicht einig darüber, wann genau er erstmals auftritt (de Weerth et al., 2003). De Weerth et al. (2003) zeigten, dass sich Kinder sowohl hinsichtlich des ersten Auftretens, also auch hinsichtlich der Stabilität des Tagesprofils stark voneinander unterscheiden. Sie wiesen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines stabilen Schlaf-Wach-Rhythmus und dem

Cortisol-Tagesprofil hin. Im Laufe des ersten Lebensjahres sinkt der morgendliche Cortisolspiegel zusehends und Kinder weisen tagsüber höhere Cortisolwerte auf als Erwachsene (Tollenaar, Jansen, Beijers, Riksen-Walraven, & de Weerth, 2010). Solange Kinder am Tag noch schlafen wird der typische Cortisol-Abfall über den Tag meist nicht beobachtet. Geben die Kinder schließlich den täglichen Mittagsschlaf auf, scheint das Cortisol-Tagesprofil mit jenem von Erwachsenen vergleichbar (Gunnar & Quevedo, 2007). Man geht davon aus, dass Früh- und Reifgeborene sich hinsichtlich des ersten Auftretens eines zirkadianen Rhythmus nicht voneinander unterscheiden (Antonini, Jorge, & Moreira, 2000).

Gemessen werden kann die Cortisolkonzentration auf vielfältige Art und Weise, beispielsweise im Speichel, Blut, Urin oder in den Haaren. Im Forschungskontext üblich sind allerdings Messungen in Blut- oder Speichelproben, wobei sich hier die nicht-invasive Messmethode im Speichel vor allem für Untersuchungen an Kindern anbietet und bewährt hat (Hellhammer, Wüst, & Kudielka, 2009). Soll speziell die Reaktion auf Stresssituationen untersucht werden, muss beachtet werden, dass die Cortisolkonzentration erst einige Minuten nach dem Stressreiz steigt und zwischen 10 und 30 Minuten nach Ende der Stresssituation am höchsten ist (Foley & Kirschbaum, 2010).

2.1.3 Die Bedeutung des Glucocorticoidrezeptors für die HPA-Achse

Dauer und Stärke dieser endokrinen Stressreaktion werden durch eine sogenannte negative Feedbackschleife reguliert. Das ausgeschüttete Cortisol reguliert die HPA-Achsen-Aktivität indem es auf Höhe des Hypothalamus und der Hypophyse an den Mineralcorticoidrezeptor (MR) und den Glucocorticoidrezeptor (GR) bindet (Gunnar & Quevedo, 2007). Wie in Abbildung 2 vereinfacht dargestellt, führt eine Bindung an diese Rezeptoren zu einer Hemmung der CRH- und ACTH-Freisetzung, wodurch in weiterer Folge auch die Cortisolausschüttung eingestellt wird (Buchmann et al., 2014).

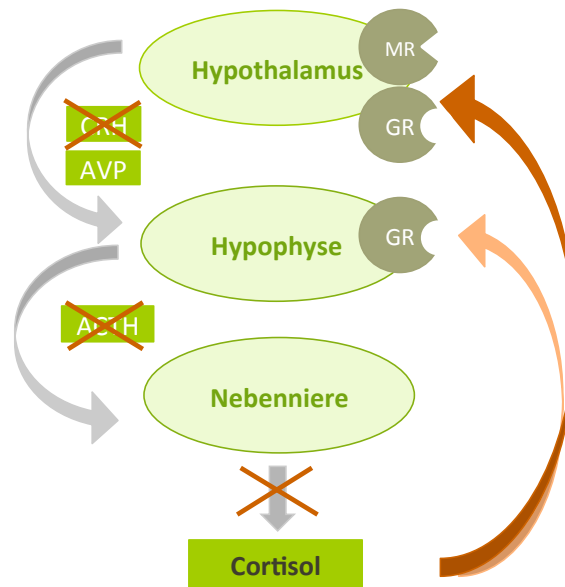


Abbildung 2: Negative-Feedbackschleife der HPA-Achse

Während der MR bereits bei geringen Cortisol-Levels aktiv wird und man davon ausgeht, dass er vor allem für die Regulation der zirkadianen Schwankungen des Cortisols verantwortlich ist, benötigt der GR höhere Cortisolkonzentrationen um aktiv zu werden (Pariante & Miller, 2001). Weil er ein essentieller Bestandteil der negativen Feedbackschleife nach einer akuten Stressreaktion ist, stellt der GR ein zentrales Element der HPA-Achse dar (de Kloet et al., 2005) und steht häufig im Mittelpunkt der genetischen Stressforschung (Ising, 2012). Bindet Cortisol an den GR, so dringt der aktive Rezeptor in den Zellkern ein und bindet dort an spezifische Stellen der DNA, wodurch die Transkription der nachfolgend regulierten Gene beeinflusst wird (de Kloet et al., 2005; Knippers, 2006). Eine abgeschwächte Sensitivität dieses Rezeptors und eine daraus folgende Überaktivität der Neuropeptide CRH und AVP können Ursachen für eine Fehlregulation der HPA-Achse sein (Pariante & Miller, 2001). So wichtig also eine adäquate Stressreaktion für den Organismus ist, so entscheidend ist auch deren Rückregulation, also die Wiederherstellung des Normalzustandes: „inadequate control of glucocorticoid stress responses represents a severe threat to the health and well-being of the organism“ (Herman & Cullinan, 1997, S.78). Ist die Rückregulation beeinträchtigt, kommt es aufgrund langandauernder Stressperioden zu einer Überaktivierung des Stresssystems, was sich negativ auf den Organismus auswirken kann (de Kloet et al., 2005) und zur Entstehung von psychischen und physischen Beeinträchtigungen beitragen kann

(Feder et al., 2009; Herman & Cullinan, 1997). Es zeigten sich etwa Zusammenhänge zwischen einem gestörten Feedbackmechanismus der HPA-Achse und Depression, Angststörungen oder Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) (Holsboer, 2000) Pariante & Miller, 2001; Yehuda, 2001). Holsboer (2000) stellte in diesem Zusammenhang die Corticoidrezeptorhypothese der Depression auf, wonach Depressive eine eingeschränkte Regulation der HPA-Achse zeigen, was auf ein vermindertes Ansprechen des GR zurückgeführt wird. Im Kontrast dazu konnte gezeigt werden, dass Posttraumatische Belastungsstörungen mit einer deutlich erhöhten Sensitivität des GR und folglich mit niedrigen Cortisolspiegeln einhergehen (Yehuda, 2001). Die individuelle Variation der neuroendokrinen Stressregulation stellt dabei, bei stressbezogenen Störungen entweder einen prämorbidem Risikofaktor oder einen Resilienzfaktor dar (Binder & Holsboer, 2012).

Im Hinblick auf die genannten Forschungsergebnisse kann betont werden, dass eine geregelte HPA-Achsen-Aktivität wesentlich für die psychische und körperliche Gesundheit des Menschen ist.

2.2 Das FKBP5-Gen

Beim FKBP5-Gen handelt es sich um ein in den letzten Jahren vermehrt untersuchtes Gen, das als gut bestätigtes Kandidaten-Gen für verschiedene stressbezogene psychische Störungen gilt (Schmidt, Paez-Pereda, Holsboer, & Hausch, 2012). Das FKBP5-Gen kodiert das FKBP5 Binding Protein 51 (FKBP51 bzw. FKBP5), das zur Immunophilin-Familie gehört und weiter klassifiziert ist als Co-Chaperone (Hilfsmolekül) des Hitzeschockproteins 90 (Schmidt et al., 2012). Indem FKBP51 an den GR bindet, reguliert es seine Affinität für Cortisol (Binder, 2009). FKBP51 reduziert die Signaltransduktion des GR, also die Translokation zum Nukleus, und bestimmt auf diese Weise, wie empfindlich der Rezeptor für Cortisol ist (Wochnik et al., 2005). Mithilfe eines Tiermodells konnten Denny, Valentine, Reynolds, Smith und Scammell (2000) eindrücklich zeigen, dass FKBP51 die Bindungsfähigkeit des GR für Cortisol deutlich herabsetzt und man geht davon aus, dass eine Überexpression von FKBP51 besonders nachteilige Auswirkungen

auf die negative Feedbackschleife der HPA-Achse hat (Buchmann et al., 2014). Neben den nachteiligen Auswirkungen auf die negative Feedbackschleife wurde in Bezug auf das FKBP5-Gen auch eine ultrakurze negative Feedbackreaktion identifiziert, die den beschriebenen Einfluss auf die HPA-Achsen Rückregulation noch verstärkt: Die Aktivierung des GR, also die Bindung an den Rezeptor, induziert eine zusätzliche FKBP51 und FKBP5 Boten-RNA- (mRNA)-Expression, was sich wiederum direkt negativ auf die Bindungsfähigkeit des GR auswirkt (Vermeer, Hendriks-Stegeman, van der Burg, van Buul-Offers, & Jansen, 2003). Binder (2009) schlussfolgert, dass eine erhöhte FKBP51-Expression zu einer erhöhten Resistenz des GR für Cortisol führt, was wiederum Hypercortisolismus zur Folge haben kann, da die Stressreaktion nicht adäquat beendet werden kann.

In einem Tiermodell von Scharf, Liebl, Binder, Schmidt und Müller (2011) konnte außerdem gezeigt werden, dass akuter Stress zu einer Erhöhung der FKBP51-Expression in genau jenen Hirnarealen führt, die für die Regulation des Stresssystems entscheidend sind. Im Zuge weiterer Tierstudien wurde schließlich auch nachgewiesen, dass die Ausschüttung von Stresshormonen bei Mäusen direkt mit der FKBP51 Expression verknüpft ist (Wagner et al., 2012) und dass Mäuse, denen das FKBP5-Gen völlig fehlt, sich gegenüber andauerndem Stress als wesentlich weniger vulnerabel erwiesen, als ihre Artgenossen mit FKBP5-Gen (Hartmann et al., 2012).

Aufgrund seiner Wirkung auf den GR und der damit verbundenen Beeinträchtigung der negativen Feedbackreaktion der HPA-Achse wird FKBP5 auch als funktioneller Antagonist des GR bezeichnet (Ising, 2012).

2.2.1 Single Nucleotid Polymorphismus rs1360780

Bei einem Einzelnukleotid-Polymorphismus auch SNP (single-nucleotid-polimorphism) genannt, handelt es sich um einen Basenaustausch im menschlichen Genom: Bestimmte Punkte im Genom unterscheiden sich in ihrer Nukleotidsequenz zwischen verschiedenen Personen (Alberts et al., 2012). SNPs stellen „nützliche Marker bei genetischen Analysen dar, bei denen man versucht, ein spezifisches Merkmal (wie die Anfälligkeit gegenüber einer bestimmten Krankheit) mit einem besonderen Muster von SNPs zu verknüpfen“ (Alberts et al., 2012, S. 341).

Im Hinblick auf das FKBP5-Gen ist der SNP rs1360780 der am häufigsten untersuchte Einzelnukleotid-Polymorphismus. rs1360780 kann aus Cytosin (C-Allel) und/oder Thymin-Basen (T-Allel) bestehen. Es ergeben sich also die drei möglichen Genotypen:

- CC (C-Homozygot)
- CT (Heterozygot)
- TT (T-Homozygot)

Das T-Allel kommt in der Population seltener vor als das C-Allel und wird aufgrund seiner nachteiligen Auswirkung auf die HPA-Achsenregulation häufig als Risikoallel bezeichnet. Es ist vor allem mit einer verminderten Sensitivität des GR, einem gestörten HPA-Achsen-Feedbackmechanismus und dem bei Depressiven beschriebenen Hypercortisolismus assoziiert (Binder et al., 2008; Höhne et al., 2015).

Eine wegweisende und vielzitierte Studie zum FKBP5-Gen führten Elisabeth Binder und ihre Kollegen (2004) vom Münchner Max Planck Institut durch. Sie gingen dabei unter anderem der Frage nach, ob ein Polymorphismus von bestimmten Genen, die einen Einfluss auf die HPA-Achsenregulation haben, die Anfälligkeit für die Entwicklung von Depressionen erhöht. Zu diesem Zweck verglich die Arbeitsgruppe um Elisabeth Binder Personen, die aktuell unter einer Depression litten, mit einer gesunden Kontrollgruppe und kam dabei zu beeindruckenden Ergebnissen. So zeigte sich unter anderem, dass Personen mit einem TT-Genotyp im SNP rs1360780 nicht nur mehr als doppelt so viele depressive Episoden erlebt hatten als jene der anderen beiden Genvarianten, sondern auch doppelt so hohe FKBP51 Levels aufwiesen. Ein Vergleich der T-Homozygoten mit den beiden anderen Genotypen ergab schließlich, dass bei TT-Allelträgern die Empfindlichkeit des GR und die HPA-Achsenaktivität vor allem durch die Interaktion zwischen dem GR und FKBP51 kontrolliert werden (Binder et al., 2004). Auch in einer Untersuchung von Menke et al. (2013) erwies sich der GR von Personen, bei denen eine Depression diagnostiziert worden war, als signifikant unempfindlicher als in einer beschwerdefreien Kontrollgruppe. Der Zusammenhang zwischen dem rs1360780 Risikoallel und Depression erwies sich über verschiedene Studien hinweg als weitgehend robust (Lavebratt, Åberg, Sjöholm, & Forsell, 2010; Lekman et al., 2008; Willour et al., 2008). Lediglich in einer Untersuchung von

Gawlik et al. (2006) konnte kein Zusammenhang zwischen dem rs1360780 Risikogenotyp und depressiven Erkrankungen nachgewiesen werden.

Immer wieder wurden auch Zusammenhänge zwischen dem rs1360780 Risikoallel und Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) berichtet (Binder et al., 2008; Yehuda et al., 2009). Der Wirkmechanismus des FKBP5-Gens scheint allerdings bei der PTBS ein anderer zu sein als bei depressiven Erkrankungen. PTBS Patienten zeigten eine erhöhte Sensitivität des GR (Yehuda et al., 2009; Yehuda, Golier, Yang, & Tischler, 2004) und eine reduzierte FKBP51-Expression (Yehuda et al., 2009). Zum Thema PTBS führte Koenen et al. (2005) eine der seltenen Untersuchungen zum FKBP5-Gen bei Kindern durch. Dabei zeigte sich, dass in einem Sample von rund 50 schwer verletzten Kindern, die Stärke der peritraumatischen Dissoziationssymptome (Depersonalisation, Derealisation) mit jedem T-Allel im SNP rs1360780 stieg. So zeigten T-homozygote Kinder die stärksten Dissoziationssymptome nach einem Unfall und C-homozygote die schwächsten (Koenen et al., 2005).

Dass das FKBP5-Gen auch einen möglichen Einfluss auf die Wahrnehmung bedrohlicher Reize hat, zeigten Fani, Gutman, Tone und Kollegen (2013). Träger des rs1360780 Risikoallels erwiesen sich als signifikant aufmerksamer und wacher beim Erkennen negativer oder bedrohlicher Reize als Personen ohne T-Allel, was die Autoren auf die verstärkte Hippocampusaktivität während der Wahrnehmung dieser Reize erklärten (Fani et al., 2013). Das Ergebnis dieser Studie scheint vor allem im Hinblick auf Depressionen und PTBS schlüssig, da es sich hierbei um zwei psychische Erkrankungen handelt, bei denen die verstärkte Wahrnehmung negativer Reize als zentral angesehen werden kann.

Fani et al. (2013) konnten darüber hinaus nachweisen, dass sich Risikoallelträger sowohl in Form als auch in Größe des Hippocampus von Personen ohne T-Allel unterschieden. Diese Unterschiede wurden vor allem in jenem Bereich des Hippocampus gefunden, der bei Personen mit stressbezogenen Störungen als verändert galt (Fani et al., 2013). Weitere strukturelle Unterschiede in der Gehirnphysiologie belegten Fujii et al. (2014). In ihrer Untersuchung konnte bei T-Allelträgern ein geringeres Kortextvolumen im Vergleich zu C-Homozygoten nachgewiesen werden.

Die bisherige Forschung hat also wiederholt Belege für relevante Zusammenhänge des FKBP5 rs1360780 Risikoallels mit Depression (zB. Binder et al., 2004) und PTBS (z.B. Yehuda et al., 2009) geliefert und darüber hinaus Hinweise auf einen Einfluss dieses Gens auf die Wahrnehmung (Fani et al., 2013) und die Gehirnphysiologie (Fujii et al., 2014) gegeben. Da bekannt ist, dass es sich sowohl bei Depression (Pariante & Miller, 2001), als auch PTBS (Yehuda, 2001) um Störungen handelt, die mit einer veränderten HPA-Achsen-Funktion einhergehen, unterstreichen die dargestellten Befunde die Bedeutsamkeit des Einflusses von FKBP5 auf die Stressverarbeitung. Da sich bislang allerdings nur wenige Studien mit dem Einfluss des T-Allels des FKBP5 SNPs auf die kindliche Stressverarbeitung auseinandergesetzt haben, besteht in diesem Bereich eindeutig weiterer Forschungsbedarf.

2.2.2 Die Cortisolreaktivität von T-Allel-Trägern

Die bislang beschriebenen Untersuchungen sollen die Bedeutsamkeit des Einflusses des FKBP5-Gens auf die HPA-Achse und deren Regulierung hervorheben. Im folgenden Abschnitt soll nun genauer auf jene Untersuchungen eingegangen werden, die sich gezielt mit der Cortisolreaktivität und -erholung von rs1360780 Risikoallelträgern auseinandergesetzt haben.

Zu diesem Thema führten Luijk et al. (2010) eine – nicht zuletzt im Hinblick auf die vorliegende Arbeit – entscheidende Studie durch. Untersucht wurden darin die Bindungsqualität von Kindern sowie verschiedene FKBP5-SNPs im Hinblick auf die Cortisolreaktivität der Kinder im *Fremde Situations Test* (FST), einem Verfahren zur Erhebung der Bindungsqualität bei Kindern. Es zeigte sich, dass rs1360780 mit der Cortisolreaktivität der Kinder im FST zusammenhängt: Kinder mit CT- oder TT-Genotyp erlebten im Vergleich zu C-Homozygoten einen signifikant stärkeren Cortisolanstieg. Je mehr rs1360780 T-Allele ein Kind hatte, umso stärker stieg auch das Cortisol im Zuge des FSTs an. Darüber hinaus wiesen Luijk und Kollegen (2010) auf einen Interaktionseffekt zwischen der Bindungsqualität und dem FKBP5 rs1360780 Genotyp hin: „Presumably, both the minor allele of the FKBP5 SNP and an insecure-resistant attachment relationship prevent adequate termination of the stress reaction. This lack of homeostasis could put the child at developmental risk“ (Luijk et al., 2010, S. 1459) Den größten Cortisolanstieg

zeigten demnach unsicher-vermeidend gebundene Kinder mit TT-Genotyp (Luijk et al., 2010). T-Allelträger im SNP rs1360780 wiesen über verschiedene Studien hinweg einen signifikant stärkeren Cortisolanstieg im Zuge von Stresstests auf als Personen ohne Risikoallel (Höhne et al., 2015; Ising et al., 2008) und berichteten stärkere Angst nach diesen Stresstests (Ising et al., 2008).

Neben einer verstärkten Cortisolreaktion von T-Allelträgern scheint auch die Rückregulation eines erhöhten Cortisolspiegels bei Risikoallelträgern verzögert zu sein. Wie bereits im Abschnitt zur HPA-Achse erläutert, ist es gerade diese Rückregulation nach dem Stresserleben, die besondere gesundheitliche Relevanz hat. Im Vergleich zu C-Homozygoten zeigten T-Allelträger auch noch eine Stunde nach einem Stresstest signifikant höhere Cortisolwerte (Buchmann et al., 2014). Bei T-Homozygoten konnte im Vergleich zu den anderen Genotypen die am längsten anhaltende Cortisolreaktion nachgewiesen werden (Höhne et al., 2015). Auch in der Untersuchung von Ising et al. (2008) war die Cortisolerholung nach der Stresssituation bei Risikoallelträgern verlangsamt. Die Autoren schlussfolgern, dass T-Allelträger aus diesem Grund ein erhebliches Risiko für chronisch erhöhte Cortisol-Levels und damit auch für stressbezogene Erkrankungen haben.

Bislang gibt es kaum Untersuchungen, die sich mit den FKBP-Gen und einem möglichen Einfluss auf das Cortisol-Tagesprofil auseinandergesetzt haben. Erste Hinweise auf eine nachteilige Entwicklung des zirkadianen Cortisolverlaufs lieferten Velders et al. (2011), indem sie zeigen konnten, dass T-Homozygote insgesamt niedrigere Tagescortisolwerte aufwiesen als Personen ohne T-Allel.

2.2.3 Gen-Umwelt-Interaktion des SNPs rs1360780

Es ist bekannt, dass aus spezifischen Gen-Umwelt-Interaktionen besonders vulnerable Phänotypen resultieren können. Ein anschauliches Rahmenmodell (Abbildung 3) dieses Zusammenspiels zwischen genetischer Ausstattung und prägenden Lebensereignissen sowie dem daraus resultierenden chronischen Stress sowie den Veränderungen in der Gen-Expression präsentierten de Kloet et al. (2005).

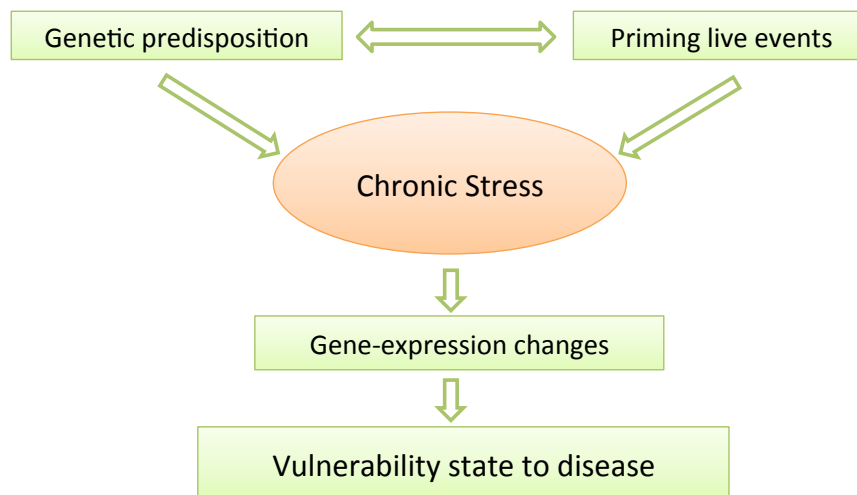


Abbildung 3: Wirkung der Gen-Umwelt Interaktion nach Kloet et al. 2005

Eine vergleichbares Zusammenspiel zwischen genetischer Ausstattung und einschneidenden Lebensereignissen wird im Hinblick auf das FKBP5-Gen immer wieder berichtet. Verschiedene Untersuchungen lieferten Hinweise darauf, dass die negativen Auswirkungen des rs1360780 T-Allels erst dann verstärkt zu Tage treten, wenn die Risikoallelträger in ihrer Kindheit traumatisierenden Erfahrungen ausgesetzt waren. Dieser Umstand legt eine Gen-Umwelt-Interaktion des FKBP5-Gens nahe (Xie et al., 2010).

Erstmals wiesen Elisabeth Binder und Kollegen (2008) auf eine Interaktion zwischen dem FKBP5-Gen und traumatischen Erfahrungen in der Kindheit hin. Binder et al. (2008) konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine Interaktion zwischen dem FKBP5-Polymorphismus und der Missbrauchsgeschichte in der Kindheit die Schwere von PTBS-Symptomen im Erwachsenenalter vorhersagt. Interessanterweise konnte der Polymorphismus alleine das Ausmaß der Symptome nicht voraussagen. Erst durch die Interaktion des SNPs mit dem retrospektiv selbst eingeschätzten Ausmaß des Kindesmissbrauchs konnte die PTBS-Symptomatik vorhergesagt werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bestimmte Varianten des FKBP5-Gens, darunter auch der rs1360780 Risikogenotyp bei Personen mit Missbrauchserfahrungen in der Kindheit das Risiko einer PTBS im Erwachsenenalter signifikant erhöhen (Binder et al., 2008).

Auch in einer Untersuchung von Zimmermann et al. (2011) zeigte sich, dass rs1360780 Risikoallelträger nur dann ein erhöhtes Depressionsrisiko aufwiesen, wenn sie in der

Kindheit traumatisierenden Ereignissen, wie körperlicher Gewalt, sexuellem Missbrauch oder schweren Unfällen ausgesetzt waren. Sind solche belastenden Ereignisse nicht aufgetreten, konnte auch bei Trägern des Risikoallels keine erhöhte Depressionswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Diese signifikante Interaktion zwischen dem SNP und dem erlebten Trauma zeigt deutlich, dass T-Homozygote besonders sensibel auf die krankheitserregenden Effekte von Traumata reagieren. Darüber hinaus stieg in dieser Untersuchung der Interaktionseffekt mit der Schwere des Traumas an, was laut den Autoren sogar als Hinweis auf eine kausale Rolle des kindlichen Traumas gesehen werden kann (Zimmermann et al., 2011). Appel et al. (2011) wiesen einen ähnlichen Interaktionseffekt nach: T-Homozygote, die in der Kindheit körperlichem Missbrauch ausgesetzt waren, zeigten signifikant höhere Depressionswerte in einem standardisierten Depressions-Interview als Missbrauchsoffer mit anderen Genotypen. Auch Roy, Gorodetsky, Yuan, Goldman und Enoch (2010) lieferten einen Hinweis auf die Bedeutsamkeit des Einflusses kindlicher Traumata. Sie fanden nur bei Personen, die in der Kindheit Traumata ausgesetzt waren, einen Einfluss des Genotyps auf das Suizidrisiko und kamen zu dem Schluss, dass traumatische Kindheitserfahrungen und der FKBP5-Genotyp interagieren und so das Risiko für einen späteren Suizidversuch signifikant erhöhen (Roy et al., 2010). An einer Stichprobe von Gefängnisinsassen konnten Bevilacqua, Carli, Sarchiapone und Kollegen (2012) zeigen, dass das T-Allel des rs1360780 SNPs mit Traumata in der Kindheit interagiert und das Risiko für aggressive Verhaltensweisen im Erwachsenenalter erhöht.

Auf mögliche FKBP5-abhängige Langzeiteffekte von Kindesmissbrauch auf die hormonelle Stressreaktion wiesen Buchmann et al. (2014) hin. Sie konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass der Einfluss von Missbrauchserfahrungen in der Kindheit auf die Rückregulation der HPA-Achse signifikant vom rs1360780 Genotyp moderiert wird. Während sich in dieser Studie überraschenderweise kein zusätzlicher Anstieg der Cortisollevels bei T-Allelträgern zeigte, wiesen missbrauchte C-homozygote Personen sogar eine signifikant schwächere Cortisolreaktion bei Stress auf. Dieses Ergebnis legen die Autoren als eine mögliche biologische Resilienz von CC-Trägern mit widrigen Kindheitserlebnissen aus (Buchmann et al., 2014).

Ursache für die berichtete Gen-Umwelt-Interaktion des FKBP5-Gens scheinen epigenetische Mechanismen zu sein. Klengel und Kollegen (2013) wiesen darauf hin, dass bei traumatisierten Trägern der Risikogenvariante das FKBP5-Gen epigenetisch derart verändert sei, dass es besonders leicht aktivierbar sei. Traumatisierende Erlebnisse während einer sensiblen Phase in der Kindheit können zu einer Abspaltung der Methylgruppen am entsprechenden DNA-Abschnitt führen, was eine Überaktivität des FKBP5-Gens zur Folge hat und zu einer dauerhaft erhöhten Stressempfindlichkeit bei Risikoallelträgern führt (Klengel et al., 2013; Mehta et al., 2013).

Der bisherige Forschungsstand zur Gen-Umwelt-Interaktion des FKBP5-Gens legt nahe, dass der Einfluss dieses Gens im Hinblick auf mögliche traumatisierende Erlebnisse in der Kindheit weiter betrachtet werden sollte. Als eine Gemeinsamkeit der dargestellten Studien kann gesehen werden, dass die erlebten Traumata stets retrospektiv von den Studienteilnehmern selbst, in der Regel anhand von Fragebögen, eingeschätzt wurden. Es ist allgemein bekannt, dass Fragebögen aus verschiedenen Gründen, wie zum Beispiel Erinnerungsverzerrungen oder sozialer Erwünschtheit nur eingeschränkt valide Ergebnisse liefern. Wünschenswert wären daher objektivere Messmethoden zur Erhebung der erlebten Traumata. Darüber hinaus besteht in Ermangelung von Untersuchungen an Kindern besonders in diesem Bereich weiterer Forschungsbedarf.

2.3 Frühgeburt als Trauma

Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert all jene Kinder als frühgeboren, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Welt kommen. Auf Basis dieses Gestationsalters ergeben sich darüber hinaus drei Subkategorien der Frühgeburt (WHO 2014):

- *extremely preterm* (Geburt vor der 28. SSW)
- *very preterm* (Geburt zwischen 28. und 31. SSW)
- *moderate bzw. late preterm* (Geburt zwischen 32. und 36.SSW)

Weiters unterscheidet man laut ICD 10 Klassifikation (2015) zwischen Frühgeborenen mit *extrem niedrigem Geburtsgewicht* (< 1000 Gramm) und Frühgeborenen mit *niedrigem Geburtsgewicht* (1000 bis < 2500 Gramm). Obwohl natürlich Geburtsgewicht und Gestationsalter in einem engem Zusammenhang stehen, ist eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Größen notwendig, da das als normal betrachtete Geburtsgewicht je nach Gestationsalter und Geschlecht des Kindes leicht schwankt (Blencowe et al., 2012).

Ein Trauma kann definiert werden als „an inescapably stressful event that overwhelms people’s existing coping mechanisms“ (Kolk & McFarlane, 2012, S. 279). Diese Definition eines Traumas beschreibt die Situation von Frühgeborenen sehr treffend. Frühchen werden im Zuge des überlebensnotwendigen Krankenhausaufenthaltes meist intensivem und andauerndem Stress in einer Phase ihres Lebens ausgesetzt, in der die Reifung und Entwicklung ihres Gehirns noch in vollem Gange ist (Maroney, 2003). Stressfaktoren reichen von belastenden Licht- und Lärmverhältnissen im Krankenhaus über akute oder chronische Erkrankungen, die Trennung von der Mutter bis hin zu invasiven medizinischen Maßnahmen wie Operationen und Medikation. Diese schmerzinduzierenden Reize und Stressoren können langfristige Folgen haben und zu einer Veränderung der neuronalen Entwicklung führen (Grunau, Holsti, & Peters, 2006). Verschiedene Untersuchungen konnten zum Beispiel bereits zeigen, dass frühgeborene Kinder sensibler auf Schmerz reagieren als Reifgeborene (Fitzgerald, 2005). Neben medizinischen Eingriffen können für Frühgeborene aber sogar Routinepflegetätigkeiten wie Windelwechseln oder das Messen der Temperatur zu langanhaltenden Stresszuständen führen (Holsti, Grunau, Oberlander, Whitfield, & Weinberg, 2005). Als Reaktion auf unangenehme medizinische Eingriffe steigen auch die Cortisol- und ACTH-Werte Neugeborener deutlich an (Gunnar & Quevedo, 2007). Vor allem im Hinblick auf die berichteten Studienergebnisse zum FKBP5-Gen formulierten Streeck-Fischer und Kolk (2000) einen interessanten Vergleich: Medizinische Traumatisierung durch wiederholte chirurgische Eingriffe kann, wie auch chronischer Missbrauch in der Kindheit, einen andauernden Einfluss auf die kindliche Entwicklung haben.

Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss früher negativer Umwelteinflüsse auf die HPA-Achse beschäftigten, lieferten uneinheitliche Befunde zum Profilverlauf. Während von manchen Forschergruppen niedrigere Morgencortisolwerte gefunden wurden, berichteten

andere erhöhte Werte am Morgen (Hunter, Minnis, & Wilson, 2011). Unter dem Begriff *early programming* wird die Tatsache subsumiert, dass frühe Erfahrungen und Einflüsse die Funktionsweise der HPA-Achse nachhaltig beeinflussen und schließlich zu verstärkten und länger anhaltenden Stressreaktionen führen können (Matthews, 2002).

Es scheint demnach plausibel, eine Frühgeburt und die darauf folgenden ersten Lebenswochen im Krankenhaus als Trauma im Leben eines Kindes zu bezeichnen, welches, auch wenn es darüber später keine bewusste Erinnerung geben wird, einen nicht vernachlässigbaren Einfluss auf die Entwicklung der kindlichen Stressverarbeitung hat.

2.4 Zusammenfassung und Fragestellungen

Die obigen Ausführungen haben verdeutlicht, dass eine geregelte HPA-Achsen Regulation essentiell für die physische und psychische Gesundheit des Menschen ist. Eine Abweichung von dieser gesunden HPA-Achsen Aktivität kann zu dauerhaft erhöhten und verlängerten Stressperioden führen, die sich nachteilig auf den Organismus auswirken. Wenn es um Störungen der HPA-Achsen Aktivität geht, ist das FKBP5-Gen ein, in den letzten Jahren vermehrt untersuchtes, relevantes Kandidaten-Gen. Indem das vom FKBP5-Gen produzierte FKBP51 an den GR bindet, behindert es die negative Feedbackschleife der HPA-Achse und wirkt damit einer adäquaten Beendigung der Stressreaktion aktiv entgegen. Daraus resultieren dauerhaft erhöhte Cortisollevels, die negative Effekte haben können. Studien konnten zeigen, dass die Allel-Kombination in einem bestimmten SNP des FKBP5-Gens einen wesentlichen Einfluss darauf hat, ob nachteilige Wirkungen beobachtet werden oder nicht. Besonders Träger von T-Allelen im FKBP5 SNP rs1360780 scheinen von Fehlregulationen der HPA-Achse betroffen zu sein. Diese T-Allelträger leiden Studien zufolge häufiger unter psychischen Störungen, die mit einer veränderten HPA-Achsen-Aktivität assoziiert sind wie Depression oder PTBS. Darüber hinaus scheinen sie empfänglicher für negative Reize zu sein und es konnten sogar begleitende Veränderungen der Hirnphysiologie nachgewiesen werden. Insbesondere die Cortisolausschüttung als Reaktion auf akuten Stress scheint bei T-Allel-Trägern verstärkt zu sein, während sich die Rückregulation des erhöhten Cortisolspiegels als verlangsamt herausgestellt hat. Im Fokus der bisherigen Untersuchungen stand vor allem die Reaktion von Risikoallelträgern auf akute Stresssituationen. Im Hinblick auf die FKBP5-Genotypen gibt es bislang kaum Untersuchungen, die sich differenziert mit dem Tagesverlauf des Cortisols auseinandergesetzt haben. Darüber hinaus wurden Studien zum FKBP5-Gen zum größten Teil mit Stichproben durchgeführt, die ausschließlich aus Erwachsenen bestanden, was weiteren Forschungsbedarf im Bereich der kindlichen Stressreaktivität nahe legt.

Verschiedene Untersuchungen wiesen darüber hinaus auf eine relevante Gen-Umwelt-Interaktion des FKBP5-Gens hin. Nachteilige Effekte des FKBP5 rs1360780 Risikoallels zeigten sich nämlich insbesondere dann, wenn Personen in der Kindheit starken negativen Erfahrungen, wie Missbrauch, körperlicher Gewalt oder schweren Unfällen ausgesetzt waren. Je stärker dieses Trauma in der Kindheit war, als umso nachteiliger erwies sich

auch die Risikogenausstattung für die Stressregulation. Untersuchungen, die einen solchen Interaktionseffekt zeigen konnten, wurden bislang ausschließlich an Erwachsenen durchgeführt, die das Ausmaß des erlebten Traumas in der Kindheit in der Regel anhand von Fragebögen selbst einschätzten. Als mögliches und bislang nicht untersuchtes Trauma im Leben eines Kindes könnte auch eine Frühgeburt gesehen werden. Das Frühgeborene ist in den ersten Lebenswochen einem Umfeld ausgesetzt, das für den unreifen Organismus überfordernd und mitunter schmerzhaft sein kann. Es konnte gezeigt werden, dass diese Erfahrungen die Entwicklung eines Kindes nachhaltig beeinträchtigen können. Je früher ein Kind zu Welt kommt, umso unreifer ist es, und umso schmerzhafter und überfordernder können diese ersten Erfahrungen sein.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und Forschungslücken wurden daher für die vorliegende Arbeit zwei zentrale Forschungsfragen abgeleitet:

1. Welche Rolle spielt das T-Allel des FKBP5 SNPs rs1360780 für die kindliche Cortisolreaktivität?
2. Welche Rolle spielt eine Frühgeburt für die Cortisolreaktivität der FKBP5 rs1360780 Genotypen?

3 Untersuchungsdesign und Methodik

Im Folgenden werden die Studien, aus denen die Daten zur vorliegenden Arbeit stammen näher beschrieben und ein Überblick über deren Zielsetzungen und die Durchführung gegeben. Zentral ist schließlich die Darstellung der Methoden zur Erhebung, der für diese Arbeit zentralen Daten sowie ein Überblick über die aktuelle Stichprobe.

3.1 Beschreibung der Studie

Die Daten zur vorliegenden Arbeit stammen zum größten Teil aus dem CENOF-Projekt (*Central European Network on Fatherhood*) und zu einem zweiten Teil aus der davor durchgeführten KiBela-Studie (*Kindliche Belastungsstudie*).

CENOF wurde 2012 von einer Gruppe aus sechs europäischen Wissenschaftler/innen/n mit dem Ziel gegründet, das Thema Vaterschaft aus unterschiedlichen psychologischen Blickwinkeln zu beleuchten. Evolutions-, Persönlichkeits-, Bio-, Arbeits- und Entwicklungspsychologie sowie Psychopathologie sind dabei die zentralen Perspektiven. Die CENOF-Studie gliedert sich in sechs Teilprojekte. Am Institut für Entwicklungspsychologie der Universität Wien nahm man sich unter der Leitung von Frau Univ.-Prof. DDr. Lieselotte Ahnert intensiv dem Teilprojekt V, „Maximierte Vaterschaft: Einflüsse auf die Emotionsregulation und das Stressmanagement von vulnerablen Kleinkindern“, an. Im Rahmen dieses Teilprojekts wurden früh- und reifgeborene Kinder zwischen 12 und 36 Monaten zu Hause und am Institut für Entwicklungspsychologie untersucht. Dabei wurden neben der Durchführung von Entwicklungstests, Beobachtungsverfahren, Interviews, Befragungen und standardisierten Spielsituationen auch Gen- und Speichelproben der Kinder und Eltern genommen.

Die KiBela-Studie wurde als Pilotprojekt vom Arbeitsbereich Entwicklungspsychologie der Universität Wien 2011 bis 2013 in Kooperation mit der Nachsorgeambulanz der Kinderklinik des Allgemeinen Krankenhauses Wien zur Untersuchung der Entwicklung von Frühgeborenen durchgeführt.

3.2 Durchführung und Zielsetzung

Die Familien der untersuchten Kinder wurden von jeweils zwei Studierenden zu insgesamt vier Terminen zu Hause besucht. Im Zentrum dieser Termine standen unter anderem ein Beobachtungsverfahren zur Erhebung der Bindungssicherheit (Attachment-Q-Sort), eine Entwicklungstestung, Interviews mit den Eltern, verschiedene Spielsituationen mit dem Vater bzw. der Mutter und dem Kind sowie eine Reihe von Befragungen und Fragebögen. Darüber hinaus wurden die Familien nach Abschluss dieser vier Termine für eine letzte Testung sowie für ein Feedback-Gespräch ans Institut für Entwicklungspsychologie eingeladen. Zur Bestimmung der Cortisol-Werte wurden Speichelproben der Kinder sowohl zu Hause als auch im Zuge der Testung am Institut gesammelt. Darüber hinaus wurden Wangenabstriche zum Zweck der Bestimmung relevanter genetischer Informationen von Eltern und Kind genommen.

In der CENOF-Studie ist die Frage zentral, in welcher Weise väterliche Fürsorge und die Beziehungsqualität das Kind dabei unterstützen können, schon früh optimale Strategien zu entwickeln, um mit Herausforderungen und Stress umzugehen und Emotionen zu regulieren. Ausgehend von der Tatsache, „ (...) dass Kinder für die täglichen Herausforderungen und ihre Erziehungsbedingungen aufgrund unterschiedlicher genetischer Ausstattung auch unterschiedlich empfänglich sind“, ist es das übergeordnete Ziel der Studie, „diejenigen Mechanismen der kindlichen Stressverarbeitung zu identifizieren, die vom Vater ausgehen und dem Kind helfen, die nachteiligen Auswirkungen mangelhafter Stressbewältigung zu mildern“ (www.cenof.univie.ac.at). Frühgeborene Kinder stellen dabei eine besonders vulnerable Population dar, da sie als außerordentlich stressempfindlich gelten. Im Zentrum der KiBela-Studie stand die Stressempfänglichkeit und -verarbeitung von früh- und reifgeborenen Kindern mit unterschiedlichen genetischen Ausstattungen.

3.3 Methodik

Im Folgenden soll näher auf die Methoden zur Erhebung der für diese Arbeit relevanten Daten eingegangen werden. Neben den dargestellten Methoden wurden Informationen zu Alter und Geburtsgewicht des Kindes sowie zu den Schwangerschaftswochen (SSW) aus den allgemeinen Daten der Sozialanamnese entnommen.

3.3.1 Cortisol-Erhebung

Von den Kindern wurden zur Analyse der Cortisol-Konzentration in zwei verschiedenen Kontexten Speichelproben entnommen. Einmal stand die Erhebung des Cortisol-Tagesprofils im Fokus und ein anderes Mal interessierte der Cortisolverlauf im Zuge einer akuten Stresssituation. Die Cortisolmenge im Speichel spiegelt die ungebundene Cortisolmenge im Blut valide und reliabel wieder und bietet sich daher als nicht-invasive Methode vor allem bei der Untersuchung von Kindern an (Kirschbaum & Hellhammer, 1994).

Die Proben zur Analyse des Tagesverlaufs des Cortisols wurden von den Eltern – in den meisten Fällen von der Mutter – an einem Wochentag durchgeführt. Die Eltern wurden instruiert, an dem gewählten Tag jeweils zu folgenden Zeiten Speichelproben ihrer Kinder zu entnehmen:

- Morgens (vor dem Frühstück): 7:30-8:30
- Vormittags: 10:30-11:30
- Nachmittags: 14:00 -15:00
- Abends (vor dem Abendessen): 18:00-19:00

Sie wurden angehalten, darauf zu achten, dass ihre Kinder jeweils mindestens eine halbe Stunde vor der Speichelprobe nichts gegessen und keine Säfte getrunken hatten, da Nahrungs- und Zuckerreste die Analyseergebnisse verfälschen oder sogar unbrauchbar machen können. Außerdem wurden die Eltern darauf aufmerksam gemacht, dass sie die Proben nicht entnehmen sollten, während das Kind schläft. Zur Sammlung des Speichels wurde ihnen ein besonders saugfähiges, watteähnliches Trägermaterial in Form von zirka fünf Zentimeter langen Stäbchen zur Verfügung gestellt. Pro Probe sollten die Kinder zwei dieser Stäbchen so lange im Mund behalten, bis diese vollständig mit Speichel getränkt,

also nass waren. Im Anschluss wurden die Stäbchen in einer Salivette verschlossen und bis zur Abholung bei -20 Grad tiefgefroren.

Aus den insgesamt vier Messwerten zum Cortisol-Tagesprofil werden für die weiteren Berechnungen die beiden Kennwerte Intercept und Slope herangezogen. Der Intercept repräsentiert den Cortisolwert am Morgen und kann als endokrine Vorbereitung auf den Tag betrachtet werden. Der Slope ist ein Maß für den Cortisolverlauf über den Tag, also die Stressreaktivität. Zur Schätzung dieser beiden Werte wurden die Cortisolmessungen in ein *latent growth model* eingefügt, wobei den Werten 3 (nachmittags) und 4 (abends) keine – wie sonst üblich – fixierten Ladungen im Modell zugewiesen wurden, um den meist S-förmigen Verlauf der kindlichen Cortisolkurve möglichst optimal abbilden zu können. Die Indikatoren (nmol/L) wurden nicht durch eine Logarithmierung normalisiert, stattdessen wurde eine Poisson-Verteilung angenommen, um dem nonlinearen Profilverlauf möglichst gerecht zu werden. Ein optimales Cortisol-Tagesprofil zeichnet sich durch hohe Intercepts und steile Slopes aus.

Der zweite Kontext, in dem den Kindern Speichelproben entnommen wurden, erfolgte zu dem bereits erwähnten Termin am Institut für Entwicklungspsychologie. Im Zentrum dieses Termins stand die Durchführung des *Fremde Situations Tests* (FST). Beim FST handelt es sich um ein von Mary Ainsworth entwickeltes Verfahren zur Untersuchung der Bindungsqualität zwischen einem Kleinkind und dessen Bezugsperson (Ainsworth & Bell, 1970). Der FST fand am Institut für Entwicklungspsychologie in einem eigens dafür vorbereiteten Raum statt, der sowohl für die Kinder als auch für den Vater fremd war. Der Raum ist ausgestattet mit zwei Stühlen, von denen einer für die Bezugsperson und einer für die fremde Person vorgesehen ist. In der Mitte des Raumes befindet sich ein Kinderteppich mit verschiedenen, altersgerechten Spielsachen. Die Väter wurden anfangs instruiert, sich auf den für sie vorgesehenen Stuhl zu setzen und in natürlicher Weise auf das Kind zu reagieren, allerdings selbst keine Initiativen, wie zum Beispiel Spielanregungen zu setzen. Dieses Setting soll später eine Unterscheidung von Bindungs- und Explorationsverhalten des Kindes ermöglichen. Der FST besteht aus insgesamt acht, jeweils dreiminütigen Episoden, in denen durch wiederholte Trennungssituationen nach und nach das Bindungssystem der Kinder aktiviert werden soll. Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit ist der detaillierte Ablauf des FST nicht zentral, weshalb an dieser Stelle nicht näher darauf

eingegangen wird. Es wurde davon ausgegangen, dass sowohl die unbekannte Umgebung, als auch die wiederholte Trennung von der Bezugsperson im FST eine Stresssituation für das Kind darstellt. Zur Hypothesentestung wurden die Cortisolmessungen im Zuge des FSTs mit dem Vater herangezogen, da diese für die Kinder die erste Erfahrung in der fremden Umgebung des Instituts war (FST mit der Mutter fand jeweils zu einem späteren Termin statt). Um einen möglichen Verlauf der Cortisolreaktion optimal darstellen zu können, wurden den Kindern jeweils 15 Minuten vor dem FST sowie 15 und 30 Minuten nach Ende des FST Speichelproben auf die oben beschriebene Weise entnommen.

Die Auswertung der Speichelproben erfolgte schließlich an der Technischen Universität Dresden unter der Leitung von Prof. Dr. Clemens Kirschbaum.

3.3.2 FKBP5-Genotypisierung

Zur Ermittlung verschiedener genetischer Profile wurden an dem bereits beschriebenen Termin am Institut für Entwicklungspsychologie unter der Anleitung eines Mitarbeiters/einer Mitarbeiterin Wangenabstriche von Kind und Eltern genommen. Die dafür vorgesehenen Wattestäbchen wurden zu diesem Zweck ungefähr eine Minute lang an den Wangeninnenseiten gerieben, um sicher zu gehen, dass für eine Analyse im Labor auch ausreichend Zellmaterial gesammelt wurde. Im Anschluss wurden die Stäbchen einige Minuten bei Zimmertemperatur angetrocknet ehe sie bis zum Weitertransport ins Labor bei -20 Grad gelagert wurden.

Nach der Extraktion der DNA aus dem gesammelten Zellmaterial erfolgte die FKBP5-Genotypisierung mittels *Real Time TaqMan-Assay* der Firma Applied Biosystems. Die Basis dieses Vorgehens bildet eine Polymerase-Kettenreaktion (englisch: *polymerase chain reaction*: PCR): Eine Methode, bei der mithilfe eines Forward- und eines Reverse-Primers sowie verschiedener Nukleotide und Puffer ein bestimmter Abschnitt des DNA-Strangs in speziell dafür vorgesehenen Cyclern unter kontrollierten Temperaturbedingungen vervielfältigt wird. Beim *TaqMan Assay* von Applied Biosystems werden im Zuge der PCR durch Fluoreszenz-markierte DNA-Sonden allelspezifisch Farbstoffe freigesetzt, die schließlich gemessen und ausgewertet werden können. Der Farbstoff VIC für Allel 1 und der Farbstoff FAM für Allel 2 wird bei allelspezifischer Koppelung der DNA-Sonde durch das Enzym Polymerase freigesetzt und kann

anschließend gemessen werden. Jede Probe kann so – je nach gemessener Fluorsequenz – einer bestimmten Allelkombination zugeordnet werden (Gawlik, 2006).

Für die Minimierung von Lücken im Datenbestand wurden Proben, die bei einer ersten Analyse keine Ergebnisse lieferten, ein zweites und – sofern notwendig – auch ein drittes Mal analysiert. So konnte sicher gestellt werden, dass es sich tatsächlich um unauswertbare Proben handelt, die in der Regel aus fehlerhaft gesammelten Zellmaterial oder Verunreinigungen der Probe resultieren. Probleme bei der Durchführung der PCR, wie beispielsweise fehlerhaftes Pipettieren oder Verdunstung der Probe im Cyclor aufgrund mangelhaften Verschließens der Well-Platten, konnten durch die wiederholten Analysen korrigiert werden.

Die DNA-Extraktion sowie die weiterführenden genetische Analysen wurden im Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie unter der Leitung von Professor Dr. med. Klaus Peter Lesch am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt.

3.3.3 Attachment Q-Sort

Da in der Literatur vermehrt darauf hingewiesen wird, dass die Bindungsqualität die Cortisolreaktion im FST beeinflusst bzw. moderiert (Luijk et al., 2010; Spangler, 1998), soll dieser Einfluss im Zuge einer Voranalyse geklärt werden. Als Maß für die Bindungsqualität wird der Attachment-Q-Sort (AQS) nach Waters (1995) herangezogen, deren deutsche Adaptation nach Ahnert, Eckstein-Madry, Supper, Bohlen und Sueß (2012) in den beschriebenen Studien angewandt wurde.

Beim AQS handelt es sich um ein Beobachtungsverfahren zur Einschätzung der Bindungssicherheit zwischen einem Kind und einer Bezugsperson. In einer etwa zweistündigen Beobachtung im natürlichen Umfeld des Kindes wurde sein Verhalten von jeweils zwei geschulten Projektmitarbeiter/innen/n im Hinblick auf 90 Items beobachtet. Neben allgemeinen Persönlichkeits- und Temperaments-Aspekten zielen die Items unter anderem auf das Ausmaß des Körperkontakts, das Nähe-Distanz-Verhaltens, die Kommunikation zwischen Kind und Bezugsperson und das Interesse des Kindes an Fremdkontakten ab. Ein Teil der Items werden als Füllitems bezeichnet, da sie rein

beschreibend und nicht primär bindungsrelevant sind. Im Anschluss an die Beobachtung wird jedem Item ein Wert zwischen 1 und 9 zugeordnet. Items, die den Wert 1 erhalten, beschreiben demgemäß „das Gegenteil des Kindes“. Items, denen der Wert 9 zugewiesen wird, gelten hingegen als eine „sehr passende Beschreibung für das Kind“. Es gilt zu beachten, dass einige der Items negativ gepolt sind. In einem aufwändigen Sortierprozess werden alle 90 Items schließlich derart den 9 Stufen zugeordnet, dass jede Abstufung genau 10 Items enthält. Im Anschluss wird eine Korrelation zwischen der aktuellen Auswertung und der Auswertung eines prototypisch sicher gebundenen Kindes errechnet, woraus ein Wert zwischen -1 und +1 resultiert, der als Maß für die Bindungsqualität des jeweiligen Kindes gilt. Ab einem Korrelationswert von $\geq .33$ spricht man nach Howes und Others (1988) von einem sicher gebundenem Kind. Die Interraterreliabilität lag bei .76 und ist damit vergleichbar mit jener einschlägiger internationaler Studien (Posada, Waters, Crowell, & Lay, 1995). Neben dem globalen Bindungswert können auch Werte für acht verschiedene Bindungskomponenten berechnet werden, die allerdings für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind und daher nicht näher dargestellt werden.

3.4 Stichprobe

Insgesamt flossen in die vorliegende Arbeit die Daten von 190 Kindern aus den CENOF- und KiBela-Studien ein. Von jedem dieser 190 Kinder lagen gültige Daten zum FKBP5-Gen vor, da dies als Voraussetzung für den Einbezug galt. Die Geschlechterverteilung der Kinder erwies sich mit 53 Prozent Buben und 47 Prozent Mädchen als weitgehend ausgeglichen. 60 Prozent der untersuchten Kinder wurden vor bzw. in der 36. SSW geboren und werden folgend als *Frühchen* bezeichnet, während die übrigen 40 Prozent der Kinder als *Reifgeborene* gelten. Für all jene Kinder, die der Gruppe der Frühchen zugeordnet werden, wurde im Hinblick auf das Alter eine Frühgeburtenkorrektur durchgeführt. Die einbezogenen Kinder waren demnach zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich 18 (SD= 5,5) Monate alt. Einen Überblick über die deskriptiven Kennwerte der zentralen Frühgeburtvariablen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Deskriptive Kennwerte der Frühgeburtsvariablen Geburtsgewicht und SSW

N= 190	Range	M	SD
Geburtsgewicht in Gramm	443 – 4400	2117	1150
SSW	23 – 42	33.1	5.9

Die Genotypen des FKBP5 rs1360780 SNPs verteilten sich in der Stichprobe wie folgt: 97 Kinder (51,1%) erwiesen sich als C-homozygot, 77 (40,5%) hatten je ein C- und ein T-Allel und 16 (8,4%) waren T-homozygot.

Aufgrund vereinzelter Ausfälle oder fehlerhaften Proben, liegen nicht von allen 190 Kindern der Stichprobe gültige Cortisolmessungen im Rahmen des FST und Werte zum Cortisol-Tagesprofil vor. Zur Prüfung der einzelnen Hypothesen wurden daher Teilstichproben herangezogen, weshalb für alle folgenden Berechnungen die jeweils verwendete Stichprobengröße angegeben wird. Tabelle 2 enthält die deskriptiven Kennwerte der drei FST-Cortisolmessungen.

Tabelle 2: Deskriptive Kennwerte der Cortisolmessungen im Rahmen des FST

Cortisolwert in nm/l	N	Range	M	SD
15 Minuten vor FST	158	0.3-21.7	6.8	3.8
15 Minuten nach FST	147	0.2-24.3	6.7	4.4
30 Minuten nach FST	155	0.7-21	6.5	4.1

Gültige Daten zum Cortisol-Tagesprofil lagen von N=156 Kindern vor. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der Intercept-Werte (M= 2.7, SD= 0.4) in der Stichprobe und Abbildung 4 über die Slope-Werte (M= 0.5, SD= 0.2).

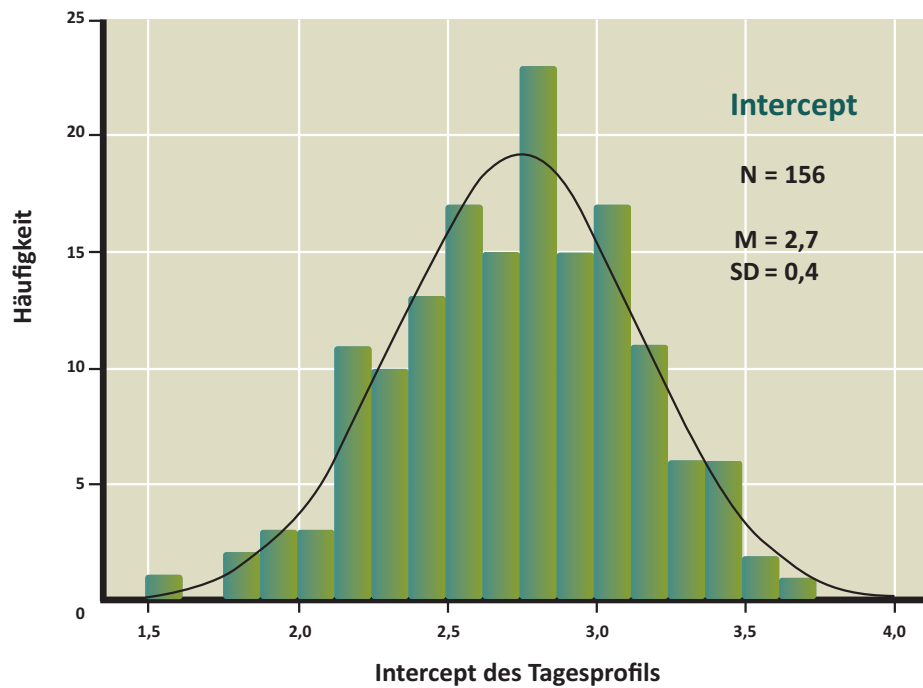


Abbildung 4: Verteilung der Intercept-Werte in der Stichprobe

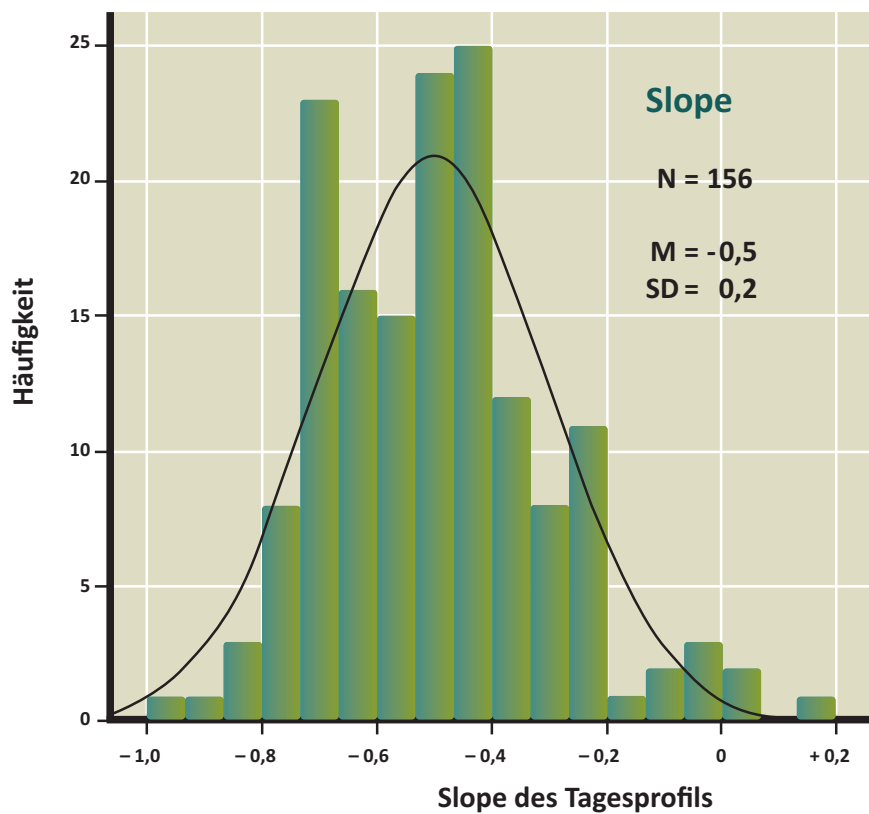


Abbildung 5: Verteilung der Slope-Werte in der Stichprobe

3.5 Hypothesen

Die dargestellten Verfahren werden herangezogen, um die aus der Literatur abgeleiteten Forschungsfragen zu beantworten. Im Folgenden werden die einzelnen Hypothesen zu diesen Forschungsfragen dargestellt.

Forschungsfrage 1: Welche Rolle spielt das T-Allel des FKBP5 SNPs rs1360780 für die kindliche Cortisolreaktivität?

Wie unter Abschnitt 2 im Detail beschrieben ergab eine Vielzahl von Untersuchungen, dass Träger von einem oder beiden T-Allelen im FKBP5 SNP rs1360780 vermehrt unter psychischen Störungen leiden, die mit einer gestörten HPA-Achsen-Aktivität einhergehen. Darüber hinaus zeigten diese Risikoallelträger in Studien eine verstärkte Cortisolreaktion und eine verlangsamte Cortisol-Rückregulation bei akutem Stress. Bislang gibt es lediglich eine Untersuchung, die das FKBP5-Gen im Hinblick auf das Cortisol-Tagesprofil untersucht hat. Das verallgemeinernde Maß für das Tagesprofil (*Area under the curve*) das dort Verwendung fand, gibt allerdings wenig Auskunft über den charakteristischen Verlauf des Cortisols über den Tag hinweg. Darüber hinaus hat sich die Forschung zum FKBP5 rs1360780 SNP bislang vermehrt auf die Untersuchung von Erwachsenen konzentriert, weshalb weiterer Forschungsbedarf vor allem im Bezug auf die kindliche Stressreaktivität besteht. Aus diesen Gründen stehen zum einen die Cortisolreaktivität in einer Stresssituation (FST) und zum anderen das Cortisol-Tagesprofil der untersuchten Kinder im Fokus der ersten Forschungsfrage. Die folgenden Hypothesen leiten sich daraus ab:

H1.1: Kinder mit Risikoallel (CT, TT) unterscheiden sich von Kindern ohne Risikoallel (CC) in ihrem FST-Cortisolprofil.

H1.2.: Kinder mit Risikoallel (CT, TT) unterscheiden sich von Kindern ohne Risikoallel (CC) hinsichtlich des Intercepts ihres Cortisol-Tagesprofils.

H1.3.: Kinder mit Risikoallel (CT, TT) unterscheiden sich von Kindern ohne Risikoallel (CC) hinsichtlich des Slopes ihres Cortisol-Tagesprofils.

Forschungsfrage 2: Welche Rolle spielt eine Frühgeburt für die Cortisolreaktivität der FKBP5 rs1360780 Genotypen?

Verschiedene Untersuchungen legen eine Gen-Umwelt-Interaktion des FKBP5-Gens nahe. Insbesondere dann, wenn Risikoallelträger in der Kindheit traumatisierenden Erlebnissen ausgesetzt waren, wurden verstärkt negative Effekte des T-Allels auf die Stressreaktivität gefunden. Untersuchungen zu dieser Gen-Umwelt-Interaktion beschränkten sich bislang ausschließlich auf Erwachsene, die das Ausmaß des erlebten Traumas selbst einschätzten. Im Zuge der 2. Forschungsfrage soll nun der Frage nachgegangen werden, ob eine Frühgeburt und die damit verbundenen überfordernden und negativen Erfahrungen ebenfalls als ein Trauma zu sehen ist, das die nachteiligen Effekte der Risikogen-Ausprägung verstärkt. Davon ausgehend, dass das Trauma im Rahmen der Frühgeburt umso schwerer ist, je unreifer ein Kind zur Welt kommt, werden zur Beantwortung dieser Forschungsfrage die Frühgeburtenvariablen Geburtsgewicht und Gestationsalter herangezogen. Da – wie bereits unter Abschnitt 2 erläutert – das als normal betrachtete Geburtsgewicht in Abhängigkeit des Geschlechts und des Gestationsalters schwankt, werden die beiden Größen jeweils in separaten Hypothesen untersucht.

H2.1.: Die FST-Cortisolprofile der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes.

H2.2.: Die FST-Cortisolprofile der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Gestationsalters.

H2.3.: Die Intercepts der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes.

H2.4.: Die Intercepts der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Gestationsalters.

H2.5.: Die Slopes der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes.

H2.6.: Die Slopes der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Gestationsalters.

4 Datenauswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS (Version 23) unter Einsatz unterschiedlicher Verfahren. Als Signifikanzniveau wurde 5% gewählt, hochsignifikante Ergebnisse ($p < .01$) werden gesondert angeführt. Die Bestimmung der Effektstärken erfolgte nach Cohen (1988), wonach ein Cohen's d ab $d = .2$ als geringer Effekt, ab $d = .5$ als mittlerer Effekt und ab $d = .8$ als großer Effekt bezeichnet wird.

Da zur Hypothesentestung unter anderem der FKBP5-Genotyp als Prädiktor in multiple Regressionsmodelle einfließen soll und als solcher für diese Regressionsanalyse nur maximal zwei Kategorien aufweisen dürfte, wurde eine Dummy Kodierung der Genotypen vorgenommen. Diese Dummy-Kodierung ermöglicht es, durch die Bildung mehrerer binärer Variablen, Gruppen von Personen lediglich unter der Verwendung der Werte 0 und 1 zu beschreiben. Die Anzahl der neu kodierten Dummy-Variablen entspricht schließlich der Anzahl der Gruppen minus 1 (Field, 2009). Der CC-Genotyp wurde auf Basis theoretischer Überlegungen als Baseline gewählt und dementsprechend wurde jeweils eine Dummy-Variable für den CT- und eine für den TT-Genotyp erstellt.

4.1 Voranalyse

In einer umfangreichen Metaanalyse beschreiben Jansen, Beijers, Riksen-Walraven und de Weerth (2010) den Einfluss von Trennungssituationen auf die Cortisolreaktivität als unsicher. In einem Teil der analysierten Studien wurde ein Anstieg des Cortisolspiegels beobachtet, in einem anderen Teil nicht. Man geht davon aus, dass vor allem die Bindungsqualität einen Einfluss auf die Cortisolreaktion im FST hat (Jansen et al., 2010; Luijk et al., 2010; Spangler, 1998), weshalb in der vorliegenden Arbeit dieser mögliche Einfluss im Zuge einer Voranalyse geklärt werden soll. Zu diesem Zweck wurden die z-transformierten AQS-Werte von Mutter und Vater herangezogen. Es herrscht darüber hinaus Uneinigkeit darüber, in welchem Alter sich ein stabiler Cortisol-Tagesrhythmus etabliert. Zur Berücksichtigung eines möglichen Zusammenhanges der Bindungsqualität und des Alters mit der Cortisolreaktivität in den weiteren Analysen wurde eine Produktmomentkorrelation durchgeführt. Tabelle 3 zeigt die Korrelationen aller Abhängigen Variablen (AV) mit den AQS-Bindungswerten zu Mutter und Vater sowie

dem Alter des Kindes. Es ergaben sich kaum signifikante Zusammenhänge. Man kann demnach davon ausgehen, dass weder die Bindung zur Mutter noch jene zum Vater mit den einzelnen Cortisolwerten im FST oder mit den Tagesprofil-Variablen Intercept und Slope im Zusammenhang stehen. Aus diesem Grund werden diese Bindungswerte in den folgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt. Ein anderes Bild ergab sich für den Zusammenhang zwischen dem Alter des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt und dem Cortisol-Tagesprofil. Während das Alter des Kindes in keinem Zusammenhang mit den Cortisolwerten im FST stand, zeigte sich eine niedrige, aber signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Slope im Cortisol-Tagesprofil des Kindes. Ältere Kinder der aktuellen Stichprobe haben also einen signifikant steileren Slope als jüngere. Um einer Verzerrung der folgenden Ergebnisse entgegenzuwirken, wird daher in allen weiteren Analysen, welche den Slope als AV enthalten, das Alter des Kindes mitberücksichtigt.

Tabelle 3: Korrelationen der AVs mit Bindung und Alter

Korrelation	Bindung zur Mutter	Bindung zum Vater	Alter des Kindes
Cortisolwert 15 Minuten vor FST	-.12	-.05	-.05
Cortisolwert 15 Minuten nach FST	-.082	-.05	-.12
Cortisolwert 30 Minuten nach FST	.044	-.01	-.06
Intercept	.059	-.05	.01
Slope	-.134	-.07	-.17*

* $p < .05$

4.2 Forschungsfrage 1: Die Rolle des FKBP5 rs1360780 T-Allels

Zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage wurden zum einen die drei Cortisol-Messwerte, die im Rahmen des FST erhoben wurden, im Sinne eines Profils betrachtet. Zum anderen wurden aus den Messwerten zum Cortisol-Tagesprofil die berechneten Maße zum Intercept und Slope verwendet.

H1.1: Kinder mit Risikoallel (CT, TT) unterscheiden sich von Kindern ohne Risikoallel (CC) in ihrem FST-Cortisolprofil.

Um zu überprüfen, ob sich die Cortisol-Tagesprofile von Kindern unterschiedlicher genetischer Ausstattung voneinander unterscheiden, wurde eine *Repeated Measurement* Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Die FST-Cortisolmessungen wurden dazu als abhängige Daten betrachtet, deren Basis die drei Messzeitpunkte – 15 Minuten vor sowie jeweils 15 und 30 Minuten nach dem FST – bildeten. Zur Darstellung der Unterschiede zwischen den drei Genotypen wurde der Genotyp des Kindes als unabhängige Variable (UV) in das Modell eingefügt. Da zur Prüfung dieser Hypothese nur die Daten jener Kinder miteinbezogen wurden, von denen im Rahmen des FST drei gültige Cortisolmessungen vorlagen, flossen die Daten von N=136 Kindern in die Analyse ein. Der Mauchly-Test war mit $\chi^2(2) = 24.1$ signifikant, was bedeutet, dass die Voraussetzung der Sphärizität verletzt ist. Folglich wurden die nach Greenhouse-Geisser korrigierten Werte zur Signifikanzprüfung herangezogen. Die Repeated Measurement ANOVA zur Beantwortung der Hypothese 1.1 lieferte keine signifikanten Ergebnisse. Die FST-Cortisolprofile der drei Genotypen unterscheiden sich demnach nicht signifikant voneinander.

H1.2.: Kinder mit Risikoallel (CT, TT) unterscheiden sich von Kindern ohne Risikoallel (CC) hinsichtlich des Intercepts ihres Cortisol-Tagesprofils.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit einer Stichprobe von N=156 Kindern gerechnet, die mit $F(2,153) = 4.1$ ein signifikantes Ergebnis ($p = .018$) lieferte. Dabei ergab sich für den Genotyp ein mittlerer Effekt ($d = 0.5$). Um festzustellen welche der drei Genotypen sich signifikant voneinander unterscheiden, wurde aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße Hochberg GT2 als

Post-Hoc Test gewählt. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche sind in Tabelle 4 dargestellt. Kinder mit zwei T-Allelen haben demnach signifikant niedrigere Intercepts als CC- oder CT-Kinder. Kinder mit CT-Genotyp unterscheiden sich hinsichtlich ihres Intercepts nicht signifikant von Kindern mit CC-Genotyp.

Tabelle 4: Post-Hoc Test (Hochberg GT2): Unterschiede im Intercept der FKBP5-Genotypen

	Mittlere Differenz	p	Konfidenzintervall
CC M=2.78 (SD=0.41) CT M=2.74 (SD=0.34)	0.04	.921	-0.124; 0.201
CC M=2.78 (SD=0.41) TT M=2.44 (SD=0.46)	0.34	.015	0.053; 0.631
CT M=2.74 (SD=0.34) TT M=2.44 (SD=0.46)	0.3	.041	0.01; 0.6

H1.3.: Kinder mit Risikoallel (CT, TT) unterscheiden sich von Kindern ohne Risikoallel (CC) hinsichtlich des Slopes ihres Cortisol-Tagesprofils.

Zur Prüfung der Hypothese, dass sich Kinder mit unterschiedlichem FKBP5-Genotyp hinsichtlich des Slopes ihres Cortisol-Tagesprofils voneinander unterscheiden, wurde ebenfalls eine einfaktorielle ANOVA gerechnet. Da sich im Zuge der Voranalyse herausgestellt hat, dass das Alter des Kindes in einem Zusammenhang mit den Slopes des Cortisol-Tagesprofils steht, wurde das Alter bei der Prüfung dieser Hypothese als Kovariate miteinbezogen. Das Modell erwies sich bei einer Stichprobengröße von N=152 mit $F(2, 148) = 3.02$ als signifikant ($p = .032$). Für den Haupteffekt des Genotyps ergab sich dabei ein Trend ($F(2) = 2.32$; $p = .1$) mit einem geringen Effekt ($d = 0.35$). Um festzustellen, welche Genotypen sich tendenziell voneinander in ihrem Slope unterscheiden, wurden geplante Kontraste durchgeführt. Tabelle 5 zeigt die Einzelergebnisse dieser Kontraste. Demnach haben Kinder mit zwei Risikoallelen (TT) tendenziell flachere Slopes im Cortisol-Tagesprofil als Kinder ohne oder mit nur einem T-Allel.

Tabelle 5: Kontraste: Unterschiede in Slopes der FKBP5-Genotypen

Kontraste	M	SE	p	95% KI für Differenz
CC versus CT	-.53 -.49	.02 .03	.28	-.102; -.245
CC versus TT	-.53 -.399	.02 .06	.041	-.245; -.005
CT versus TT	-.49 -.399	.03 .06	.15	-.212; .033

4.3 Forschungsfrage 2: Rolle der Frühgeburt

Zur Beantwortung der zweiten Forschungsfrage werden wieder die FST-Cortisolwerte als Profil betrachtet und vom Cortisol-Tagesprofil die Größen Intercept und Slope herangezogen. Als Frühgeburtenvariablen werden jeweils zum einen das Geburtsgewicht und zum anderen das Gestationsalter (SSW) verwendet.

H2.1.: Die FST-Cortisolprofile der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde eine *Repeated Measurement* ANOVA gerechnet. Die drei FST-Cortisolwerte wurden im Sinne eines Profils wieder als drei Messzeitpunkte betrachtet. Neben dem Genotyp wurde auch das Geburtsgewicht, unterteilt in drei Gruppen entsprechend der ICD 10 Klassifikation (2015), nach *extremly low birthweight* (< 1000 Gramm), *low birthweight* (1000 ≤ 2500) und *normal birthweight* als UV in das Modell eingefügt. Die Teilstichprobe zur Prüfung dieser Hypothese umfasste N=132 Kinder. Das Ergebnis des Mauchly-Tests mit $\chi^2(2)=23.5$ war signifikant, woraus geschlossen werden kann, dass die Voraussetzung der Sphärizität verletzt ist. Darum wurden zur Signifikanzprüfung die korrigierten Werte nach Greenhouse-Geisser betrachtet. Die *Repeated Measurment* ANOVA zur Prüfung dieser Hypothese lieferte keine signifikanten Ergebnisse. Es zeigte sich lediglich, dass sich die Cortisolwerte

innerhalb der Personen tendenziell zwischen den Messzeitpunkten unterscheiden ($F(1,7)=2.34$; $p=.1$). Die FST-Cortisolprofile der drei untersuchten Genotypen unterscheiden sich allerdings in Abhängigkeit des Geburtsgewichts nicht signifikant voneinander.

H2.2.: Die FST-Cortisolprofile der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Gestationsalters.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde vergleichbar mit der Prüfung der Hypothese 2.1 eine *Repeated Measurment* ANOVA herangezogen, wobei die FST-Cortisolwerte als drei Messzeitpunkte betrachtet wurden. Neben dem Genotyp flossen diesmal das Gestationsalter des Kindes derart in das Modell ein, dass all jene Kinder, die vor der 36. SSW geboren wurden, die Gruppe der Frühchen bildeten – und jene, die ab diesem Zeitpunkt geboren wurden, die Gruppe der Reifgeborenen. Insgesamt flossen in die Prüfung dieser Hypothese die Daten von $N=132$ Kindern ein. Das Ergebnis des Mauchly-Tests zeigte mit $\chi^2(2) = 24,5$ ($p < .05$) eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität an, weshalb die nach Greenhouse-Geisser korrigierten Kennwerte zur Hypothesenprüfung herangezogen wurden. Diese Analyse lieferte keine signifikanten Ergebnisse. Die FST-Profile der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich demnach auch in Abhängigkeit des Gestationsalters nicht signifikant voneinander.

H2.3.: Die Intercepts der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde eine multiple lineare Regression unter der Verwendung der Methode *Einschluss*, gerechnet. Als Prädiktoren für den Intercept flossen dabei zum einen das Geburtsgewicht der $N=156$ Kinder und zum anderen der Genotyp in Form von zwei Dummy-Variablen ein. Ein Dummy bildet all jene Kinder mit CT-Genotyp im Vergleich zur Baseline (CC) ab und der zweite Dummy jene Kinder mit TT-Genotyp im Vergleich zur Baseline (CC). Das Modell erwies sich mit $R^2 = .051$, $F(3,155) = 2.7$ als signifikant ($p = .045$). Tabelle 6 fasst die wesentlichen Kennwerte des Modells zusammen. Der Intercept des Tagesprofils ist demnach nicht abhängig vom Geburtsgewicht des Kindes, sondern lediglich vom Risikogenotyp (TT).

Tabelle 6: Multiple lineare Regression – AV: Intercept; UVs: Geburtsgewicht, FKBP5-Genotyp

Nicht standardisierte Koeffizienten			Standardisierte Koeffizienten	
Prädiktor	Regressionskoeffizient Beta	Standardfehler	β	p
Geburtsgewicht	7.3	.001	0.021	.79
CT vs. CC	-0.038	.068	-0.046	.573
TT vs. CC	-0.342	.12	-0.232	.005

H2.4.: Die Intercepts der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Gestationsalters.

Um zu überprüfen, ob sich die Intercepts der Genotypen in Abhängigkeit des Gestationsalters unterscheiden, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem FKBP5-Genotyp und dem Gestationsalter (Frühchen, Reifgeborene) als unabhängige Variablen gerechnet. Die Analyse ergab mit $F(5,150) = 2.05$ ein tendenziell signifikantes Bild ($p=.076$). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ($p=.048$) des Genotyps $F(2) = 3.77$ mit einem kleinen Effekt ($d=.45$). Der Haupteffekt des Gestationsalters und die Wechselwirkung zwischen Genotyp und Gestationsalter waren allerdings nicht signifikant. In diesem Fall wird die Nullhypothese beibehalten, da sich die Intercepts der Genotypen in Abhängigkeit des Gestationsalters in dieser Stichprobe nicht signifikant voneinander unterscheiden.

H2.5.: Die Slopes der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde eine multiple lineare Regression (Methode *Einschluss*) mit den Prädiktoren Geburtsgewicht und Genotyp gerechnet. Da die Voranalyse gezeigt hat, dass das Alter der Kinder im Zusammenhang mit dem Slope im Cortisol-Tagesprofil steht, wurde es ebenfalls in der Analyse berücksichtigt. Die

Genotypen flossen wieder als Dummy-Variablen in die Analyse mit ein, wobei der erste Dummy die FKBP5 rs1360780 Heterozygoten im Vergleich zu C-Homozygoten abbildet und der zweite all jene Kinder, die zwei T-Allele haben im Vergleich zu Kindern ohne T-Allel (CC). Das Gesamtmodell (N=156) erwies sich als signifikant und erklärt 6 Prozent der Gesamtvarianz des Slopes. Tabelle 7 enthält die wichtigsten Kennwerte zu den Prädiktoren des Regressionsmodells. Das Geburtsgewicht erwies sich als signifikanter Prädiktor für den Slope des Cortisol-Tagesprofils: Je niedriger das Geburtsgewicht der Kinder, umso flacher ihr Slope im Cortisol-Tagesprofil. Eine Tendenz ($p = .094$) zeigte sich darüber hinaus für den Prädiktor Genotyp. Die Slopes von TT-Kindern verlaufen tendenziell flacher als die Slopes von CC-Kindern.

Tabelle 7: multiple lineare Regression – AV: Slope; UVs: Geburtsgewicht, FKBP5-Genotyp

Nicht standardisierte Koeffizienten			Standardisierte Koeffizienten	
Prädiktor	Regressionskoeffizient Beta	Standardfehler	β	p
Geburtsgewicht	-3.06	.001	-0.178	.027
CT vs. CC	0.038	.033	0.095	.245
TT vs. CC	0.099	.059	0.137	.094

H2.6.: Die Slopes der FKBP5-Genotypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Gestationsalters.

Eine einfaktorielle ANOVA wurde gerechnet, um zu prüfen, ob sich die Slopes der Genotypen in Abhängigkeit ihres Gestationsalters (Frühchen, Reifgeborene) voneinander unterscheiden. Auch hier wurde aufgrund des Ergebnisses der Voranalyse das Alter der Kinder als Kovariate mitberücksichtigt. Die Varianzanalyse lieferte mit $F(6,149) = 2.6$ ein signifikantes Ergebnis ($p = .021$). Der Haupteffekt des Genotyps erwies sich hier als nicht signifikant. Im Gegensatz dazu zeigte sich allerdings ein signifikanter Haupteffekt für das Gestationsalter mit einem mittleren Effekt ($d = .5$). Die Slopes von Früh- und

Reifgeborenen unterscheiden sich demnach signifikant voneinander. Darüber hinaus ergab die Analyse einen tendenziellen Interaktionseffekt zwischen Genotyp und Gestationsalter mit einem geringen Effekt ($d=.3$). Wie in Abbildung 5 dargestellt, hatten Frühchen des TT-Genotyps einen tendenziell flacheren Slope als Früh- und Reifgeborene der beiden anderen Genotypen.

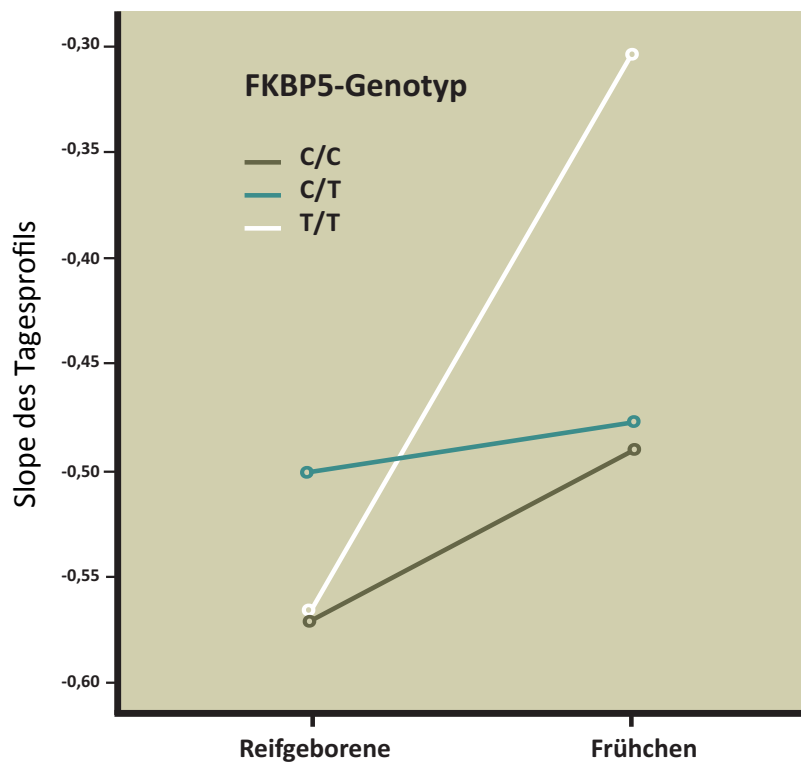


Abbildung 6: Slope: Interaktionseffekt zwischen FKBP5-Genotyp und Gestationsalter

5 Ergebnisdarstellung und Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Stressreaktivität von Kindern mit unterschiedlichen FKBP5-Genotypen aus verschiedenen Blickwinkeln zu beleuchten. Dabei sollte einerseits die Cortisolreaktivität in einer akuten Stresssituation im Fokus stehen und andererseits der Cortisol-Verlauf der FKBP5-Genotypen über den Tag hinweg genauer betrachtet werden. Es wurde außerdem die Annahme untersucht, dass eine Frühgeburt und das damit verbundene Trauma, auf Kinder mit unterschiedlicher FKBP5-Genausstattung auch unterschiedlich wirkt.

Da die bisherige Forschung zahlreiche Hinweise dafür geliefert hat, dass Träger des Risikoallels im rs1360780 SNP des FKBP5-Gens sowohl eine intensivere Cortisol-Reaktion (siehe zB.: Buchmann et al., 2014; Ising et al., 2008) als auch eine verzögerte Cortisol-Rückregulation (siehe zB.: Höhne et al., 2015; Ising et al., 2008; Luijk et al., 2010) bei akutem Stress zeigen, sollte mithilfe von drei Cortisolmessungen im Zuge des FST einer derartigen Reaktion bei Kindern auf den Grund gegangen werden. In einem Vergleich der FST-Cortisolprofile der drei FKBP5-Genotypen konnten in der aktuellen Stichprobe allerdings keine signifikanten Unterschiede im Cortisolverlauf festgestellt werden. Dieses Ergebnis widerspricht der bisherigen Forschung, da weder bei Trägern von einem noch von zwei Risikoallelen im Vergleich zu Kindern ohne Risikoallel verstärkte Cortisolreaktionen oder eine verlangsamte Cortisol-Rückregulation im Zuge des FST gezeigt werden konnte. Entgegen der Erwartungen erwiesen sich die Profilverläufe der drei Genotypen als sehr ähnlich. Ein möglicher Grund dafür, dass der mehrfach bestätigte verstärkte Cortisolanstieg und die verlangsamte Cortisol-Erholung in der vorliegenden Stichprobe nicht bestätigt werden konnte, ist vermutlich in der Art der Operationalisierung des akuten Stresses zu sehen. Die überwiegende Mehrheit der genannten Forschergruppen, die derartige Cortisolverläufe berichteten, nahm Cortisolproben im Rahmen des *Trierer Social Stress Tests*. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings der FST als Rahmenbedingung für die Cortisol-Messungen herangezogen. Zu Grunde lag die Annahme, dass diese Trennungssituation in unvertrauter Umgebung für das Kind eine Stresssituation darstellt, die eine Cortisol-Reaktion hervorruft. Dieses Vorgehen glich der

Untersuchung von Luijk et al. (2010) wo im Zuge des FST mit der Mutter in den gleichen Zeitabständen Speichelproben von Kindern genommen wurden wie in der vorliegenden Untersuchung. Die in dieser Studie gefundenen Unterschiede in der Cortisolreaktivität zwischen den Genotypen konnten in der aktuellen Stichprobe nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zur Vorgehensweise von Luijk et al (2010) wurden in der aktuellen Arbeit die Cortisolmessungen im Rahmen des FST mit dem Vater herangezogen. Es ist also nicht ausgeschlossen, dass die Cortisolreaktion im FST mit der Mutter anders ausfallen würden. Man könnte annehmen, dass den untersuchten Kindern die Situationen, in denen der Vater weggeht vertrauter sind, da sie in vielen Familien, in denen der Vater berufstätig ist, vergleichsweise häufiger vorkommen. Trotz allem gibt es Grund zur Annahme, dass sich der FST nur bedingt als Rahmenbedingung zur Untersuchung der Cortisolreaktivität in akuten Stresssituationen eignet. Jansen et al. (2010) weisen darauf hin, dass eine Trennung, wie sie im FST erfolgt, nicht zwingend eine Cortisol-Reaktion hervorruft. Nur in 63 Prozent der von ihnen analysierten Studien wurden erhöhte Cortisolwerte als Reaktion auf eine Trennung von der Bezugsperson gefunden. Jansen und Kollegen (2010) vermuten daher, dass das Verhalten des Kindes im FST den durch die Trennung erlebten Stress im Idealfall wirksam regulieren kann und es darum nicht zwingend zu einer Cortisol-Ausschüttung kommt. Da immer wieder ein moderierender Einfluss der Bindungsqualität auf die Cortisol-Reaktivität im FST derart beschrieben wird, dass unsicher-vermeidend gebundene Kinder die stärksten Cortisol-Reaktionen im Zuge der Trennung zeigen (Luijk et al., 2010; Spangler, 1998), wurde dieser Zusammenhang in der aktuellen Arbeit im Zuge einer Voranalyse untersucht. Es konnten allerdings keine vergleichbaren Zusammenhänge gefunden werden, weder bei Betrachtung der Bindungswerte zum Vater noch bei Betrachtung jener zur Mutter. Der AQS lässt allerdings keine Klassifikation zu Bindungsstilen zu, sondern erlaubt lediglich eine Einteilung in sicher oder unsicher gebunden, was ein Grund dafür sein könnte, dass in der Voranalyse kein Zusammenhang festgestellt werden konnte. Zu bedenken ist außerdem, dass in vergleichbaren Untersuchungen gerade Kinder mit ungünstigen Bindungsmustern die stärksten Cortisolreaktionen zeigten (Luijk et al., 2010; Spangler, 1998) und dass in der aktuell untersuchten Stichprobe nur sehr wenige Kinder nachteilige Bindungswerte aufwiesen. Der Großteil galt als sicher gebunden.

Eindeutiger fielen die Ergebnisse zum Cortisol-Tagesprofil aus. Kinder mit zwei Risikoallelen unterschieden sich sowohl hinsichtlich des Intercepts als auch hinsichtlich des Slopes von Kindern mit nur einem oder ohne T-Allel. Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen und ist im Einklang mit der Studie von Velders et al. (2011). In dieser bislang einzigen Untersuchung, die sich im Kontext des FKBP5-Gens mit Cortisol-Tagesprofilen auseinandergesetzt hat, wurden ebenfalls über den Tag hinweg niedrigere Cortisolwerte bei TT-Homozygoten im Vergleich zu den anderen Genotypen identifiziert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen demnach, dass Kinder mit zwei T-Allelen offenbar einen in jeder Hinsicht nachteiligen Cortisol-Tagesverlauf haben. Sowohl niedrige Intercepts als auch flache Slopes können als Zeichen für eine ungünstige Stressverarbeitung gesehen werden, da ein hoher Intercept als eine gute endokrine Vorbereitung auf den Tag gesehen werden kann, während ein steiler Slope ein Indikator für eine aktive und flexible Stressverarbeitung ist.

Da sich in der Literatur zahlreiche Hinweise auf eine relevante Gen-Umwelt Interaktion des FKBP5-Gens finden, wurde auch dieser Aspekt im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht. Bisherige Studien berichten einen Einfluss traumatischer Erfahrungen in der Kindheit auf die Cortisolreaktivität von Risikoallelträgern. In der aktuellen Arbeit wurde davon ausgegangen, dass eine Frühgeburt und die damit verbundenen Erlebnisse ein Trauma im Leben eines Kindes darstellt, weshalb die Rolle der Frühgeburt auf die Cortisol-Reaktivität und das Cortisol-Tagesprofil untersucht wurde. Auch in Abhängigkeit des Geburtsgewichts und des Gestationsalters zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den FST-Cortisolprofilen der FKBP5-Genotypen. Dieses Ergebnis ist in Anbetracht der bereits erläuterten Limitierungen im Bezug auf die Cortisolmessung im Zuge des FST nicht weiter überraschend. Es untermauert lediglich den Verdacht, dass es sich beim FST um eine ungeeignete Operationalisierung für akuten Stress handelt.

Im Hinblick auf den Intercept des Cortisol-Tagesprofils wurde weder ein Einfluss des Geburtsgewichts gefunden noch konnten Effekte des Gestationsalters gezeigt werden. Diese Ergebnisse zeigen an, dass die potentiell traumatisierenden Erlebnisse im Rahmen einer Frühgeburt keinen Einfluss auf die Intercepts der FKBP5-Genotypen haben. Früh- und Reifgeborene scheinen demnach ähnliche Morgencortisolwerte zu haben und damit aus endokriner Sicht in vergleichbarer Weise auf den Tag vorbereitet zu sein.

Ein anderes Bild bot sich bei der Betrachtung der Slopes: Je niedriger das Geburtsgewicht der untersuchten Kinder war umso flacher erwiesen sich auch die Slopes ihres Cortisol-Tagesprofils. Die Slopes von Kindern mit zwei T-Allelen waren tendenziell flacher als jene der Kinder ohne Risikoallel (CC). Untermauert wird dieses Ergebnis darüber hinaus durch den signifikanten Einfluss des Gestationsalters auf den Slope. Demnach unterscheiden sich die Slopes der Kinder, die vor der 36. SSW geboren wurden, signifikant von jenen, die ab der 36. SSW zur Welt kamen. Besonders interessant ist in diesem Kontext vor allem ein Trend, der sich hinsichtlich eines Interaktionseffekts zwischen Gestationsalter und Genotyp zeigte. Demnach haben Frühchen mit TT-Genotyp im Vergleich zu Früh- und Reifgeborenen der anderen Genotypen die flachesten Slopes. Da ein steiler Slope als ein Hinweis auf eine hohe Flexibilität der Stressverarbeitung gesehen werden kann, weisen die vorliegenden Ergebnisse auf eine nachteilige Funktionalität des Stressverarbeitung von T-Homozygoten insbesondere dann hin, wenn sie frühgeboren sind. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Untersuchungen, die nachteilige Auswirkungen der Risikogenausstattung verstärkt dann fanden, wenn Personen in der Kindheit traumatischen Erfahrungen ausgesetzt waren (Appel et al., 2011; Binder et al., 2008; Buchmann et al., 2014; Roy et al., 2010; Xie et al., 2010; Zimmermann et al., 2011). Während diese Studien sich bislang vor allem mit Kindesmissbrauch oder ähnlich traumatisierenden Erlebnissen in der Kindheit beschäftigt haben, zeigt die aktuelle Untersuchung: Auch eine Frühgeburt kann als Trauma im Leben eines Kindes gesehen werden, das den Einfluss des FKBP5-Gens auf die Stressverarbeitung – insbesondere von homozygoten Risikoallelträgern - moderiert. Dieses Ergebnis kann außerdem als Hinweis auf mögliche zu Grunde liegende epigenetische Mechanismen gesehen werden, weshalb zukünftige Forschung sich in diesem Zusammenhang auch auf die Methylierung des FKBP5-Gens konzentrieren sollte.

Als eine zentrale Limitierung der Arbeit ist die Messung des akuten Stresses im Rahmen des FST zu nennen. Objektivere Stress-Tests könnten die angenommenen Zusammenhänge des FKBP5-Risikoallels mit der Cortisol-Reaktivität und Cortisol-Erholung möglicherweise besser abbilden und würden eventuell sogar Ergebnisse liefern, die den in der Literatur berichteten eher entsprechen. Da nicht jedes Frühgeborene im gleichen Ausmaß mit medizinischen Eingriffen und Komplikationen konfrontiert ist, wäre darüber hinaus ein Maß wünschenswert, welches das Ausmaß des erlebten Traumas im Rahmen der Frühgeburt akkurater abbildet als die hier verwendeten Größen Geburtsgewicht und

Gestationsalter. Hierfür könnten beispielsweise ausgewählte Größen der von Newnham, Inder, und Milgrom (2009) entwickelten *Neonatal Infant Stressor Scale* herangezogen werden. Zuletzt muss auch die Stichprobenzusammensetzung in der vorliegenden Arbeit kritisch betrachtet werden. Die Gruppe der T-homozygoten Kinder ist im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen sehr klein, was an der typischen Verteilung der Allele in der Population liegt. Dennoch wäre eine größere Stichprobe, die vor allem mehr TT-Träger enthält, wünschenswert. Damit wäre es möglich, dem Einfluss dieser Allel-Kombination weiter auf den Grund zu gehen und fundiertere Aussagen zu treffen.

Insgesamt lieferte die vorliegende Arbeit verschiedene interessante Ergebnisse. Es zeigte sich, dass das FKBP5 rs1360780 T-Allel vor allem dann mit einer nachteiligen Stressverarbeitung im Zusammenhang steht, wenn es homozygot vorliegt. Kinder mit zwei T-Allelen weisen in jeder Hinsicht ungünstigere Cortisol-Tagesprofile auf als Kinder der anderen beiden Genotypen. Die Arbeit liefert einen Hinweis darauf, dass das mit einer Frühgeburt verbundene Trauma vor allen bei T-homozygoten Kindern negative Auswirkungen auf die Stressverarbeitung über den Tag hinweg hat. Eine vertiefende Prüfung dieses Ergebnisses auf der Grundlage detaillierterer epigenetischer Untersuchungen erscheint lohnend.

6 Literaturverzeichnis

- Ahnert, L., Eckstein-Madry, T., Supper, B., Bohlen, I. & Suess, G. (2012). AQS (German): Der Attachment Q-Sort nach deutscher Übersetzung und Erprobung. Unveröffentlichtes Arbeitsmaterial des Arbeitsbereichs Entwicklung der Fakultät Psychologie der Universität Wien.
- Ainsworth, M. D., & Bell, S. M. (1970). Attachment, exploration, and separation: illustrated by the behavior of one-year-olds in a strange situation. *Child Development*, 41(1), 49–67.
- Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., ... Walter, P. (2012). *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*. John Wiley & Sons.
- 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. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2000.tb00561.x>
- Appel, K., Schwahn, C., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., ... Grabe, H. J. (2011). Moderation of Adult Depression by a Polymorphism in the FKBP5 Gene and Childhood Physical Abuse in the General Population. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 1982–1991. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.81>
- Bevilacqua, Carli, Sarchiapone, & et al. (2012). Interaction between fkbp5 and childhood trauma and risk of aggressive behavior. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 62–70. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.152>
- Binder, Bradley, Liu, & et al. (2008). ASsociation of fkbp5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, 299(11), 1291–1305. <http://doi.org/10.1001/jama.299.11.1291>
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34, Supplement 1, S186–S195. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.021>

- Binder, E. B., & Holsboer, F. (2012). Low Cortisol and Risk and Resilience to Stress-Related Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*, 71(4), 282–283. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.008>
- Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Pütz, B., ... Muller-Myhsok, B. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics*, 36(12), 1319–1325. <http://doi.org/10.1038/ng1479>
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., ... Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162–2172. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Buchmann, A. F., Holz, N., Boecker, R., Blomeyer, D., Rietschel, M., Witt, S. H., ... Laucht, M. (2014). Moderating role of FKBP5 genotype in the impact of childhood adversity on cortisol stress response during adulthood. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), 837–845. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.001>
- CENOF (2015): Abgerufen am 01. August 2015 unter <https://cenof.univie.ac.at>.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374–381. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd Edition)*. Routledge.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463–475. <http://doi.org/10.1038/nrn1683>
- Denny, W. B., Valentine, D. L., Reynolds, P. D., Smith, D. F., & Scammell, J. G. (2000). Squirrel Monkey Immunophilin FKBP51 Is a Potent Inhibitor of Glucocorticoid Receptor Binding. *Endocrinology*, 141(11), 4107–4113. <http://doi.org/10.1210/endo.141.11.7785>
- De Weerth, C., Zijl, R. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Human Development*, 73(1–2), 39–52. [http://doi.org/10.1016/S0378-3782\(03\)00074-4](http://doi.org/10.1016/S0378-3782(03)00074-4)

- Fani, Gutman, Tone, & et al. (2013). Fkbp5 and attention bias for threat: Associations with hippocampal function and shape. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 392–400. <http://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.210>
- Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 446–457. <http://doi.org/10.1038/nrn2649>
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS*. SAGE Publications.
- Fitzgerald, M. (2005). The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 507–520. <http://doi.org/10.1038/nrn1701>
- Foley, P., & Kirschbaum, C. (2010). Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 91–96. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.010>
- Fujii, T., Ota, M., Hori, H., Hattori, K., Teraishi, T., Sasayama, D., ... Kunugi, H. (2014). Association between the common functional FKBP5 variant (rs1360780) and brain structure in a non-clinical population. *Journal of Psychiatric Research*, 58, 96–101. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.009>
- Gawlik, M., Moller-Ehrlich, K., Mende, M., Jovnerovski, M., Jung, S., Jabs, B., ... Stoeber, G. (2006). Is FKBP5 a genetic marker of affective psychosis? A case control study and analysis of disease related traits. *BMC Psychiatry*, 6. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-6-52>
- Grunau, R. E., Holsti, L., & Peters, J. W. B. (2006). Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(4), 268–275. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2006.02.007>
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 145–173. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085605>
- 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*, null(03), 515–538. <http://doi.org/null>

- Hartmann, J., Wagner, K. V., Liebl, C., Scharf, S. H., Wang, X.-D., Wolf, M., ... Schmidt, M. V. (2012). The involvement of FK506-binding protein 51 (FKBP5) in the behavioral and neuroendocrine effects of chronic social defeat stress. *Neuropharmacology*, 62(1), 332–339. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.041>
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- 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. [http://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10069-2](http://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10069-2)
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006>
- Höhne, N., Poidinger, M., Merz, F., Pfister, H., Brückl, T., Zimmermann, P., ... Ising, M. (2015). FKBP5 Genotype-Dependent DNA Methylation and mRNA Regulation After Psychosocial Stress in Remitted Depression and Healthy Controls. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, pyu087. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyu087>
- Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477–501. [http://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](http://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7)
- Holsti, L., Grunau, R. E., Oberlander, T. F., Whitfield, M. F., & Weinberg, J. (2005). Body Movements: An Important Additional Factor in Discriminating Pain From Stress in Preterm Infants: *The Clinical Journal of Pain*, 21(6), 491–498. <http://doi.org/10.1097/01.ajp.0000146163.30776.44>
- Howes, C., & Others, A. (1988). Attachment and Child Care: Relationships With Mother and Caregiver. *Early Childhood Research Quarterly*, 3(4), 403–16.
- Hunter, A. L., Minnis, H., & Wilson, P. (2011). Altered stress responses in children exposed to early adversity: A systematic review of salivary cortisol studies. *Stress*, 14(6), 614–626. <http://doi.org/10.3109/10253890.2011.577848>

- ICD 10 Klassifikation (2015). Abgerufen am 01.August 2015 unter:
<https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-p05-p08.htm>
- Ising, M., Depping, A.-M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., ... Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience*, 28(2), 389–398. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x>
- Ising, M. (2012). Stresshormonregulation und Depressionsrisiko - Perspektiven für die antidepressive Behandlung (Forschungsbericht). München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie.
- Jansen, J., Beijers, R., Riksen-Walraven, M., & de Weerth, C. (2010). Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), 329–338. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.07.008>
- Kirschbaum, C. (2001). Das Stresshormon Cortisol – Ein Bindeglied zwischen Psyche und Soma? In G. Kaiser (Ed.), *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2001* (pp. 150–156). Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Retrieved from <http://dup.oa.hhu.de/28/>
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313–333. [http://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90013-2](http://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90013-2)
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., ... Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*, 16(1), 33–41. <http://doi.org/10.1038/nn.3275>
- Klug, I., Dressendörfer, R., Strasburger, C., Kahl, G. P., Reiter, H.-L., Reich, A., ... Kiess, W. (2000). Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone Levels in Saliva of Healthy Neonates. *Biology of the Neonate*, 78(1), 22–26. <http://doi.org/10.1159/000014242>
- Knippers, R. (Ed.). (2006). *Molekulare Genetik* (9th ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Retrieved from <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-25587>

- Koenen, K. C., Saxe, G., Purcell, S., Smoller, J. W., Bartholomew, D., Miller, A., ... Baldwin, C. (2005). Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Molecular Psychiatry*, 10(12), 1058–1059. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001727>
- Kolk, B. A. van der, & McFarlane, A. C. (2012). *Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society*. Guilford Press.
- Lavebratt, C., Åberg, E., Sjöholm, L. K., & Forsell, Y. (2010). Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort. *Journal of Affective Disorders*, 125(1–3), 249–255. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.113>
- Lekman, M., Laje, G., Charney, D., Rush, A. J., Wilson, A. F., Sorant, A. J. M., ... Paddock, S. (2008). The FKBP5-Gene in Depression and Treatment Response—an Association Study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biological Psychiatry*, 63(12), 1103–1110. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.10.026>
- Luijk, M. P. C. M., Velders, F. P., Tharner, A., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Jaddoe, V. W. V., ... Tiemeier, H. (2010). FKBP5 and resistant attachment predict cortisol reactivity in infants: Gene–environment interaction. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1454–1461. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.012>
- Maroney, D. I. (2003). Recognizing the Potential Effect of Stress and Trauma on Premature Infants in the NICU: How are Outcomes Affected? *Journal of Perinatology*, 23(8), 679–683. <http://doi.org/10.1038/sj.jp.7211010>
- Matthews, S. G. (2002). Early programming of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(9), 373–380. [http://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00690-2](http://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00690-2)
- Mehta, D., Klengel, T., Conneely, K. N., Smith, A. K., Altmann, A., Pace, T. W., ... Binder, E. B. (2013). Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(20), 8302–8307. <http://doi.org/10.1073/pnas.1217750110>

- Menke, A., Klengel, T., Rubel, J., Brückl, T., Pfister, H., Lucae, S., ... Binder, E. B. (2013). Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes, Brain and Behavior*, 12(3), 289–296. <http://doi.org/10.1111/gbb.12026>
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.05.002>
- Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49(5), 391–404. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01088-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01088-X)
- Posado, G., Waters, E., Crowell, J. A., & Lay, K.-L. (1995). Is It Easier to Use a Secure Mother as a Secure Base? Attachment Q-Sort Correlates of the Adult Attachment Interview. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 60(2-3), 133–145. <http://doi.org/10.1111/j.1540-5834.1995.tb00208.x>
- Roy, A., Gorodetsky, E., Yuan, Q., Goldman, D., & Enoch, M.-A. (2010). Interaction of FKBP5, a Stress-Related Gene, with Childhood Trauma Increases the Risk for Attempting Suicide. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1674–1683. <http://doi.org/10.1038/npp.2009.236>
- Scharf, S. H., Liebl, C., Binder, E. B., Schmidt, M. V., & Müller, M. B. (2011). Expression and Regulation of the Fkbp5 Gene in the Adult Mouse Brain. *PLoS ONE*, 6(2), e16883. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0016883>
- Schmidt, M. V., Paez-Pereda, M., Holsboer, F., & Hausch, F. (2012). The Prospect of FKBP51 as a Drug Target. *ChemMedChem*, 7(8), 1351–1359. <http://doi.org/10.1002/cmdc.201200137>
- Spangler, G. (1998). Emotional and Adrenocortical Responses of Infants to the Strange Situation: The Differential Function of Emotional Expression. *International Journal of Behavioral Development*, 22(4), 681–706. <http://doi.org/10.1080/016502598384126>
- STATISTIK AUSTRIA - Frühgeborene seit 1984. Abgerufen am 01. August 2015, unter: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/fruehgeborene/index.html

- Stone, A. A., Schwartz, J. E., Smyth, J., Kirschbaum, C., Cohen, S., Hellhammer, D., & Grossman, S. (2001). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: a replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 295–306. [http://doi.org/10.1016/S0306-4530\(00\)00057-3](http://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00057-3)
- Stratakis, C. A., & Chrousos, G. P. (1995). Neuroendocrinology and Pathophysiology of the Stress System. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 771(1), 1–18. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44666.x>
- Streeck-Fischer, A., & Kolk, B. A. van der. (2000). Down will come baby, cradle and all: diagnostic and therapeutic implications of chronic trauma on child development. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(6), 903–918. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2000.00827.x>
- Tollenaar, M. S., Jansen, J., Beijers, R., Riksen-Walraven, J. M., & de Weerth, C. (2010). Cortisol in the first year of life: Normative values and intra-individual variability. *Early Human Development*, 86(1), 13–16. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.12.003>
- Velders, F. P., Kuningas, M., Kumari, M., Dekker, M. J., Uitterlinden, A. G., Kirschbaum, C., ... Tiemeier, H. (2011). Genetics of cortisol secretion and depressive symptoms: A candidate gene and genome wide association approach. *Psychoneuroendocrinology*, 36(7), 1053–1061. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.01.003>
- Vermeer, H., Hendriks-Stegeman, B. I., van der Burg, B., van Buul-Offers, S. C., & Jansen, M. (2003). Glucocorticoid-Induced Increase in Lymphocytic FKBP51 Messenger Ribonucleic Acid Expression: A Potential Marker for Glucocorticoid Sensitivity, Potency, and Bioavailability. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(1), 277–284. <http://doi.org/10.1210/jc.2002-020354>
- Wagner, K. V., Marinescu, D., Hartmann, J., Wang, X.-D., Labermaier, C., Scharf, S. H., ... Schmidt, M. V. (2012). Differences in FKBP51 Regulation Following Chronic Social Defeat Stress Correlate with Individual Stress Sensitivity: Influence of Paroxetine Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(13), 2797–2808. <http://doi.org/10.1038/npp.2012.150>

- Waters, E. (1995). Appendix a: The Attachment Q-Set (version 3.0). *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 60(2-3), 234–246. <http://doi.org/10.1111/j.1540-5834.1995.tb00214.x>
- Weinstock, M. (2005). The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19(4), 296–308. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.09.006>
- World Health Organisation WHO (2014). Preterm birth. Abgerufen am 01. August 2015 unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
- Willour, V. L., Chen, H., Toolan, J., Belmonte, P., Cutler, D. J., Goes, F. S., ... Potash, J. B. (2008). Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 14(3), 261–268. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4002141>
- Wohnik, G. M., Rüegg, J., Abel, G. A., Schmidt, U., Holsboer, F., & Rein, T. (2005). FK506-binding Proteins 51 and 52 Differentially Regulate Dynein Interaction and Nuclear Translocation of the Glucocorticoid Receptor in Mammalian Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 280(6), 4609–4616. <http://doi.org/10.1074/jbc.M407498200>
- Xie, P., Kranzler, H. R., Poling, J., Stein, M. B., Anton, R. F., Farrer, L. A., & Gelernter, J. (2010). Interaction of FKBP5 with Childhood Adversity on Risk for Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1684–1692.
- Yehuda, R. (2001). Biology of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl17), 41–46.
- Yehuda, R., Cai, G., Golier, J. A., Sarapas, C., Galea, S., Ising, M., ... Buxbaum, J. D. (2009). Gene Expression Patterns Associated with Posttraumatic Stress Disorder Following Exposure to the World Trade Center Attacks. *Biological Psychiatry*, 66(7), 708–711. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.034>
- Yehuda, R., Golier, J. A., Yang, R.-K., & Tischler, L. (2004). Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55(11), 1110–1116. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.010>

Zimmermann, P., Brückl, T., Nocon, A., Pfister, H., Binder, E. B., Uhr, M., ... Ising, M. (2011). Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: Results from a 10 -year prospective community study. *American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1107–1116. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111577>

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HPA-Achse.....	4
Abbildung 2: Negative Feedbackschleife der HPA-Achse.....	7
Abbildung 3: Wirkung der Gen-Umwelt Interaktion nach Kloet et al. 2005.....	14
Abbildung 4: Verteilung der Intercept-Werte in der Stichprobe.....	29
Abbildung 5: Verteilung der Slope-Werte in der Stichprobe.....	29
Abbildung 6: Slope: Interaktionseffekt zwischen FKBP5-Genotyp und Gestationsalter...	40

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Kennwerte der Frühgeburtsvariablen Geburtsgewicht und SSW...	28
Tabelle 2: Deskriptive Kennwerte der Cortisolmessungen im Rahmen des FST.....	28
Tabelle 3: Korrelationen der AVs mit Bindung und Alter.....	33
Tabelle 4: Post-Hoc-Test (Hochberg GT2): Unterschiede im Intercept der FKBP5-Genotypen	35
Tabelle 5: Kontraste: Unterschiede in Slopes der FKBP5-Genotypen.....	36
Tabelle 6: Multiple lineare Regression – AV: Intercept; UVs: Geburtsgewicht, FKBP5-Genotyp.....	38
Tabelle 7: Multiple lineare Regression – AV: Slope; UVs: Geburtsgewicht, FKBP5-Genotyp.....	39

Anhang

- A** Abstract
- B** Zusammenfassung
- C** Ergebnisse – Tabellen
- D** Beobachtungsprotokoll AQS
- E** Lebenslauf

A. Abstract

The hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis produces cortisol, a hormone that helps the body cope with stressful situations. On the one hand the release of cortisol in stressful situations is very important, but on the other hand its cessation as soon as the situation is over is just as important because prolonged cortisol exposure is known to be injurious to health. Many studies have shown, that the risk-allele of the FKBP5-gene decreases the efficiency of the negative-feedback of the HPA-axis resulting in a prolonged cortisol release following exposure to stress. There is also growing evidence of a relevant gene-environment interaction of the FKBP5 gene and traumatic experiences during childhood. Based on this previous knowledge the present study examined how the FKBP5-risk-allele influences children's stress management and if a preterm birth could be regarded as a traumatic event in children's lives, which may intensify the effect of this genetic-variation. In order to answer this questions cortisol measurements during the *strange situation test (SST)* as well as the intercept and the slope of the daily stress profile of n=190 children of the CENOF and KiBela studies were used. There were no differences regarding the cortisol response of children with different FKBP5 genotypes during the SST. On the contrary the daily stress profiles of children with TT-genotype differed significantly from those of the other genotypes. The daily stress profiles of TT-children were characterized by low intercepts and flattened slopes. Furthermore low birth weight predicted flattened slopes. A trend towards an interaction effect between gestational age and the FKBP5 genotype was discovered, which indicates that former preterm children carrying two T-allels show particularly disadvantageous stress processes throughout the day. These results confirm the adverse effect of the TT-genotype of the FKBP5-gene and indicate that a preterm birth could be seen as a traumatic event in children's lives that may be epigenetically relevant.

B. Zusammenfassung

Durch die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol schafft die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse eine ideale Grundlage für den Körper im Umgang mit Stress. Eine rechtzeitige Beendigung der Cortisolausschüttung ist dabei allerdings ebenfalls von gesundheitlicher Relevanz. Es gilt als gut bestätigt, dass das Risikoallel des FKBP5-Gens die dafür nötige negative Feedbackschleife behindert. Darüber hinaus ist eine relevante Gen-Umwelt-Interaktion des FKBP5-Gens mit traumatischen Kindheitserfahrungen bekannt. Untersucht wurde also, wie sich die FKBP5-Risikoaussprägung auf die Stressverarbeitung von Kindern auswirkt und ob eine Frühgeburt ein traumatisches Erlebnis im Leben von Kindern darstellt, welches die Wirkung dieser Genausstattung verstärkt. Cortisolmessungen im Zuge des *Fremde Situations-Tests* (FST), sowie Intercept und Slope der Cortisol-Tagesprofile von N=190 Kindern der CENOF und KiBela Studien wurden zur Klärung dieser Fragen herangezogen. Während sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Cortisolreaktion von Kindern unterschiedlicher Genotypen im FST zeigten, unterschieden sich die Cortisol-Tagesprofile von TT-Kindern dagegen signifikant von jenen der beiden anderen Genotypen. Der Profilverlauf dieser Kinder ist durch signifikant niedrigere Intercepts und flachere Slopes gekennzeichnet. Ein niedriges Geburtsgewicht erwies sich als Prädiktor für flache Slopes im Cortisol-Tagesprofil. Ein tendenzieller Interaktionseffekt zwischen Gestationsalter und Genotyp zeigt an, dass Frühgeborene mit TT-Genotyp eine besonders nachteilige Stressverarbeitung über den Tag hinweg aufweisen. Die Ergebnisse bestätigen die negative Wirkung des TT-Genotyps auf die Stressverarbeitung und liefern Hinweise darauf, dass eine Frühgeburt ein Trauma im Leben eines Kindes darstellt, welches hinsichtlich des FKBP5-Gens von epigenetischer Relevanz sein könnte.

C: Ergebnisse - Tabellen

Tabelle a: H1.1

Repeated Measurment ANOVA: Werte korrigiert nach Greenhouse-Geisser

<i>Innersubjekteffekte</i>	F	df	p	η^2
Messzeitpunkt	1.83	2	.16	0.28
Messzeitpunkt * Genotyp	0.68	4	.6	.01
<i>Zwischensubjekteffekte</i>				
Genotyp	0.51	2	.6	.008

Tabelle b: H2.1

Repeated Measurment ANOVA: Werte korrigiert nach Greenhouse-Geisser

<i>Innersubjekteffekte</i>	F	df	p	η^2
Messzeitpunkt	2.34	1.7	.1	.019
Messzeitpunkt* Genotyp	0.84	3.4	.5	.014
Messzeitpunkt* Geburtsgewicht	0.8	3.4	.5	.013
<i>Zwischensubjekteffekte</i>				
Genotyp	.67	2	.51	.011
Geburtsgewicht	.06	2	.94	.001
Genotyp* Geburtsgewicht	.26	4	.9	.008

Tabelle c: H2.2

Repeated Measurement ANOVA: Werte korrigiert nach Greenhouse-Geisser

<i>Innersubjekteffekte</i>	F	df	p	η^2
Messzeitpunkt	1.86	1.7	.16	.015
Messzeitpunkt* Genotyp	1.02	3.4	.39	.016
Messzeitpunkt* Gestationsalter	0.77	1.7	.45	.006
<i>Zwischensubjekteffekte</i>				
Genotyp	0.34	2	.71	.005
Gestationsalter	1.06	1	.31	.008
Genotyp* Gestationsalter	.084	2	.43	.013

Tabelle d: H2.4

Einfaktorielle Varianzanalyse – AV: Intercept; UV: Gestationsalter, FKBP5-Genotyp

	F	df	p	η^2
Genotyp	3.77	2	.025	.048
Gestationalter	1.11	1	.29	.007
Genotyp*Gestationsalter	1.01	2	.37	.013

Tabelle e: H2.6

Einfaktorielle Varianzanalyse – AV: Slope; UV: Genotyp, Gestationsalter; Kovariate: Alter

	F	df	p	η^2
Genotyp	1.72	2	.18	.023
Gestationalter	8.09	1	.005	.051
Genotyp*Gestationsalter	2.03	2	.1	.026

D: Beobachtungsprotokoll AQS

AQS^[G]

Attachment Q-Sort [German]

Ahnert, Eckstein-Madry, Supper, Bohlen & Suess (2012)

Deutsche Übertragung des AQS nach Waters (1995)

(Version: Mutter-Kind-Bindung)

Datum:

Name des Kindes:

Name der Mutter:

Name des Beobachters:

Orte der Beobachtung:

Zeitraum (von – bis):

Beobachtungsprotokoll-M

ITEM	Vermerk
1. Das Kind beschäftigt sich mit der Mutter bereitwillig oder überlässt ihr die Gegenstände, wenn sie darum bittet. <i>*Niedrig: Das Kind weigert sich.</i>	
2. Wenn das Kind nach dem Spiel zur Mutter kommt, ist es manchmal ohne ersichtlichen Grund quengelig. <i>*Niedrig: Das Kind ist fröhlich und herzlich, wenn es nach oder auch während dem Spiel zur Mutter kommt.</i>	
3. Das Kind lässt sich auch von anderen Erwachsenen (neben der Mutter) trösten, wenn es aufgeregt ist oder sich wehgetan hat. <i>*Niedrig: Die Mutter ist die einzige, von der sich das Kind trösten lässt.</i>	
4. Das Kind geht behutsam mit Spielzeugen (und Haustieren) um.	
5. Das Kind interessiert sich mehr für Menschen als für Gegenstände. <i>*Niedrig: Das Kind interessiert sich mehr für Gegenstände als für Menschen.</i>	
6. Wenn das Kind in der Nähe der Mutter ist und etwas sieht, mit dem es spielen möchte, fängt es an zu quengeln oder versucht, die Mutter dorthin zu zerren. <i>*Niedrig: Das Kind versucht selbst zu bekommen, was es will, ohne zu quengeln oder die Mutter dorthin zu zerren.</i>	
7. Das Kind lacht oder lächelt schnell mit vielen verschiedenen Menschen. <i>*Niedrig: Die Mutter kann das Kind leichter zum Lächeln oder Lachen bringen als andere.</i>	
8. Wenn das Kind weint, dann weint es heftig. <i>*Niedrig: Das Kind wimmert, schluchzt und weint kaum merklich oder ein heftiges Weinen dauert nicht sehr lange.</i>	
9. Das Kind ist meistens unbeschwert und spielerisch. <i>*Niedrig: Das Kind neigt in größeren Zeitabständen dazu, ernst, traurig oder leicht ärgerlich zu sein.</i>	
10. Das Kind weint häufig oder wehrt sich, wenn die Mutter es zum Schlafen hinlegen oder abends ins Bett bringen will. <i>*Niedrig: Das Kind weint nicht und sträubt sich auch nicht, wenn es zu Bett gebracht wird.</i>	

11. Das Kind umarmt die Mutter oft oder kuschelt mit ihr, ohne dass es dazu aufgefordert wurde. <i>*Niedrig: Das Kind schmust oder kuschelt kaum, außer wenn es umarmt wird oder um eine Umarmung gebeten wird.</i>	
12. Das Kind gewöhnt sich schnell an Menschen oder Gegenstände, bei denen es zunächst schüchtern oder ängstlich war. <i>**Mittel: Das Kind ist nie schüchtern oder ängstlich.</i> <i>*Niedrig: Das Kind gewöhnt sich nur langsam an Menschen und Gegenstände.</i>	
13. Sobald die Mutter den Raum verlassen will, regt das Kind sich auf und weint sogar weiter oder wird ärgerlich, wenn die Mutter gegangen ist. <i>**Mittel: Das Kind regt sich nicht auf, wenn die Mutter den Raum verlässt.</i> <i>*Niedrig: Das Kind hört sofort auf zu weinen, wenn die Mutter den Raum verlassen hat.</i>	
14. Wenn es etwas Neues zum Spielen findet, bringt das Kind es zur Mutter oder zeigt es ihr von Weitem. <i>*Niedrig: Das Kind spielt mit dem neuen Gegenstand stillschweigend oder geht dahin, wo es nicht gestört wird.</i>	
15. Wenn die Mutter es darum bittet, spricht das Kind mit unbekannten Erwachsenen, zeigt ihnen Spielzeug oder etwas, was es schon kann. <i>*Niedrig: Auch wenn die Mutter das Kind bittet, ist es kaum bereit, sich auf unbekannte Erwachsene einzulassen.</i>	
16. Das Kind bevorzugt zum Spielen Nachbildungen von Lebewesen (Puppen, Stofftiere o.ä.). <i>*Niedrig: Das Kind bevorzugt zum Spielen Bälle, Klötze, Töpfe, Pfannen usw.</i>	
17. Das Kind verliert schnell das Interesse an unbekannten Erwachsenen, wenn sie etwas tun, was es nicht mag.	
18. Das Kind folgt den Hinweisen der Mutter bereitwillig, auch wenn es eindeutig Vorschläge und keine Anweisungen sind. <i>*Niedrig: Das Kind lehnt die Vorschläge ab oder ignoriert sie (kann dabei jedoch Anweisungen folgen).</i>	
19. Wenn die Mutter dem Kind sagt, es solle ihr etwas bringen oder geben, dann gehorcht es. (Weigerungen, die spielerisch gemeint sind, werden nicht gewertet, außer das Kind ist deutlich ungehorsam.) <i>*Niedrig: Die Mutter muss sich den Gegenstand selbst nehmen oder ihn mit erhobener Stimme einfordern.</i>	
20. Dem Kind scheint es nichts auszumachen, wenn es sich erschreckt, stößt oder hinfällt. <i>*Niedrig: Das Kind weint, wenn es sich nur leicht stößt, stürzt oder erschreckt.</i>	
21. Das Kind achtet beim Spiel zuhause darauf, wo die Mutter ist. Es ruft sie von Zeit zu Zeit und merkt, wenn sie in ein anderes Zimmer geht oder andere Tätigkeiten beginnt. <i>**Mittel: Wenn sich das Kind nicht von der Mutter entfernen darf oder keinen Platz hat, weiter weg von ihr zu spielen.</i> <i>*Niedrig: Das Kind achtet überhaupt nicht darauf, wo die Mutter ist.</i>	

22. Das Kind benimmt sich wie es liebevolle Eltern tun, wenn es mit Puppen, Haustieren oder anderen Kindern spielt. <i>**Mittel: Wenn das Kind keine Puppen, Tiere oder andere Kleinkinder um sich hat oder nicht mit ihnen spielt.</i> <i>*Niedrig: Das Kind spielt in anderer Weise mit Puppen, Tieren oder anderen Kindern.</i>	
23. Wenn die Mutter mit anderen Familienmitgliedern herzlich ist oder nur mit ihnen zusammen sitzt, versucht das Kind die Zuneigung der Mutter für sich zu bekommen. <i>*Niedrig: Das Kind lässt die Mutter mit Anderen herzlich sein; es greift vielleicht ein, aber nicht auf eine eifersüchtige Art.</i>	
24. Wenn die Mutter das Kind ermahnt oder mit erhobener Stimme spricht, dann wirkt es aufgeregt, traurig oder schämt sich, weil es die Mutter verärgert hat. <i>**Mittel: Das Kind erschrickt nur wegen der lauten Stimme oder hat Angst vor Strafe.</i> <i>*Niedrig: Das Kind ist in solchen Situationen weder aufgeregt, traurig noch beschämt.</i>	
25. Für die Mutter ist das Kind leicht aus den Augen zu verlieren, wenn es außerhalb ihrer Sichtweite spielt. <i>**Mittel: Das Kind spielt niemals außer Sichtweite.</i> <i>*Niedrig: Das Kind redet oder ruft, wenn es außer Sichtweite ist. Es ist leicht, das Kind im Auge zu behalten.</i>	
26. Das Kind weint, wenn die Mutter es zu Hause mit dem Babysitter, dem Vater oder den Großeltern allein lässt. <i>*Niedrig: Das Kind weint in solchen Situationen nicht.</i>	
27. Das Kind lacht, wenn die Mutter es neckt. <i>**Mittel: Die Mutter neckt das Kind niemals beim Spielen oder während einer Unterhaltung.</i> <i>*Niedrig: Das Kind reagiert ärgerlich, wenn die Mutter es neckt.</i>	
28. Das Kind ruht sich gerne auf dem Schoß der Mutter aus. <i>**Mittel: Das Kind sitzt niemals still.</i> <i>*Niedrig: Das Kind ruht sich lieber auf dem Boden oder im Sessel, Sofa, Stuhl oder ähnlichem aus.</i>	
29. Manchmal ist das Kind in etwas so vertieft, dass es nicht zu hören scheint, wenn es angesprochen wird. <i>*Niedrig: Selbst wenn es völlig ins Spiel vertieft ist, merkt das Kind, wenn es angesprochen wird.</i>	
30. Das Kind ärgert sich leicht über Spielzeug. <i>*Niedrig: Das Kind ärgert sich nicht so leicht über Spielzeug.</i>	
31. Das Kind will im Zentrum der mütterlichen Aufmerksamkeit stehen. Wenn die Mutter beschäftigt ist oder mit jemand anderem redet, unterbricht oder stört es. <i>*Niedrig: Das Kind bemerkt es nicht (oder stört sich nicht daran), wenn es nicht im Zentrum der Aufmerksamkeit der Mutter steht.</i>	
32. Wenn die Mutter „Nein“ sagt oder das Kind bestraft, dann beendet das Kind das unerwünschte Verhalten (zumindest dieses Mal). Es muss nicht zweimal ermahnt werden. <i>*Niedrig: Das Kind lässt sich von seinem Verhalten nicht abbringen.</i>	

33. Das Kind macht den Eindruck (oder macht ganz deutlich), dass es vom Arm abgesetzt werden möchte, widersetzt sich dem allerdings dann oder will gleich wieder hochgehoben werden. <i>*Niedrig: Das Kind fängt gleich an zu spielen, wenn es abgesetzt wird.</i>	
34. Wenn sich das Kind aufregt, weil die Mutter weggeht, dann bleibt es da sitzen wo es ist und weint; es folgt der Mutter nicht nach. <i>**Mittel: Das Kind ist niemals aufgeregt, wenn die Mutter weggeht.</i> <i>*Niedrig: Wenn sich das Kind aufregt (oder schon weint), folgt es auch der Mutter nach.</i>	
35. Das Kind ist auf sich bezogen (ist unabhängig von der Mutter). Es spielt lieber allein und löst sich leicht von der Mutter, wenn es spielen möchte. <i>**Mittel: Wenn das Kind allein spielen soll oder wenig Platz zum Spielen hat.</i> <i>*Niedrig: Das Kind zieht es vor, mit der Mutter oder in ihrer Nähe zu spielen.</i>	
36. Das Kind benutzt seine Mutter als Basis zum Erkunden der Umgebung: Es entfernt sich, um zu spielen, kommt in ihre Nähe zurück, bewegt sich wieder weg, um zu spielen usw. <i>*Niedrig: Das Kind ist dauernd unterwegs (es sei denn, es wird zurückgeholt) oder es ist immer in der Nähe.</i>	
37. Das Kind ist sehr aktiv; es ist ständig in Bewegung und liebt eher aktive als ruhige Spiele. <i>*Niedrig: Das Kind hat ein niedriges Aktivierungsniveau und bevorzugt ruhige Aktivitäten.</i>	
38. Das Kind ist gegenüber der Mutter fordernd und ungeduldig. Es quengelt und drängt so lange, bis die Mutter tut, was es möchte. <i>*Niedrig: Das Kind wartet eine angemessene Zeit, sollte die Mutter nicht gleich reagieren.</i>	
39. Das Kind ist oft ernst und sachlich nüchtern, wenn es abseits von der Mutter oder allein mit seinem Spielzeug spielt. <i>*Niedrig: Das Kind albert herum und lacht, wenn es abseits von der Mutter oder allein mit seinem Spielzeug spielt.</i>	
40. Das Kind untersucht neue Gegenstände oder Spielzeug sehr genau. Es versucht, sie in unterschiedlicher Weise zu verwenden oder sie auseinanderzunehmen. <i>*Niedrig: Neue Gegenstände oder Spielzeuge werden normalerweise nur kurz betrachtet. (Es kann allerdings sein, dass das Kind sich ihnen später wieder zuwendet.)</i>	
41. Wenn die Mutter das Kind auffordert zu gehorchen, folgt es. (Wenn sich das Kind spielerisch weigert, wird dies nicht gewertet, außer das Kind wird deutlich ungehorsam.) <i>*Niedrig: Das Kind ignoriert die Aufforderungen oder verweigert sie.</i>	
42. Das Kind erkennt, wenn die Mutter aufgebracht ist. Es wird dann selbst still oder aufgebracht, versucht die Mutter zu trösten, fragt ob etwas nicht in Ordnung ist, usw. <i>*Niedrig: Das Kind bemerkt nichts, spielt weiter, benimmt sich, als ob alles in Ordnung wäre.</i>	
43. Das Kind bleibt näher bei der Mutter oder kehrt öfter zu ihr zurück, als dies überhaupt erforderlich ist, um den Kontakt aufrechtzuerhalten. <i>*Niedrig: Das Kind verfolgt nicht, was die Mutter tut oder wo sie ist.</i>	

44. Das Kind verlangt und genießt es auch, von der Mutter gehalten sowie umarmt zu werden und mit ihr zu schmusen. <i>**Mittel: Das Kind hat während der Beobachtung keinen Körperkontakt zur Mutter.</i> <i>*Niedrig: Das Kind ist am Körperkontakt nicht besonders interessiert; toleriert ihn, aber sucht nicht danach; oder das Kind windet sich, um abgesetzt zu werden.</i>	
45. Das Kind tanzt und singt gerne zu Musik. <i>*Niedrig: Das Kind mag weder Musik, noch lehnt es sie ab.</i>	
46. Das Kind geht und rennt umher, ohne sich zu stoßen, hinzufallen oder zu stolpern. <i>*Niedrig: Stoßen, Hinfallen oder Stolpern kommen täglich öfter vor (auch ohne sich dabei zu verletzen).</i>	
47. Das Kind toleriert und genießt es, wenn es im Spiel etwas lauter oder „wilder“ wird, solange die Mutter dabei lächelt und zeigt, dass es Spaß ist. <i>*Niedrig: Das Kind ist aufgeregt/verärgert, auch wenn die Mutter deutlich macht, dass die Aktionen lustig gemeint oder unbedenklich sind.</i>	
48. Wenn es darum gebeten wird, gibt oder zeigt das Kind bereitwillig unbekannten Erwachsenen Gegenstände, die es hat. <i>*Niedrig: Wenn das Kind angesprochen wird, gibt es nicht so einfach unbekannten Erwachsenen etwas ab.</i>	
49. Wenn unbekannter Besuch kommt, läuft das Kind mit einem schüchternen Lächeln zur Mutter. <i>**Mittel: Das Kind läuft nicht zur Mutter, wenn Besuch kommt.</i> <i>*Niedrig: Auch wenn das Kind gegenüber dem Besuch letztlich auftaut, läuft es zunächst beunruhigt oder weinend zur Mutter.</i>	
50. Die erste Reaktion des Kindes auf Besuch im Haus ist, ihn zu ignorieren oder zu meiden (auch wenn das Kind schließlich doch mit ihm warm wird). <i>*Niedrig: Die erste Reaktion des Kindes auf Besuch ist, sich anzunähern und in Kontakt zu treten.</i>	
51. Das Kind turnt auf Besuchern herum, wenn es mit ihnen spielt. <i>**Mittel: Das Kind spielt nicht mit Besuchern.</i> <i>*Niedrig: Das Kind sucht beim Spielen keinen engen Kontakt zu den Besuchern.</i>	
52. Dem Kind fällt es schwer, mit kleinen Gegenständen umzugehen oder kleine Dinge zusammenzusetzen. <i>*Niedrig: Das Kind ist sehr geschickt mit kleinen Dingen (Stiften usw.).</i>	
53. Wenn das Kind von der Mutter auf den Arm genommen wird, legt es seinen Arm um sie oder seine Hand auf ihre Schulter. <i>*Niedrig: Das Kind lässt sich auf den Arm nehmen, hilft dabei aber nicht unbedingt mit und hält sich auch nicht fest.</i>	
54. Das Kind scheint zu erwarten, dass sich die Mutter in seine Tätigkeiten einmischt, auch wenn sie ihm einfach nur helfen will. <i>*Niedrig: Das Kind akzeptiert die Hilfe der Mutter, sofern sie nicht tatsächlich einschränkend ist.</i>	
55. Das Kind ahmt zahlreiche Verhaltensweisen oder Umgangsweisen nach, die es bei der Mutter beobachtet. <i>*Niedrig: Das Kind ahmt das Verhalten der Mutter nicht merklich nach.</i>	

56. Wenn eine Tätigkeit dem Kind schwierig zu sein scheint, zieht es sich zurück oder verliert das Interesse. <i>*Niedrig: Das Kind denkt, schwierige Aufgaben bewältigen zu können.</i>	
57. Das Kind ist furchtlos. <i>*Niedrig: Das Kind ist vorsichtig oder ängstlich.</i>	
58. Das Kind ignoriert Besucher weitgehend; es findet seine eigenen Aktivitäten interessanter. <i>*Niedrig: Das Kind interessiert sich durchaus für Besucher, auch wenn es zunächst etwas scheu ist.</i>	
59. Wenn das Kind mit einer Sache fertig ist oder das Spielzeug beiseite legt, dann findet es meist etwas anderes zu tun, ohne zunächst zur Mutter zurückzukehren. <i>**Mittel: Die Mutter ist so aktiv, dass das Kind keine Möglichkeit hat, selbstständig zu agieren.</i> <i>*Niedrig: Wenn das Kind mit einer Sache fertig ist, kehrt es zur Mutter zurück (um zu spielen oder Zuneigung und Anregung zu bekommen).</i>	
60. Wenn die Mutter versichert, dass alles in Ordnung ist, dann spielt das Kind mit Dingen, die es ursprünglich vorsichtig oder ängstlich gemacht hatten. <i>**Mittel: Das Kind ist niemals ängstlich oder vorsichtig.</i> <i>*Niedrig: Das Kind akzeptiert es nicht, was die Mutter ihm zusichern will.</i>	
61. Das Kind ist im Spiel mit der Mutter ausgelassen, es stößt, kratzt oder beißt (ohne der Mutter notwendigerweise weh tun zu wollen). <i>**Mittel: Das Spiel ist nie ausgelassen.</i> <i>*Niedrig: Das Kind spielt ausgelassen, jedoch ohne der Mutter weh zu tun.</i>	
62. Wenn das Kind gute Laune hat, bleibt dies wahrscheinlich den ganzen Tag so. <i>*Niedrig: Die gute Laune kann schnell wechseln.</i>	
63. Noch bevor das Kind etwas selbst ausprobiert, versucht es Hilfe zu bekommen. <i>*Niedrig: Das Kind ist selbstsicher; es probiert Dinge selbst aus, bevor es um Hilfe bittet.</i>	
64. Das Kind turnt gerne auf der Mutter herum, wenn sie zusammen spielen. <i>*Niedrig: Das Kind will keinen engen Kontakt im Spiel.</i>	
65. Das Kind reagiert schnell verärgert, wenn die Mutter es dazu bringen will, von einer zur nächsten Tätigkeit zu wechseln (auch wenn das Kind die neue Tätigkeit normalerweise mag). <i>*Niedrig: Das Kind geht bereitwillig zu anderen Tätigkeiten über, wenn die Mutter dies vorschlägt.</i>	
66. Das Kind ist Erwachsenen, die zu Besuch kommen und freundlich zu ihm sind, schnell zugeneigt. <i>*Niedrig: Das Kind fasst nicht gleich Zuneigung zu unbekannten Erwachsenen.</i>	
67. Wenn Besucher kommen, will das Kind viel Aufmerksamkeit von ihnen. <i>*Niedrig: Das Kind sucht nicht sonderlich nach der Aufmerksamkeit von Besuchern.</i>	
68. Im Allgemeinen ist das Kind aktiver als die Mutter. <i>*Niedrig: Im Allgemeinen ist das Kind weniger aktiv als die Mutter.</i>	

69. Das Kind bittet die Mutter selten um Hilfe. **Mittel: Das Kind ist noch zu jung dazu. *Niedrig: Das Kind bittet die Mutter oft um Hilfe.	
70. Das Kind begrüßt die Mutter freudig, wenn sie den Raum betritt. (Zeigt ihr Spielzeug, gestikuliert oder ruft nach ihr.) *Niedrig: Das Kind begrüßt die Mutter nicht, es sei denn, die Mutter hat es zuerst begrüßt.	
71. Nachdem das Kind verängstigt oder verärgert war, hört es auf zu weinen oder beruhigt sich schnell, wenn die Mutter es auf den Arm nimmt. *Niedrig: Das Kind ist nicht so leicht zu beruhigen.	
72. Wenn Besucher über etwas lachen oder loben, was das Kind getan hat, dann macht es das immer wieder. *Niedrig: Besucher beeinflussen das Kind kaum auf diese Weise.	
73. Das Kind hat einen Objektbegleiter (Schmusetier, Schmusedecke), den es herumträgt, mit ins Bett nimmt oder festhält, wenn es verstimmt ist. (Wenn das Kind jünger als zwei Jahre ist, sind Flasche oder Schnuller keine Objektbegleiter.) *Niedrig: Das Kind hat keinen Objektbegleiter, oder es hat einen und benutzt ihn kaum.	
74. Wenn die Mutter nicht sofort tut, was das Kind will, dann benimmt es sich, als würde die Mutter es überhaupt nicht machen (es quengelt, wird ärgerlich, geht zu anderen Tätigkeiten über usw.). *Niedrig: Das Kind wartet eine angemessene Zeit ab, als wenn es davon ausgeht, dass die Mutter seinem Wunsch bald nachkommt.	
75. Das Kind ist ärgerlich oder weint, wenn die Mutter aus dem Zimmer geht. (Das Kind kann ihr auch hinterherlaufen.) *Niedrig: Das Kind bemerkt, wenn die Mutter den Raum verlässt, folgt ihr möglicherweise nach, ist aber nicht aufgeregt.	
76. Wenn das Kind die Wahl hat, spielt es lieber mit Spielzeugen als mit Erwachsenen. *Niedrig: Das Kind spielt lieber mit Erwachsenen als mit Spielzeugen.	
77. Wenn die Mutter um etwas bittet, dann versteht das Kind gleich, was sie will. (Egal, ob es dann gehorcht oder nicht.) ** Mittel: Das Kind ist zu jung, um zu verstehen, was die Mutter will. *Niedrig: Das Kind ist stellenweise ratlos oder zu langsam, um zu verstehen, was die Mutter will.	
78. Das Kind lässt sich auch von anderen Personen als den Eltern/Großeltern gern halten oder umarmen. *Niedrig: Das Kind ist nicht besonders interessiert an solchen Kontakten.	
79. Das Kind ärgert sich leicht über die Mutter. *Niedrig: Das Kind ärgert sich kaum über die Mutter, es sei denn, die Mutter ist sehr aufdringlich oder das Kind ist sehr müde.	
80. Das Kind benutzt den Gesichtsausdruck der Mutter als verlässliche Informationsquelle, wenn etwas gefährlich oder bedrohlich aussieht. *Niedrig: Das Kind bewertet die Situation selbst, ohne zunächst den Ausdruck der Mutter zu prüfen.	
81. Das Kind weint, um die Mutter dazu zu bringen, etwas zu tun, was es will. **Mittel: Das Kind weint nicht. *Niedrig: Das Kind weint hauptsächlich dann, wenn es müde, traurig, ängstlich usw. ist.	
82. Im Spiel verbringt das Kind die meiste Zeit mit ein paar wenigen	

Spielzeugen oder Beschäftigungen. <i>*Niedrig: Das Kind untersucht eine Reihe unterschiedlicher Spielzeuge und spielt (kurz) mit ihnen.</i>	
83. Wenn das Kind Langeweile hat, geht es zur Mutter, um nach einer Beschäftigung zu suchen. <i>*Niedrig: Das Kind wandert herum oder tut für eine Weile nichts, solange bis sich etwas ergibt.</i>	
84. Das Kind ist zumindest im Haus bemüht, sauber und ordentlich zu sein. <i>*Niedrig: Ständig bekleckert und beschmiert das Kind sich selbst und den Fußboden.</i>	
85. Das Kind fühlt sich zu neuen Beschäftigungen oder Spielzeugen stark hingezogen. <i>*Niedrig: Neue Dinge lenken das Kind von den vertrauten Spielzeugen oder Beschäftigungen kaum ab.</i>	
86. Das Kind versucht die Mutter dazu zu bewegen, es nachzuahmen. Oder: Wenn die Mutter das Kind nachahmt, merkt es dies schnell und freut sich darüber. <i>*Niedrig: Das Kind zeigt kein besonderes Interesse an derartigen Situationen.</i>	
87. Wenn die Mutter lacht oder etwas lobt, was das Kind getan hat, dann macht das Kind es immer wieder. <i>*Niedrig: Das Kind ist auf diese Weise nicht sonderlich zu beeinflussen.</i>	
88. Wenn sich das Kind über irgendetwas geärgert hat, bleibt es da, wo es ist und weint. <i>*Niedrig: Das Kind geht zur Mutter, wenn es weint; es wartet nicht darauf, dass die Mutter zu ihm kommt.</i>	
89. Wenn das Kind mit etwas spielt, ist sein Gesichtsausdruck klar und leicht zu erfassen. <i>*Niedrig: Der Gesichtsausdruck des Kindes ist nicht besonders eindeutig oder kaum unterscheidbar.</i>	
90. Wenn die Mutter sich sehr weit entfernt hat, folgt das Kind und spielt dort weiter, wo sie hingegangen ist. (Es muss nicht hingetragen oder dorthin gerufen werden; es reagiert dann auch nicht verärgert oder hört auf zu spielen.) <i>** Mittel: Das Kind darf sich nicht sehr weit wegbewegen oder es ist nicht genügend Platz dafür da.</i> <i>*Niedrig: Das Kind bleibt dort wo es ist, auch wenn die Mutter weggeht (egal, ob es dann weiterspielt oder aufhört).</i>	

E: Lebenslauf

Persönliche Daten

Verena Hohengasser

Geburtsdaten: 15.12.1988 in Graz

Wohnhaft in: Wien

Familienstand: ledig

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

2008 – 2015 Diplomstudium Psychologie an der Universität Wien

Juni 2007 Matura mit Auszeichnung bestanden

1999 – 2007 BG und BRG St. Pölten Josefstraße

1997 – 1999 Volksschule Ober-Grafendorf

1995 – 1997 Volksschule Pöchlarn

Praktika und Berufliche Tätigkeiten

2014 – 2015 Studienassistentin am Arbeitsbereich für Entwicklungspsychologie der Universität Wien

2015 Forschungsaufenthalt im klinischen Labor des Universitätsklinikums Würzburg an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

2014 6-Wochen-Praktikum am Arbeitsbereich für Entwicklungspsychologie der Universität Wien

2012 – 2014 Mitarbeit am Forschungsprojekt CENOF an der Universität Wien unter der Leitung von Univ.-Prof. DDr. Lieselotte Ahnert

2007 – 2015 Servicemitarbeiterin in verschiedenen gastronomischen Betrieben

2004 – 2006 Mitarbeiterin in der Agentur „talk2move“