

Vorlesung Stress

-

Frühkindlicher Stress und seine Folgen

Stress in der Kindheit...

...genauer: **Kindesmisshandlung, aversive**

Kindheitserfahrungen (child maltreatment, adverse childhood experiences)

Definition: Antithese adäquater Pflege und Erziehung / Antithese eines erwartbaren Pflegeumfelds.

Definition der WHO (2002) von Kindesmisshandlung und Vernachlässigung

Alle Formen physischer, emotionaler und/oder sexueller Misshandlung, oder Vernachlässigung.

ebenso

kommerzielle oder andere Art von Ausbeutung die potentiell oder tatsächlich in Schaden für Gesundheit, Überleben, Entwicklung oder Würde des Kindes resultiert - im Kontext einer Beziehung die durch Verantwortung, Vertrauen, oder Macht gekennzeichnet ist.

Definition	
Child maltreatment*	Any act of commission or omission by a parent or other caregiver that results in harm, potential for harm, or threat of harm to a child. Harm does not need to be intended
Physical abuse*	Intentional use of physical force or <i>implements</i> against a child that results in, or has the potential to result in, physical injury
Sexual abuse*	Any completed or attempted sexual act, sexual contact, or non-contact sexual interaction with a child by a caregiver†
Psychological (or emotional) abuse*	Intentional behaviour that conveys to a child that he/she is worthless, flawed, unloved, unwanted, endangered, or valued only in meeting another's needs. <i>In the UK, the definition includes harmful parent-child interactions which are unintentional: "the persistent emotional ill-treatment of a child such as to cause severe and persistent adverse effects on the child's emotional development"</i> ⁵
Neglect*	Failure to meet a child's basic physical, emotional, medical/dental, or educational needs; failure to provide adequate nutrition, hygiene, or shelter; or failure to ensure a child's safety

Prävalenz in Hochlohnländern

Selbst- / Elternbericht

Körperliche Misshandlung	3.7–16.3% der Kinder sind pro Jahr schwerer körperlicher Misshandlung ausgesetzt (mit Faust oder Gegenständen schlagen, treten, beißen, mit Messer oder Waffe bedrohen oder verletzen)
Emotionale Misshandlung	10.3% Jahresprävalenz emotionaler / psychologischer Misshandlung
Sexuelle Misshandlung	15–30% (Mädchen) und 5–15% (Jungen) Prävalenz jeder Art sexueller Misshandlung
Vernachlässigung	1.4–15.4% Inzidenz persistierender und schädlicher Vernachlässiger (nicht ausreichend zu Essen, keine medizinische Versorgung, keine Pflege, kein sicherer Aufenthaltsort)

Nur ung. 10% der Fälle werden offiziell gemeldet

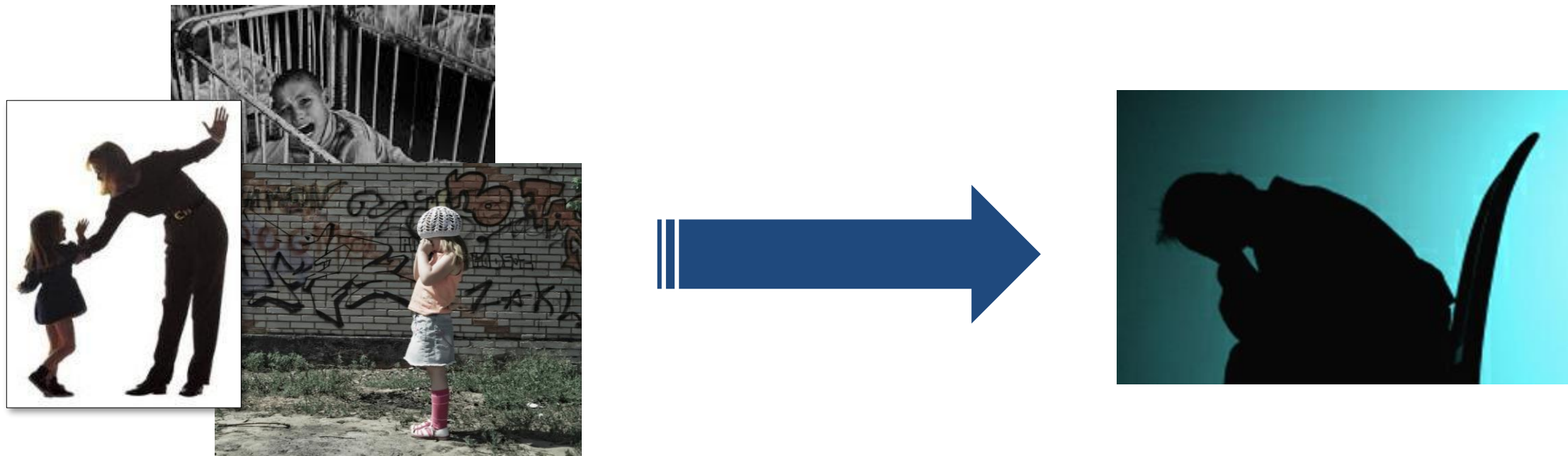
Langfristige Folgen

	Prospective studies*	Retrospective studies*
Education and employment		
Low educational achievement	Moderate	Weak
Low skilled employment	Moderate	Lacking
Mental health		
Behaviour problems as child/adolescent	Strong	Strong
Post-traumatic stress disorder	Strong	Strong
Depression	Moderate	Strong
Attempted suicide	Moderate	Strong
Self-injurious behaviour	Weak	Weak
Alcohol problems	Moderate	Strong
Drug misuse/dependence	Weak	Strong

Langfristige Folgen - Körperliche Erkrankungen (Metaanalyse)

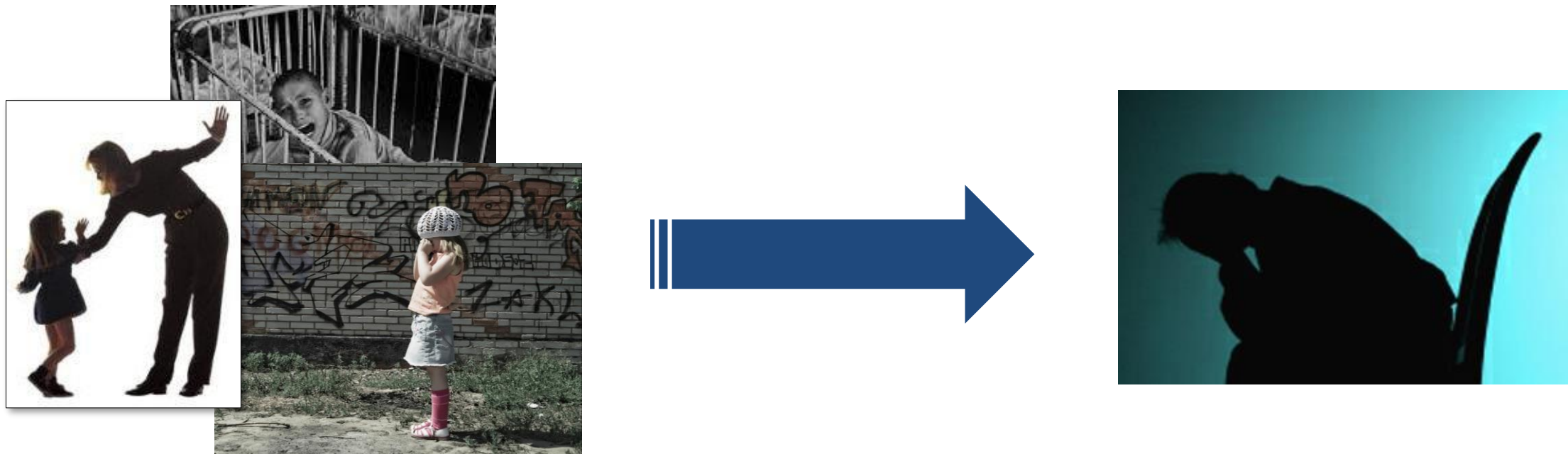
Health Outcome	Category Example of Conditions	Mean Effect Size (d)
General symptoms/problems	Checklist of health problems	0.20
Cardiovascular problems	Heart attack, stroke	0.66
Respiratory problems	Asthma, bronchitis	0.71
Gastrointestinal problems	Hernia, spastic colitis	0.63
Metabolic disorders	Diabetes, obesity	0.37
Gynecological problems	Irregular periods, yeast infection	0.06 (ns)
Neurological problems	Migraines	0.94
Musculoskeletal problems	Arthritis, broken bones	0.81
Other	Autoimmune disorders	0.23

Langfristige Folgen aversive Kindheitserfahrungen

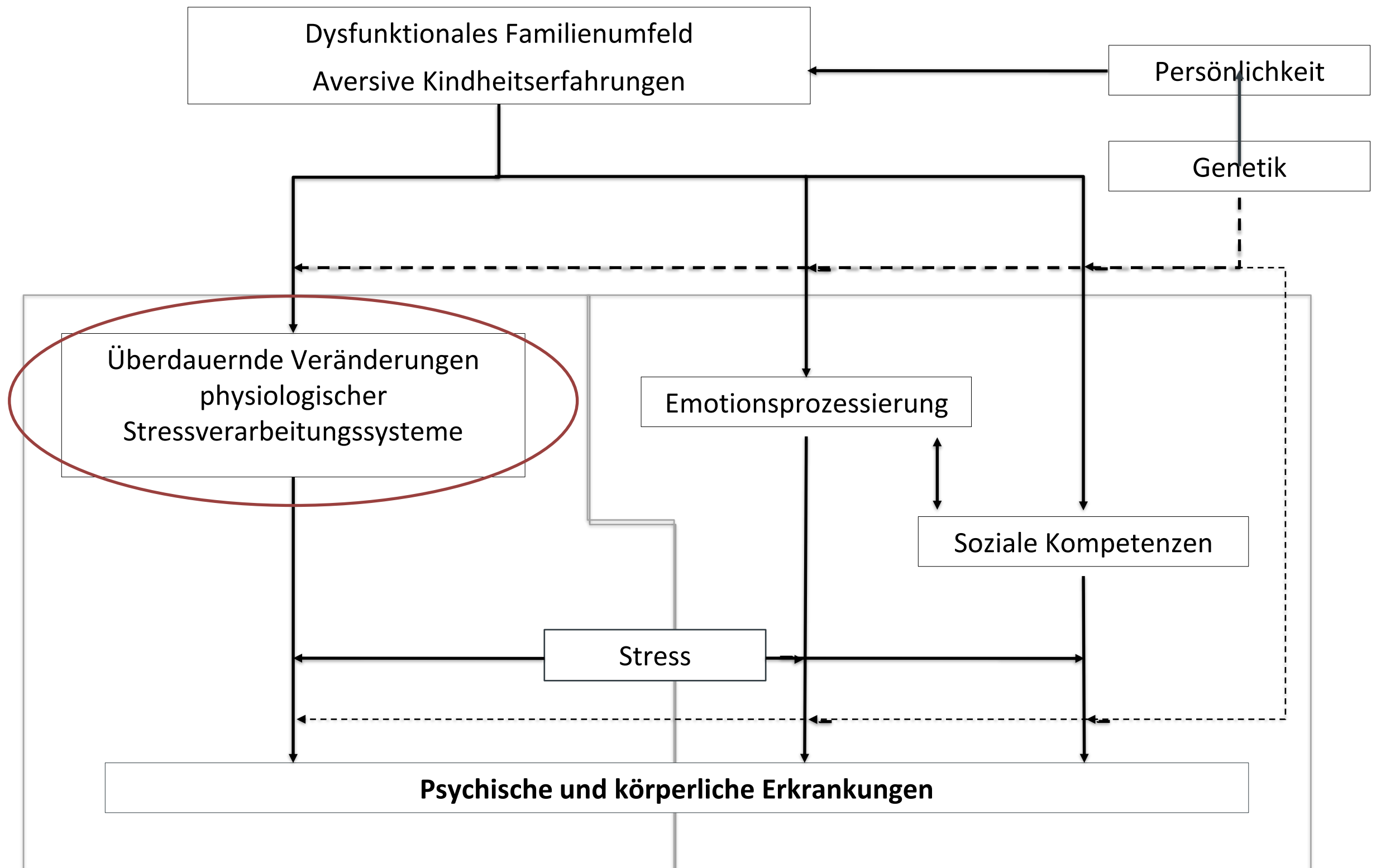


Take Home Message 1: Kindesmisshandlung und/oder Vernachlässigung ist (auch in Hochlohnländern) ein häufiges Phänomen und ist ein bedeutsamer Risikofaktor für psychische und körperliche Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter

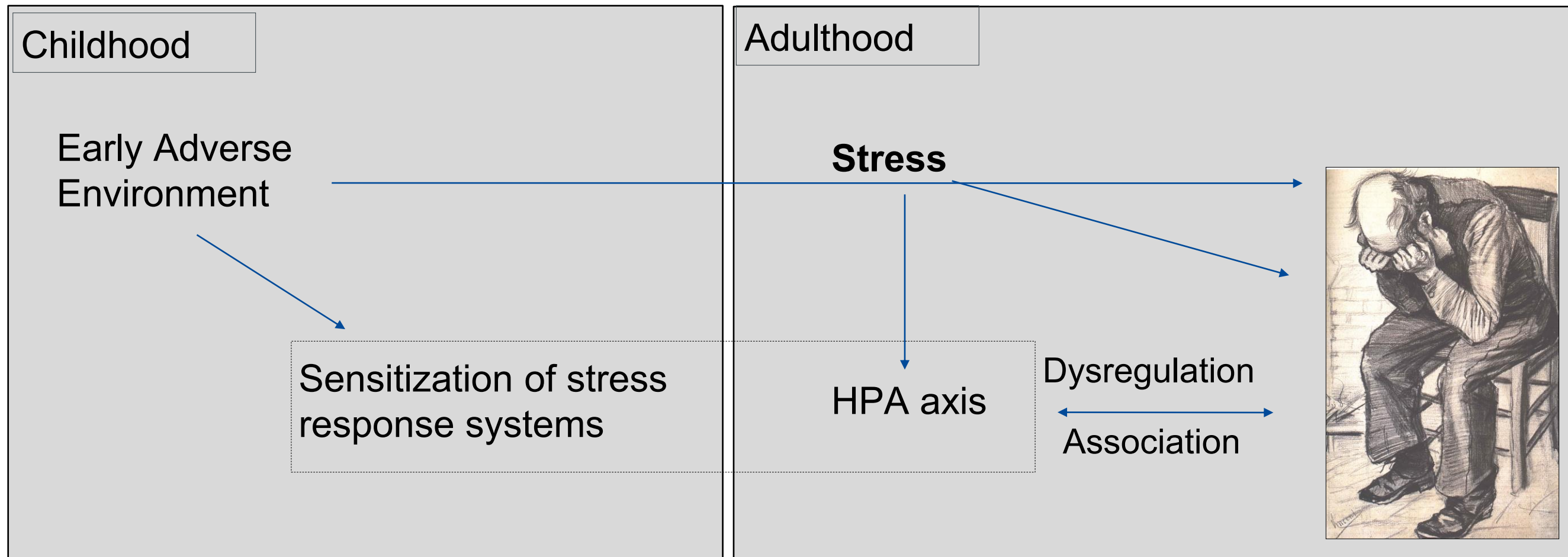
Langfristige Folgen aversive Kindheitserfahrungen



Mechanismus?

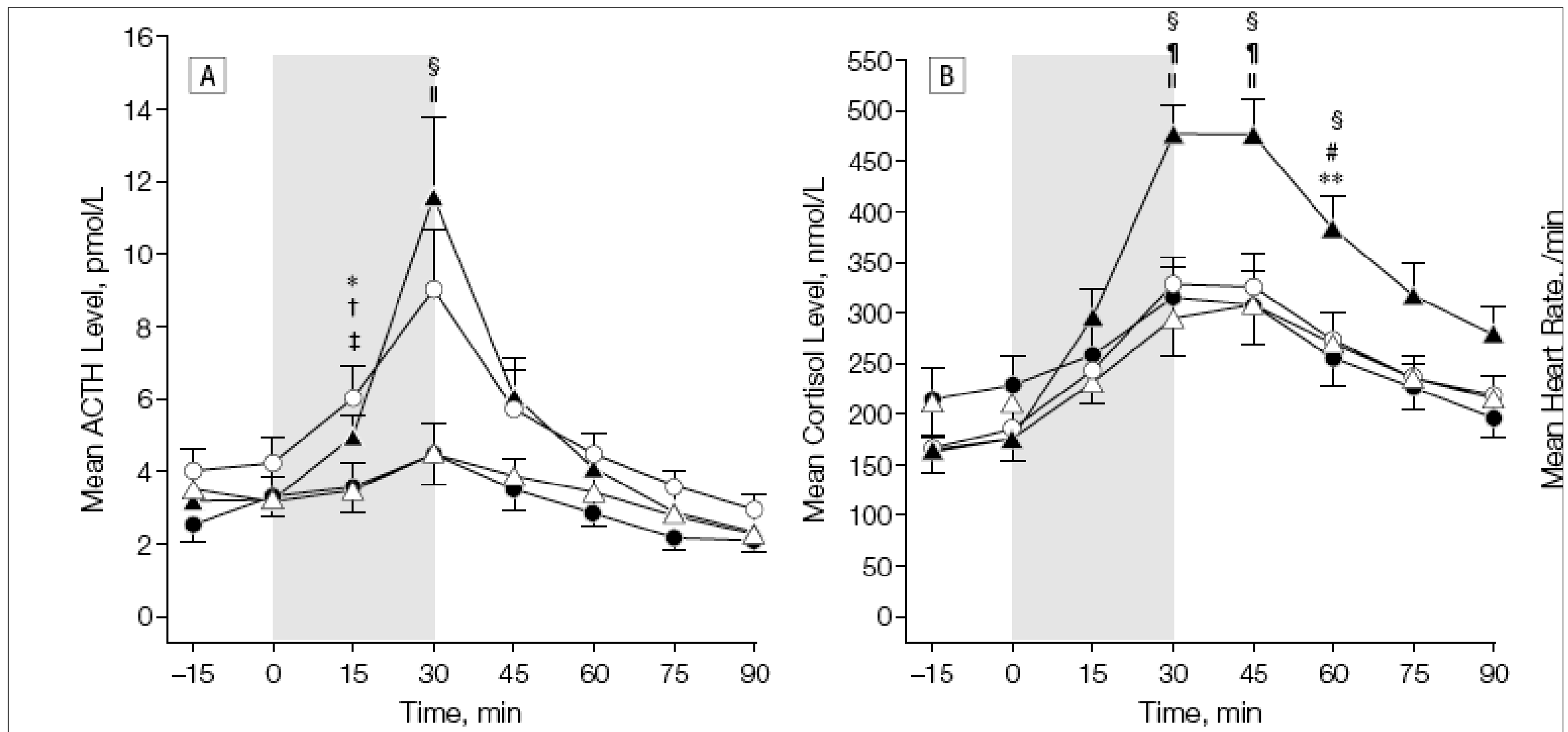
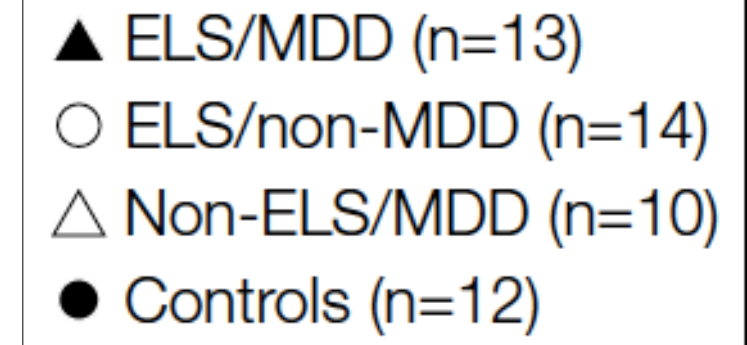


Aversive Kindheitserfahrungen und HPA Regulation

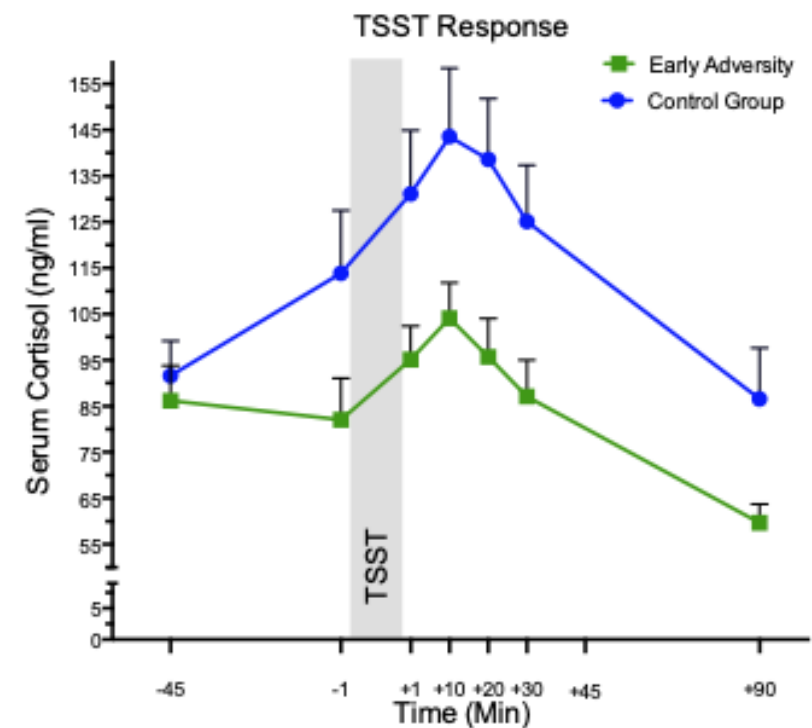
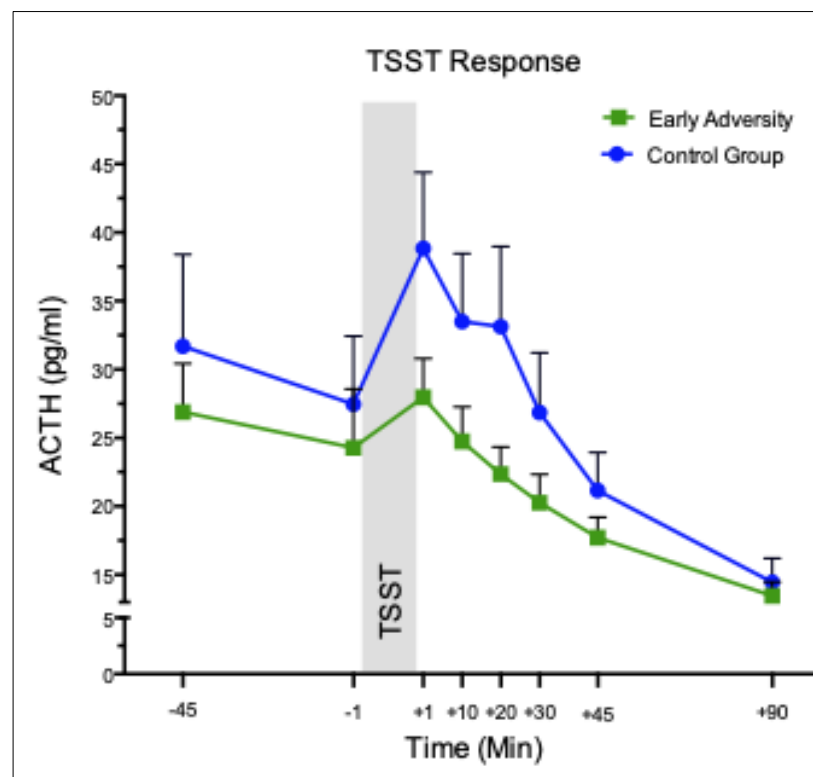
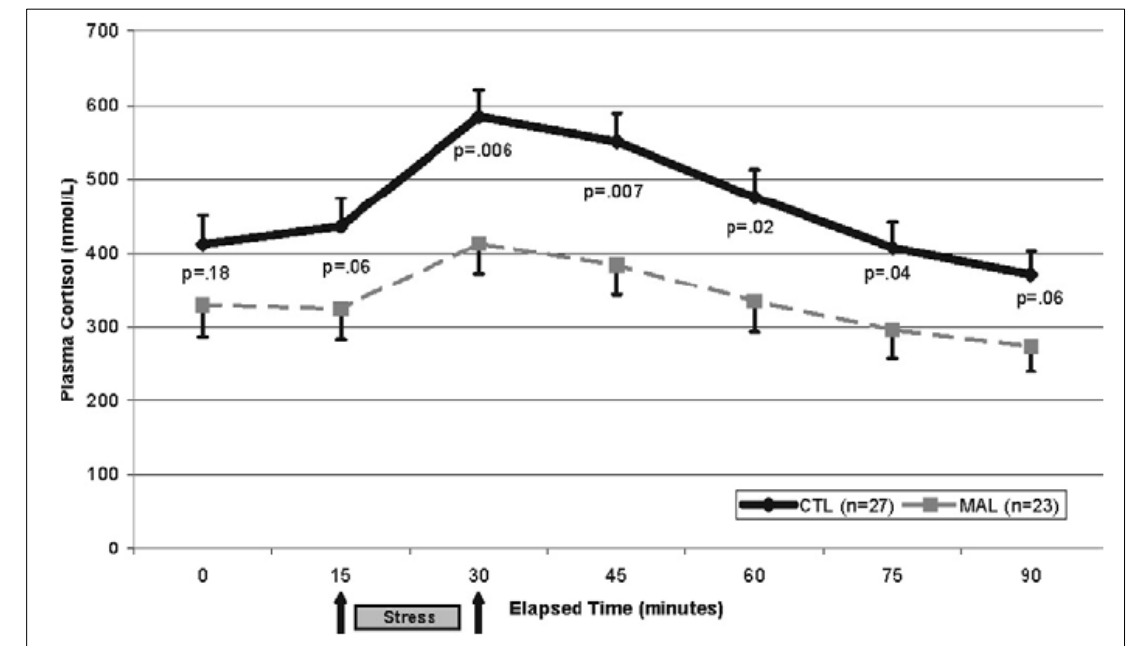
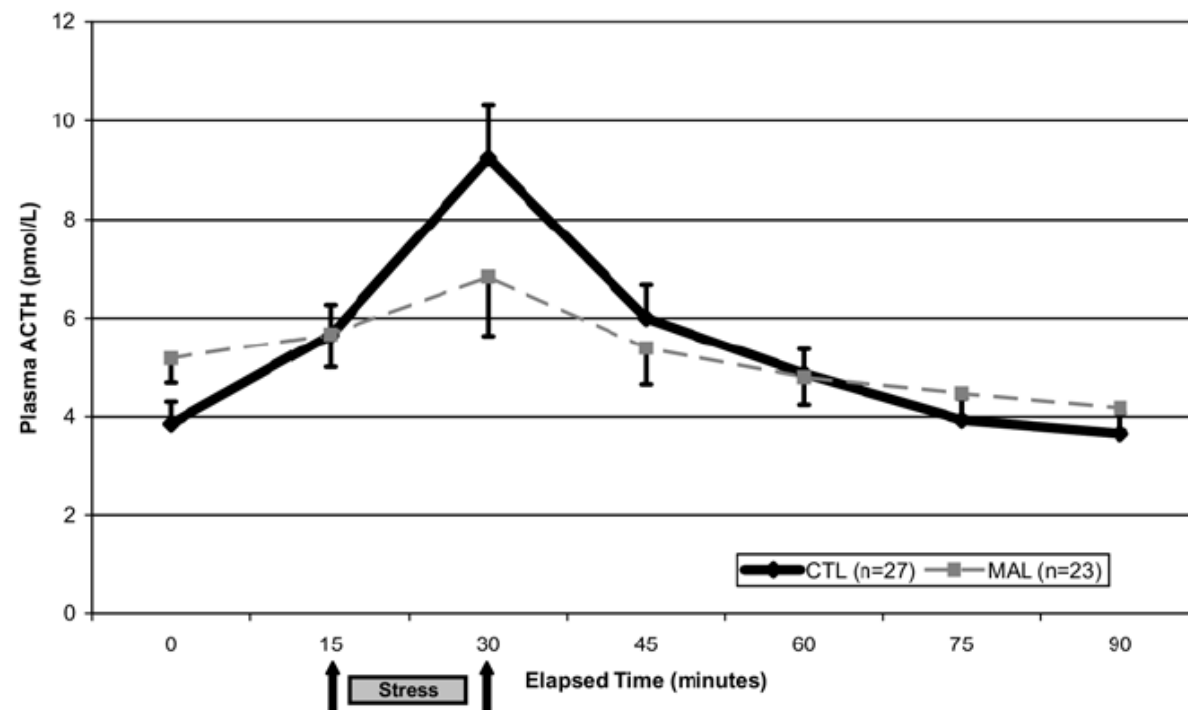


„...the HPA axis has been suggested both a target for environmental influences and a mediator of the relationship between early-life events and health in adulthood“ (Meaney & Seckl, 2009)

HPA Dysregulation: Hyperaktivität

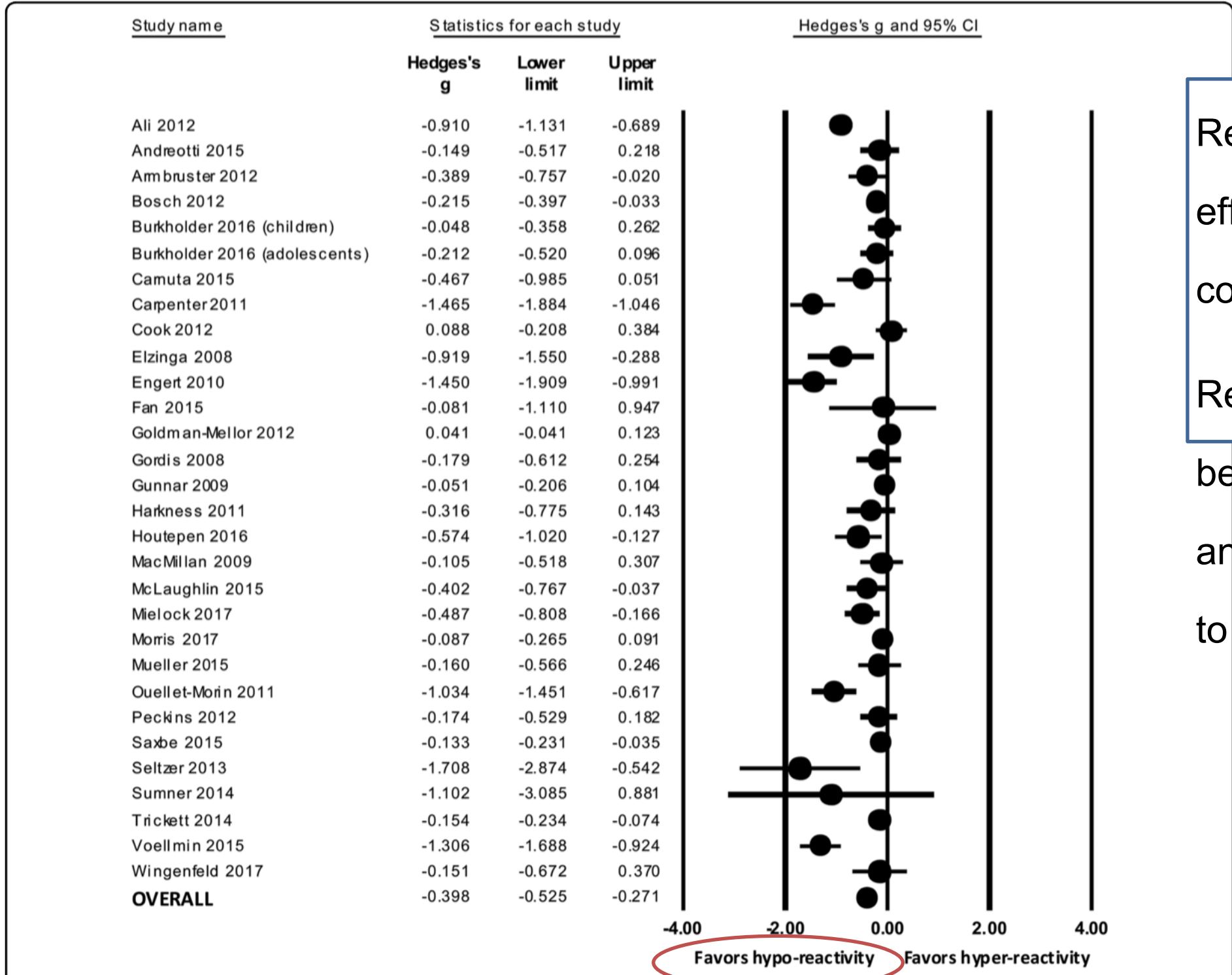


...aber: viel häufiger wird eine relative HPA Hyporeaktivität beobachtet



Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis

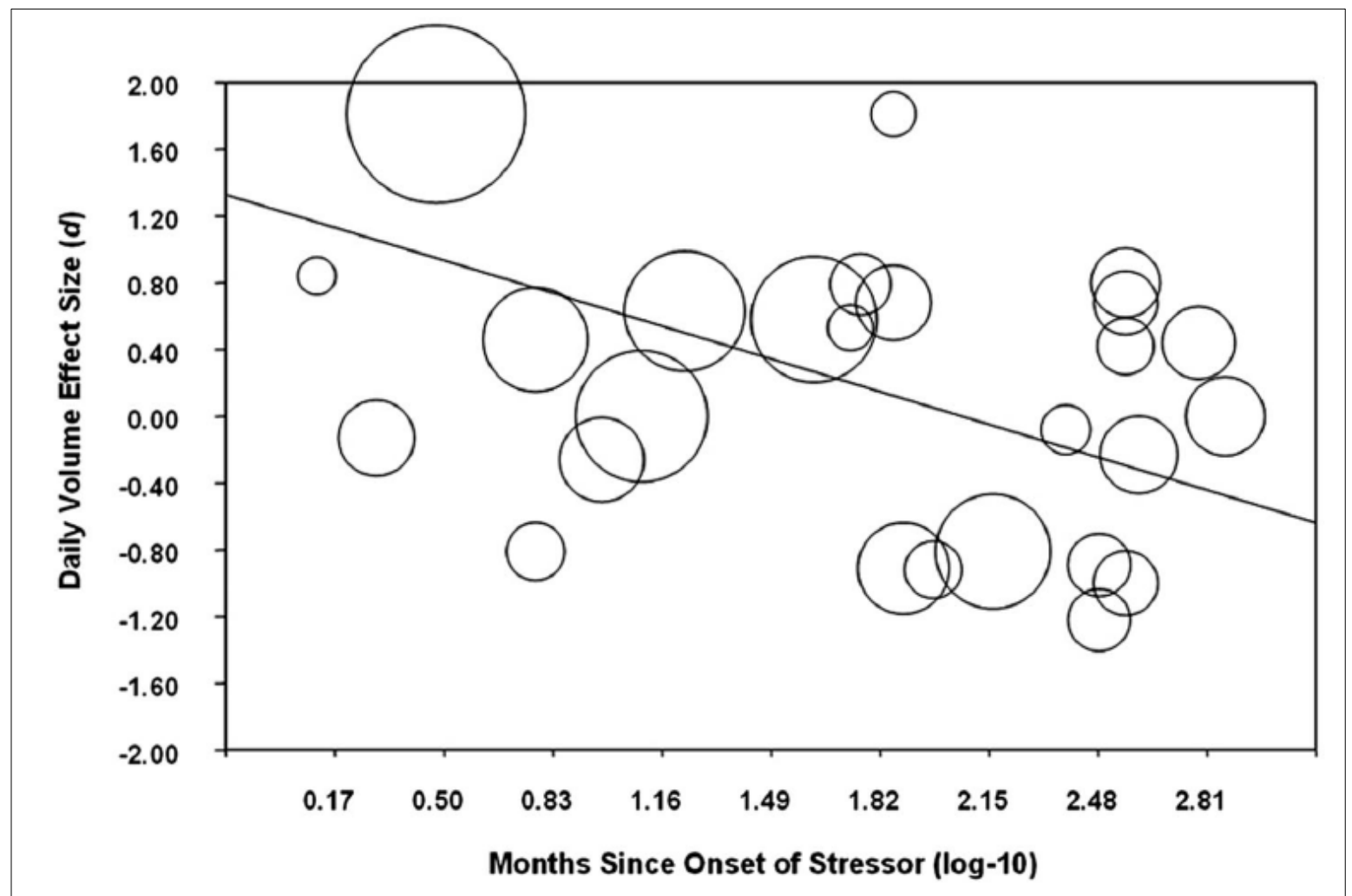
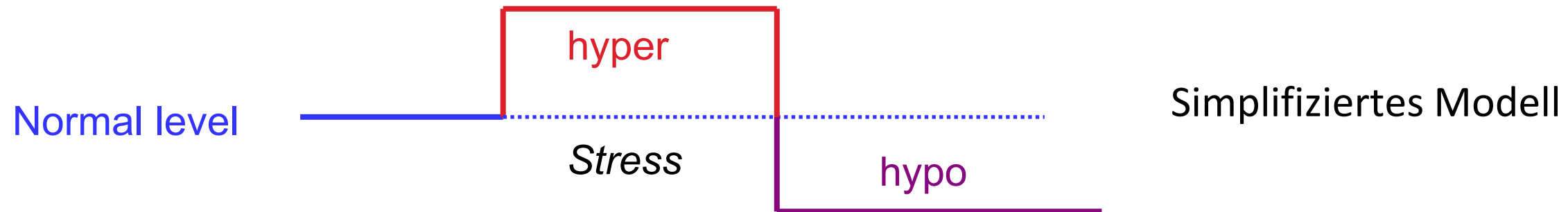
Ioana Maria Bunea¹, Aurora Szentágotai-Tătar² and Andrei C. Miu¹



Results indicated a moderate effect size ($g = -0.39$) in overall cortisol levels across studies

Results support the association between early-life adversity and blunted cortisol response to social stress

HPA Dysregulation: Hyporeaktivität



If It Goes Up, Must It Come Down? Chronic Stress and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis in Humans

Take Home Message 2: Kindesmisshandlung und/oder Vernachlässigung ist assoziiert mit überdauernden Veränderungen der hormonellen Stressreaktivität. Sowohl Hyper- als auch Hyporeaktivität werden beobachtet, wobei davon auszugehen ist dass eine initiale Hyperaktivität gegenreguliert wird und sich langfristig ein niedrigere Cortisol(re)aktivität einstellt.

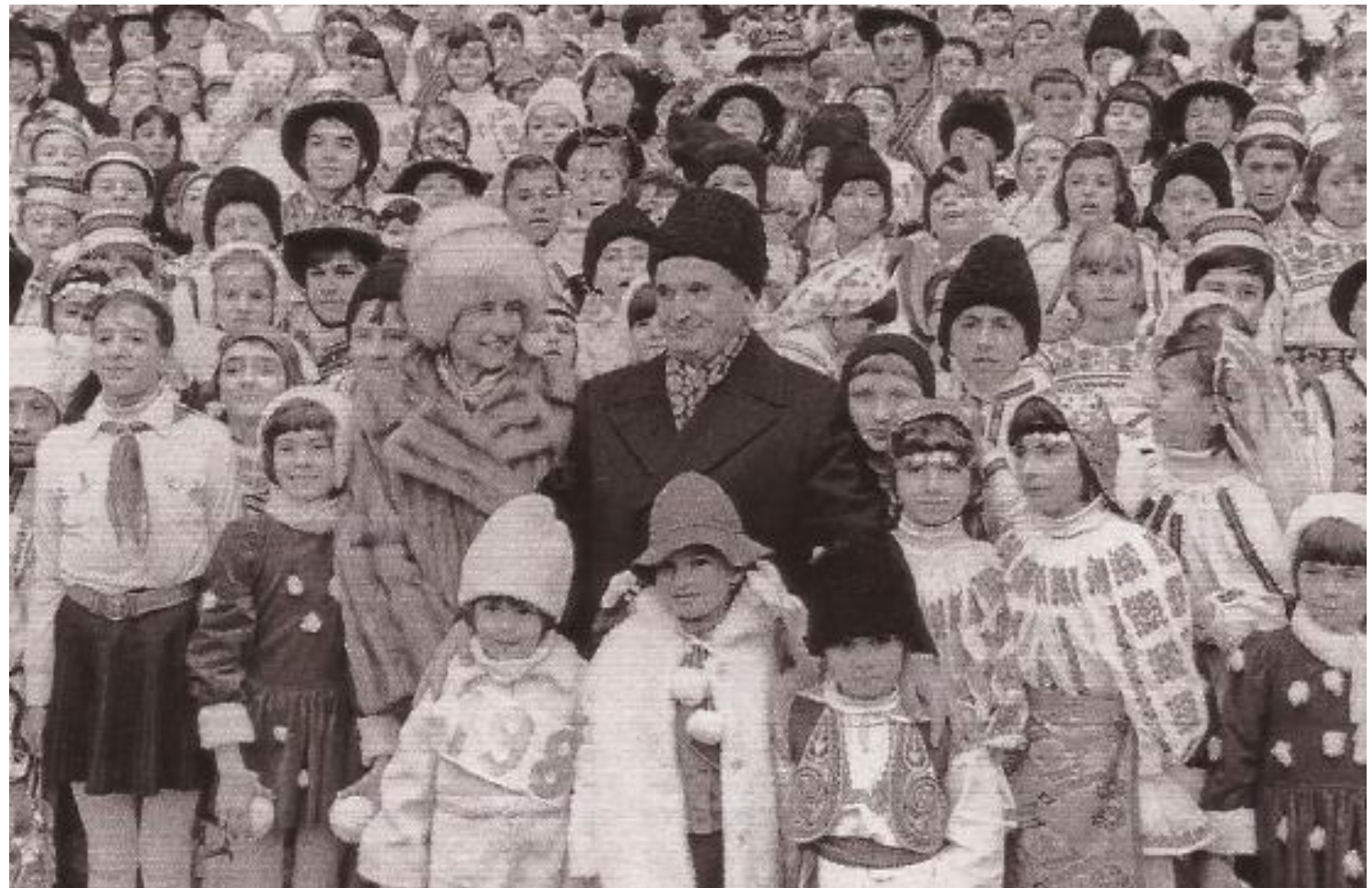
Probleme / offene Fragen:

- Größtenteils retrospektive Erhebung - Erinnerungsverzerrung?
- anhaltende aversive Lebensumstände?
- kaum Studien mit objektiv erfasstem Trauma
- Mögliche Konfundierung zwischen genetischen und Umweltrisiko
- Ethische Einschränkungen: keine experimentelle Manipulation der frühen Umwelt möglich

English and Romanian Adoptees (ERA) Study



N. Ceausescu



ERA Study



ERA Study

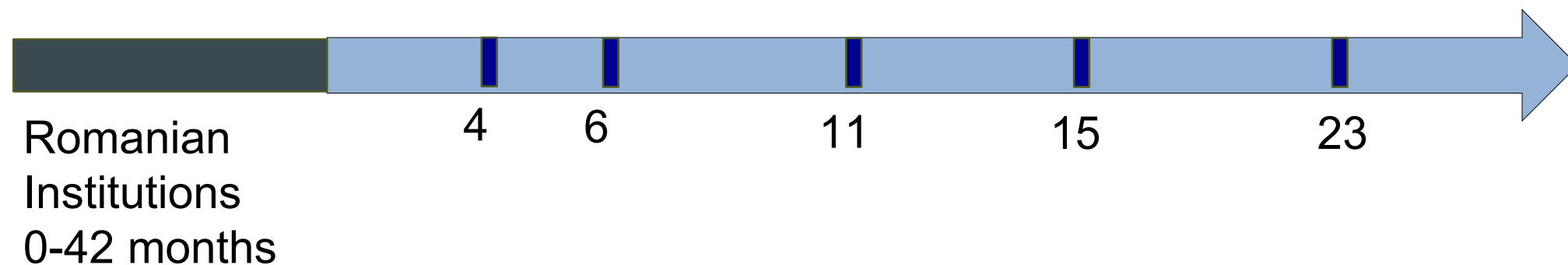
Kinder waren massiven Deprivationserfahrungen ausgesetzt (*institutional deprivation; ID*)

- ***soziale/emotionale Deprivation***
kaum Sozialkontakt bzw. emotionale Unterstützung durch Pfleger
- ***Reizarmut, Mangel an perzeptueller und kognitiver Stimulation***
- ***ausgeprägte physische Deprivation***
als Folge Mangelernährung und verzögerte motorische Entwicklung

‘natürliches Experiment’

radikaler Wechsel der frühen Umweltbedingungen

- 165 Kinder adoptiert aus rumänischen Waisenhäusern
- KG: 52 Adoptivkinder aus England, 21 rumänische Kinder aus Familien



Prospektiv-longitudinales Design

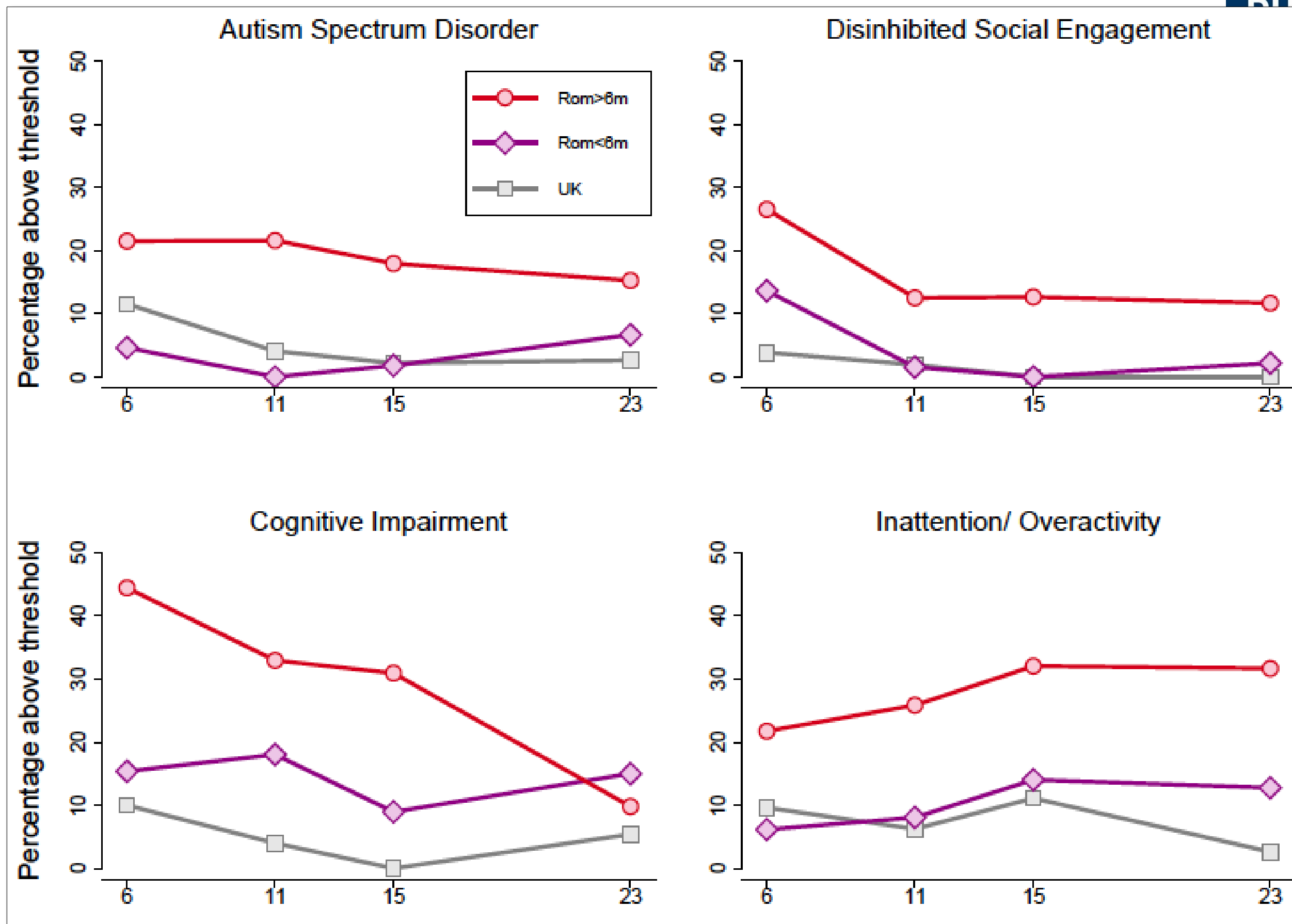
Überblick

- bereits im Alter von 4 und 6 Jahren war eine erstaunliche Erholung zu beobachten (physiologisch /psychologisch)
- Aufholprozesse waren bis ins Alter von 11 Jahren zu beobachten
- ABER: Defizite und Beeinträchtigungen blieben v.a. in der Gruppe der spät adoptierten (>6 Monate) bestehen
- Zusammenhang zwischen Länge der Deprivationserfahrung und Risiko für persistierende Defizite: Schrittweise Anstieg bei >6 Monaten ID

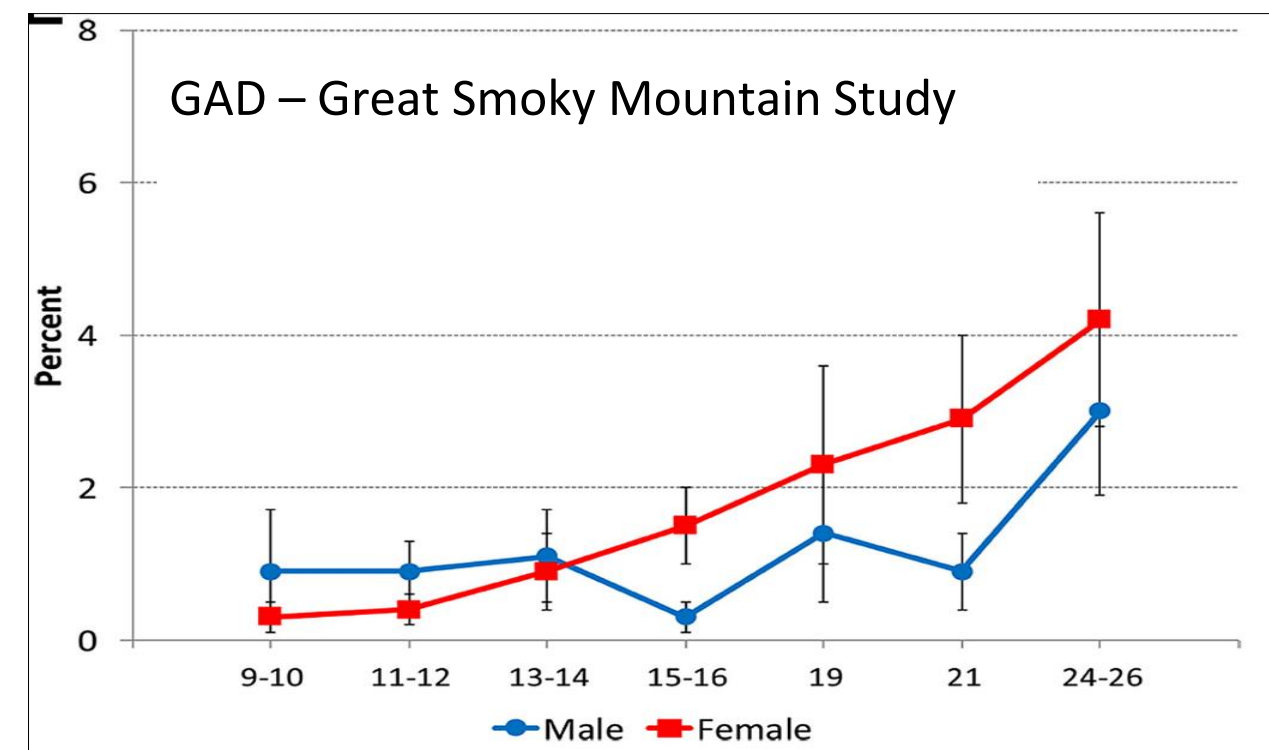
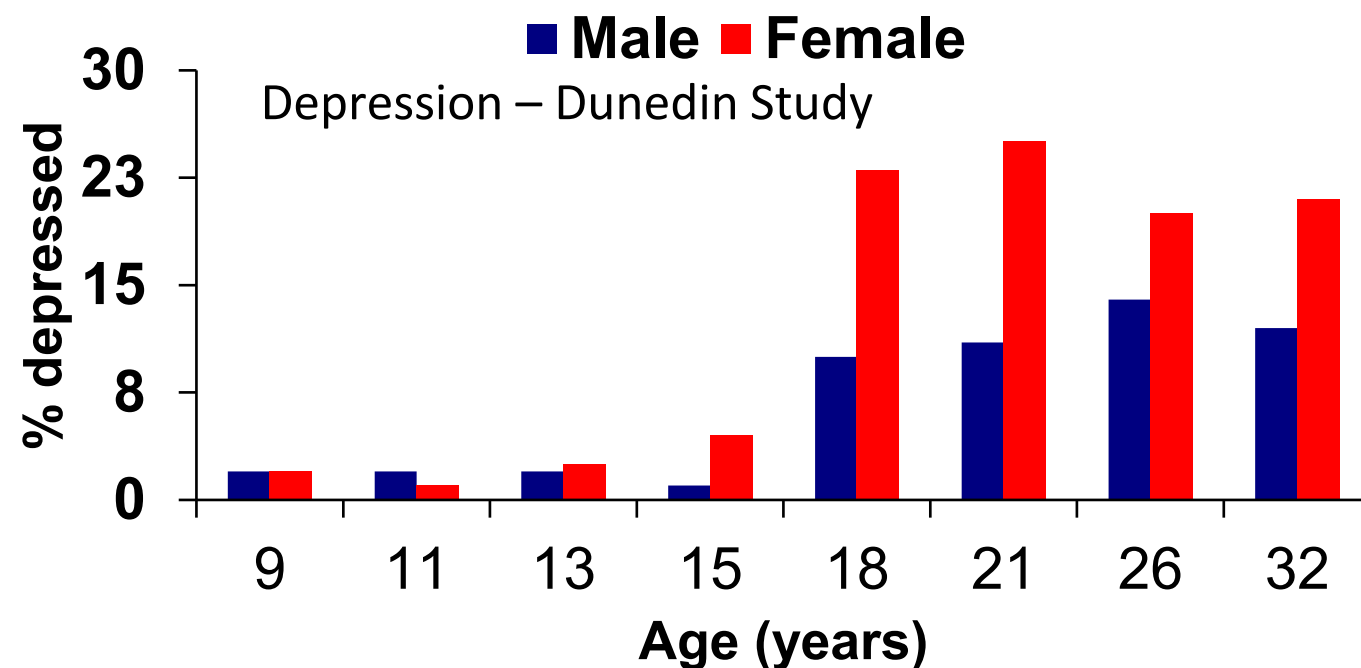
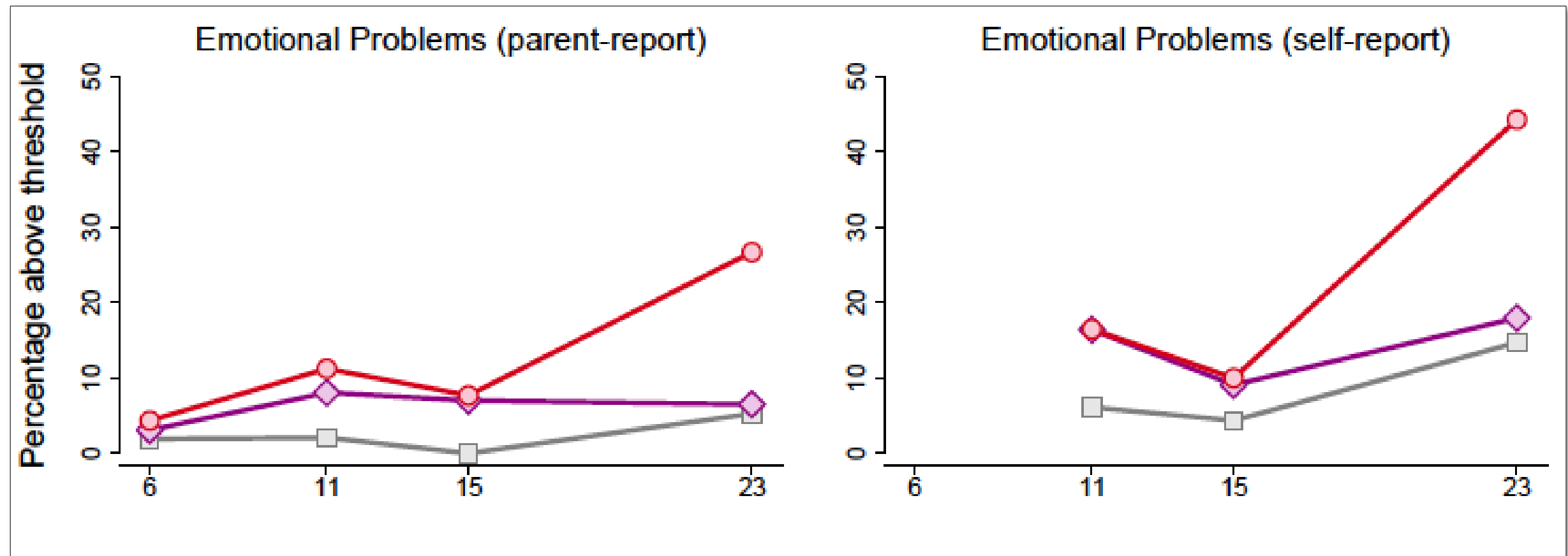
Psychologische Folgen

- spezifische Beeinträchtigungen (bereits evident im Alter von 4 und 6 Jahren):
 - Quasi-autistische Symptome
 - Störung des Sozialverhaltens (*Disinhibited social engagement*)
 - ADHS Symptome
 - verminderte kognitive Leistungsfähigkeit
- Beginnend im Alter von 11 Jahren:
 - Emotionale Probleme
 - Aggressiv-dissoziales Verhalten
 - Probleme mit der *peer group*

Developmental Trajectories



Developmental Trajectories



ERA Study – Moderators und Mediators

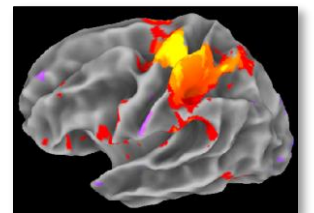


Familienumfeld



Gene-Umwelt Interaktion

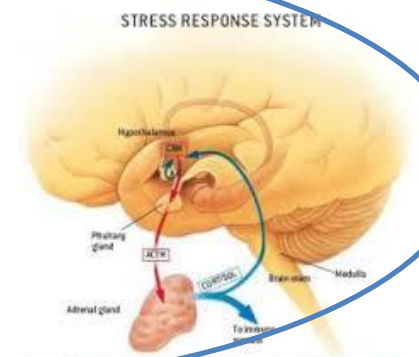
Hirnstruktur und -funktion



Epigenetik



Stressregulation

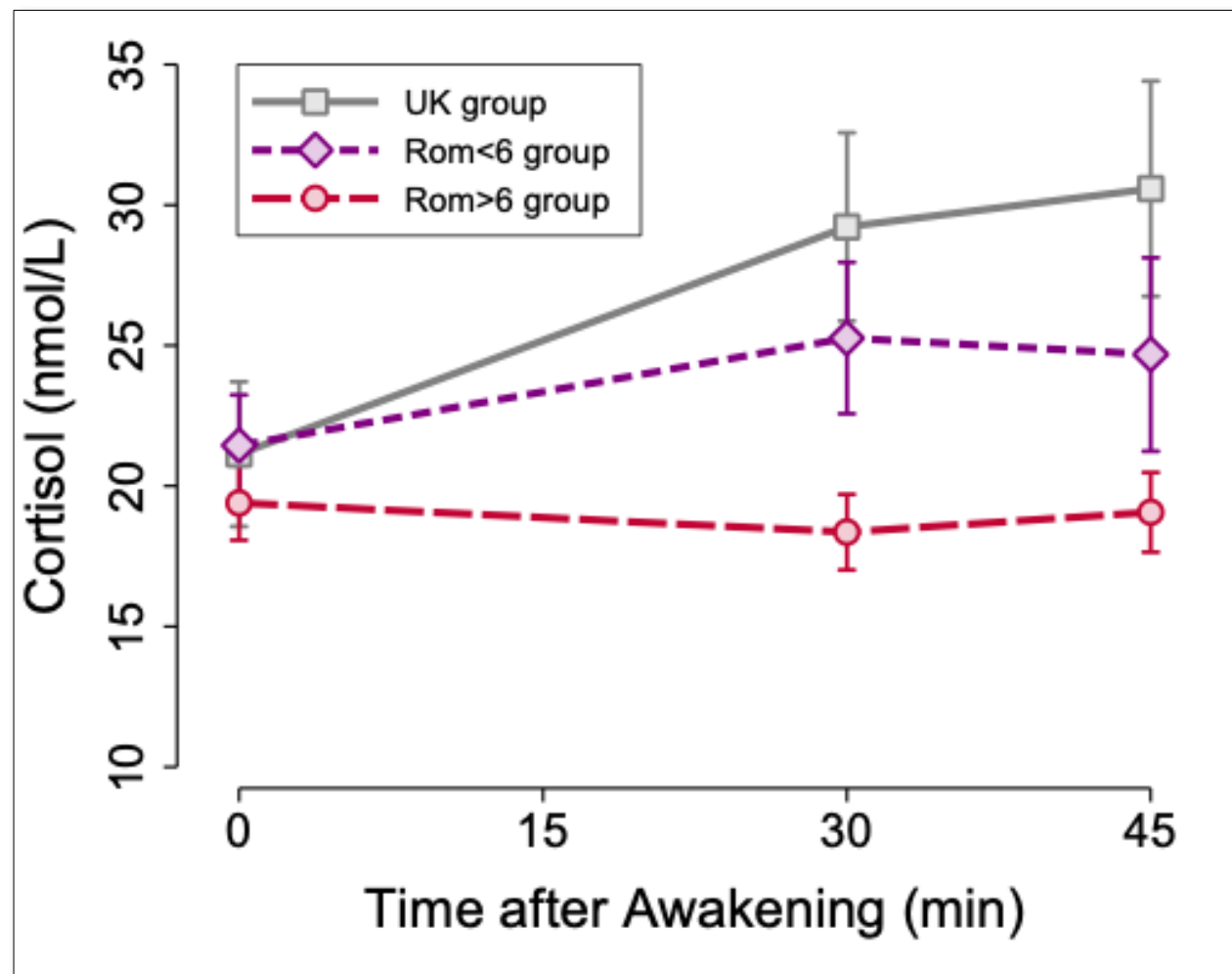




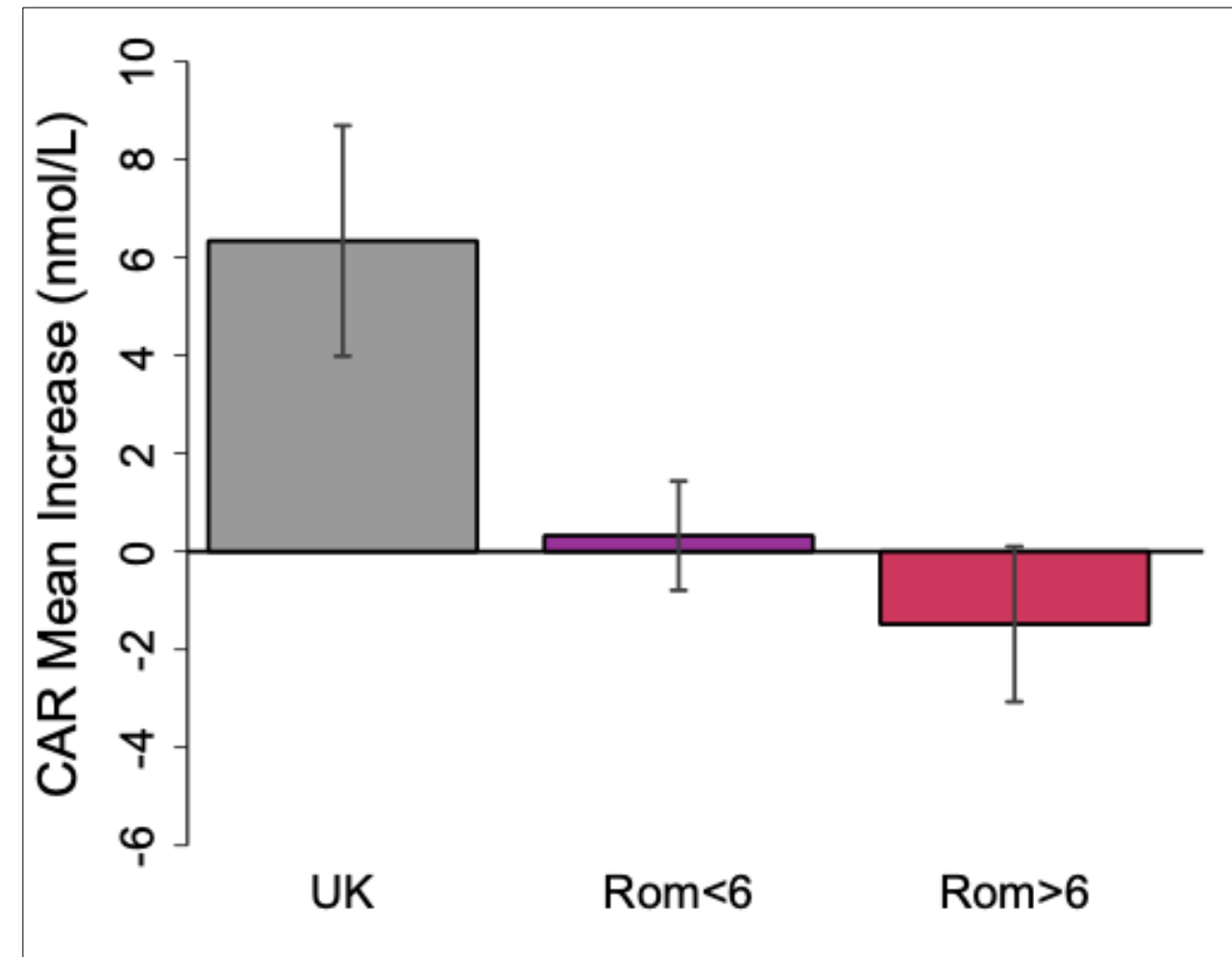
HPA axis regulation

- Cortisol wurde das erste Mal im jungen Erwachsenenalter erhoben (Young Adult Follow-Up - 22-24 years)
- N= 57 (ERA sample N=217)
- **Cortisol Aufwachreaktion** (Erwachen, +30, +45 Minuten) and
- **Cortisol Tagesprofile** (9.00, 12.00, 16.00 und 20.00h)
 - ...zwei aufeinanderfolgende Wochentage
 - detaillierte Instruktionen, SMS 5 Minuten vorher
- Emotionale Probleme (Angst- und Depressions symptomatik) wurden im Alter von 15 and 23 erfasst

Cortisol Awakening Response

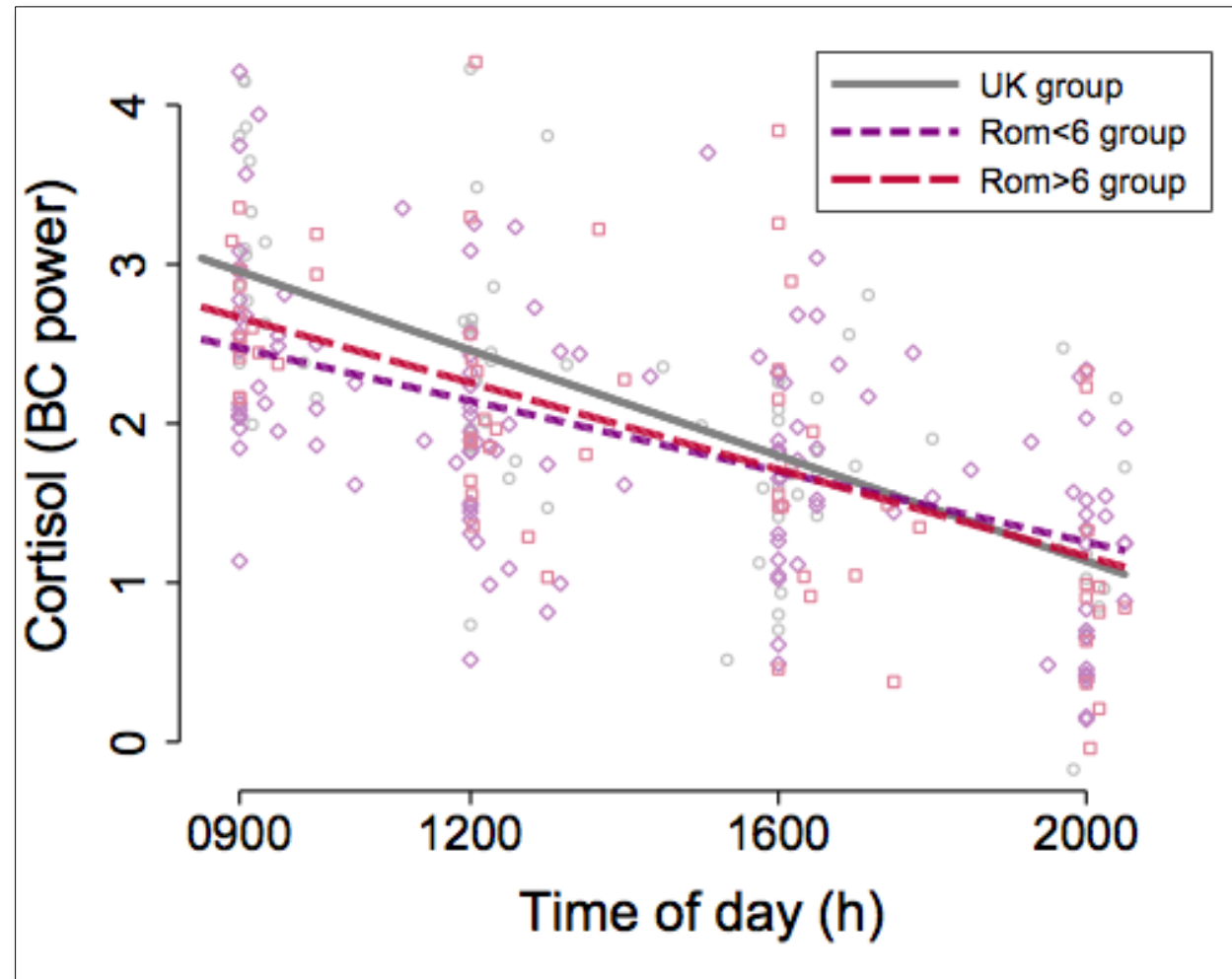


Main effect *Group*: $p=.30$
 Interaction *Group* by *Time*: $p<.024$



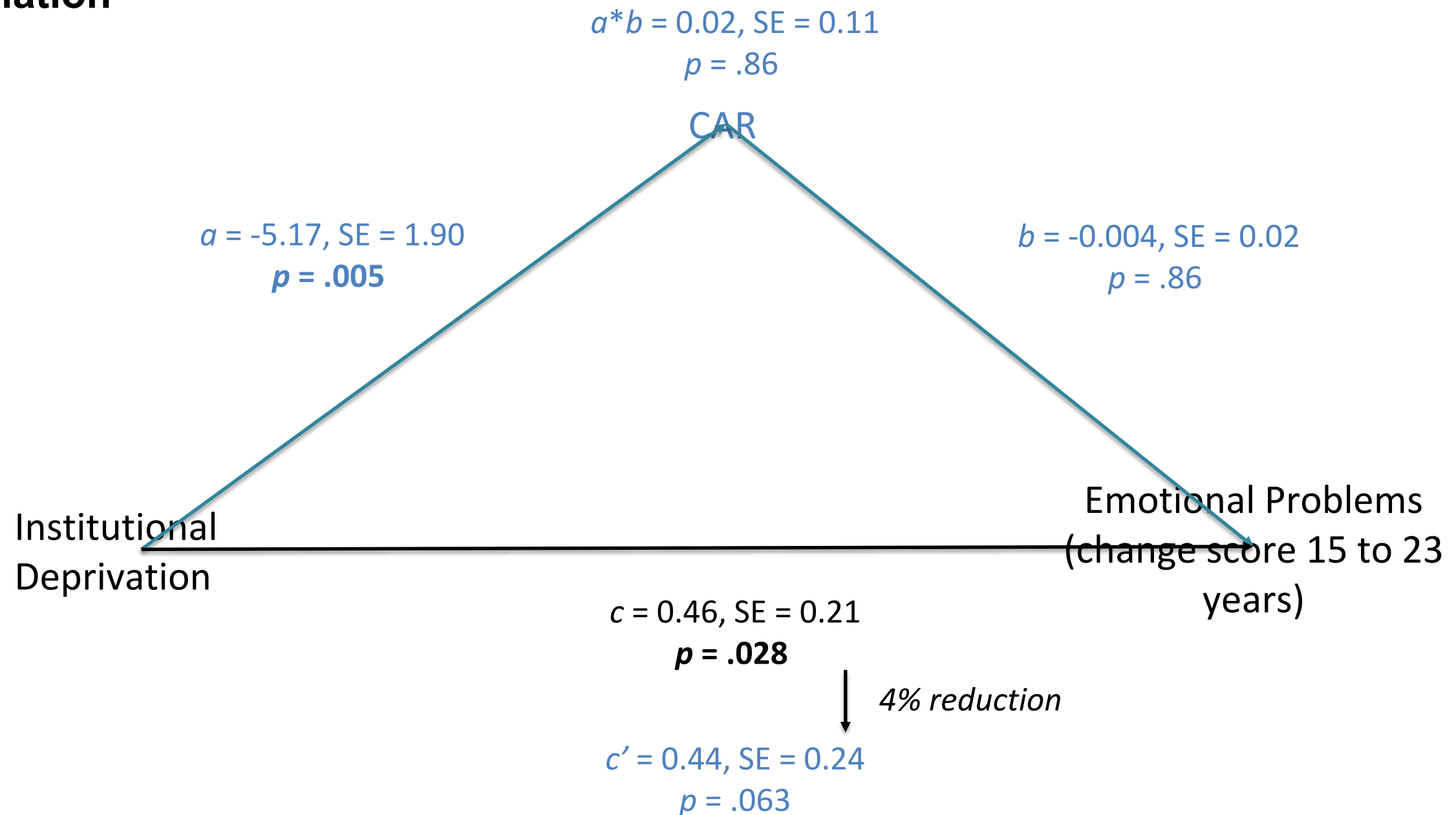
Main effect *Group*: $p=.13$
 Contrast UK vs Rom>6: $p=.049$

Cortisol Tagesprofil



n.s.

Mediation



Zusammenfassung

- Keine CAR bei Adoptivkindern mit ausgeprägter Deprivationserfahrung
- Keine Unterschiede im Cortisoltagprofil
- Keine Hinweise für einen mediierenden Effekt von HPA Dsyregulation im Zusammenhang zwischen Deprivation und emotional Problemen

Befunde weiterer prospektiver Studien nach Deprivation

- HPA Hypoaktivität bei 1-3 Jährigen (Koss et al., 2014; Koss et al., 2016)
- Bucharest Early Intervention Project: HPA Hypoaktivität bei Kindern die in Heimen verblieben (McLaughlin et al., 2015)
- Verminderte Cortisolspiegel am Morgen und im Tagesverlauf bei Erwachsenen die als Kinder vernachlässigt wurden (van der Vegt et al., 2009).

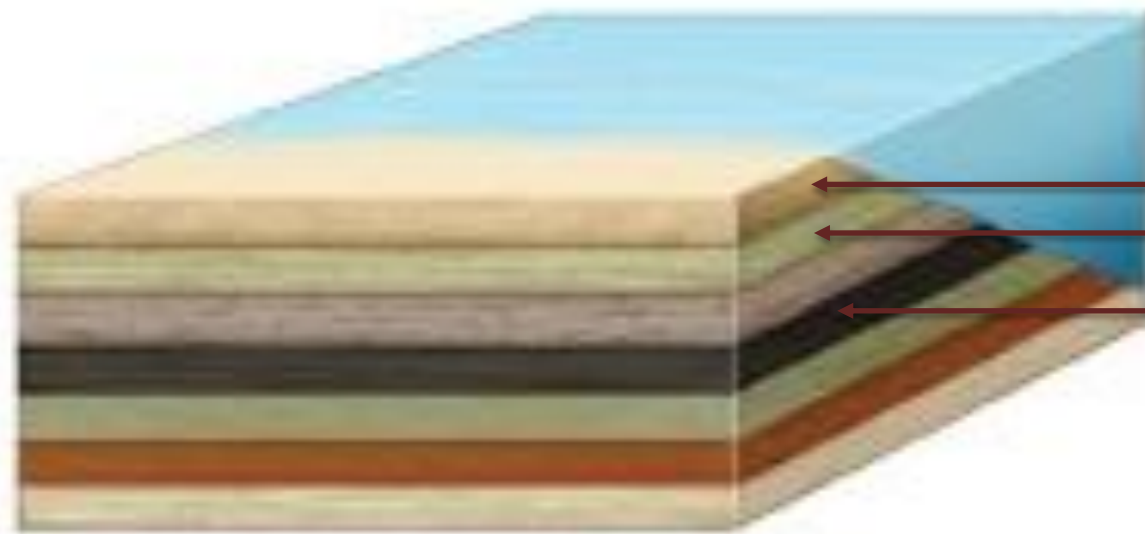
Auch prospektive Studien an Kindern mit massiven Deprivationserfahrungen

zeigen langfristige Veränderungen der HPA Regulation in Richtung einer
Befundlage: Langanhaltende Effekte aversive Kindheitserfahrungen - bis ins (hohe)
Hypo(re)aktivität
Erwachsenenalter

Entscheidende Frage: Wie werden die Effekte aufrecht erhalten?

Biological Embedding of Experience

Die Archäologie Metapher



Oberste Schicht

Erfahrung und Verhalten



Obere Schicht

Struktur und Funktion bio-behavioraler Systeme

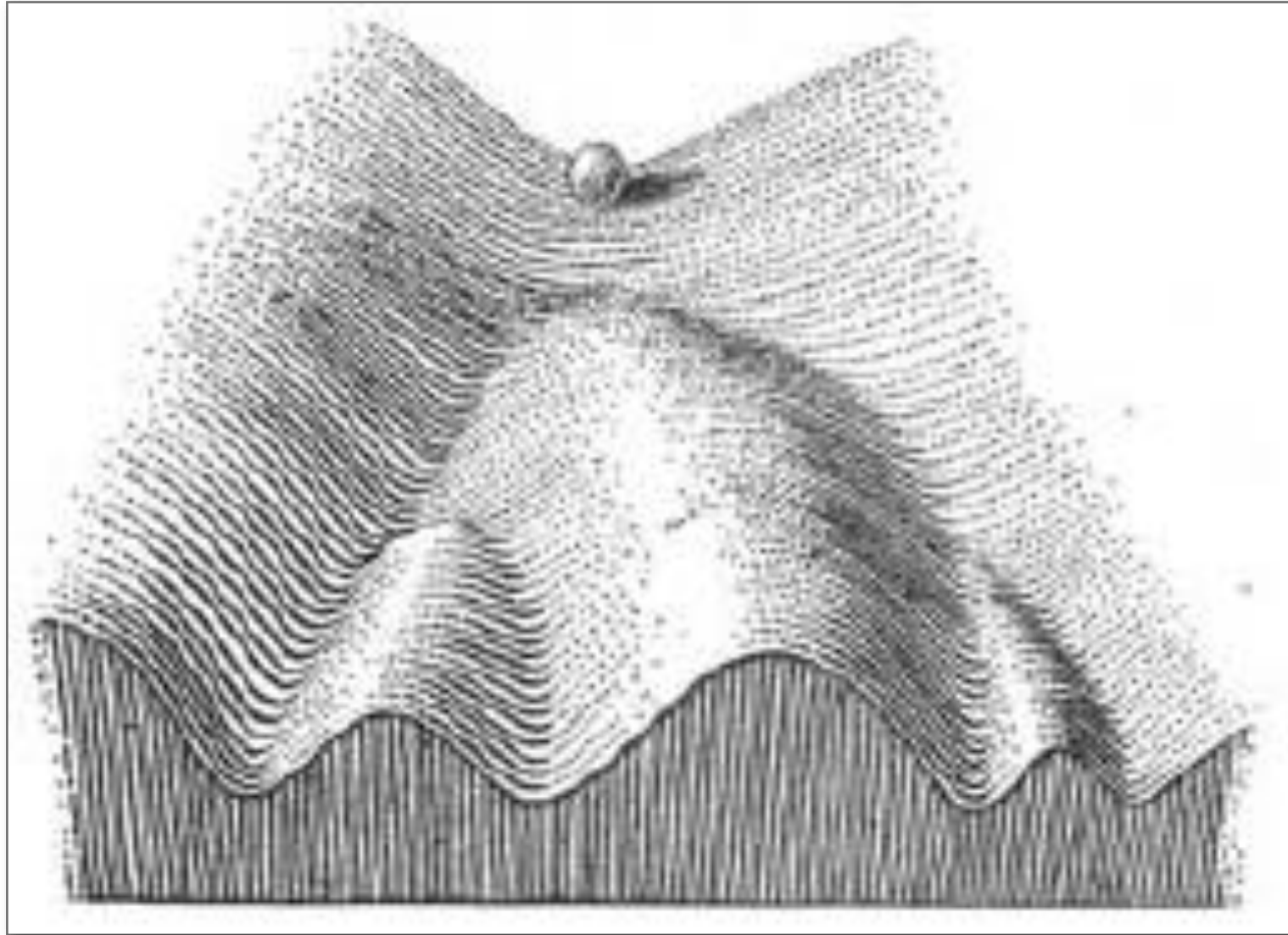
1. HPA Achse
2. ANS
3. „PFC Funktionen“
4. Immunsystem
5. Soziale Affiliationssysteme



Tiefere Schichten

Epigenetik / Regulation der Genexpression

Epigenetik

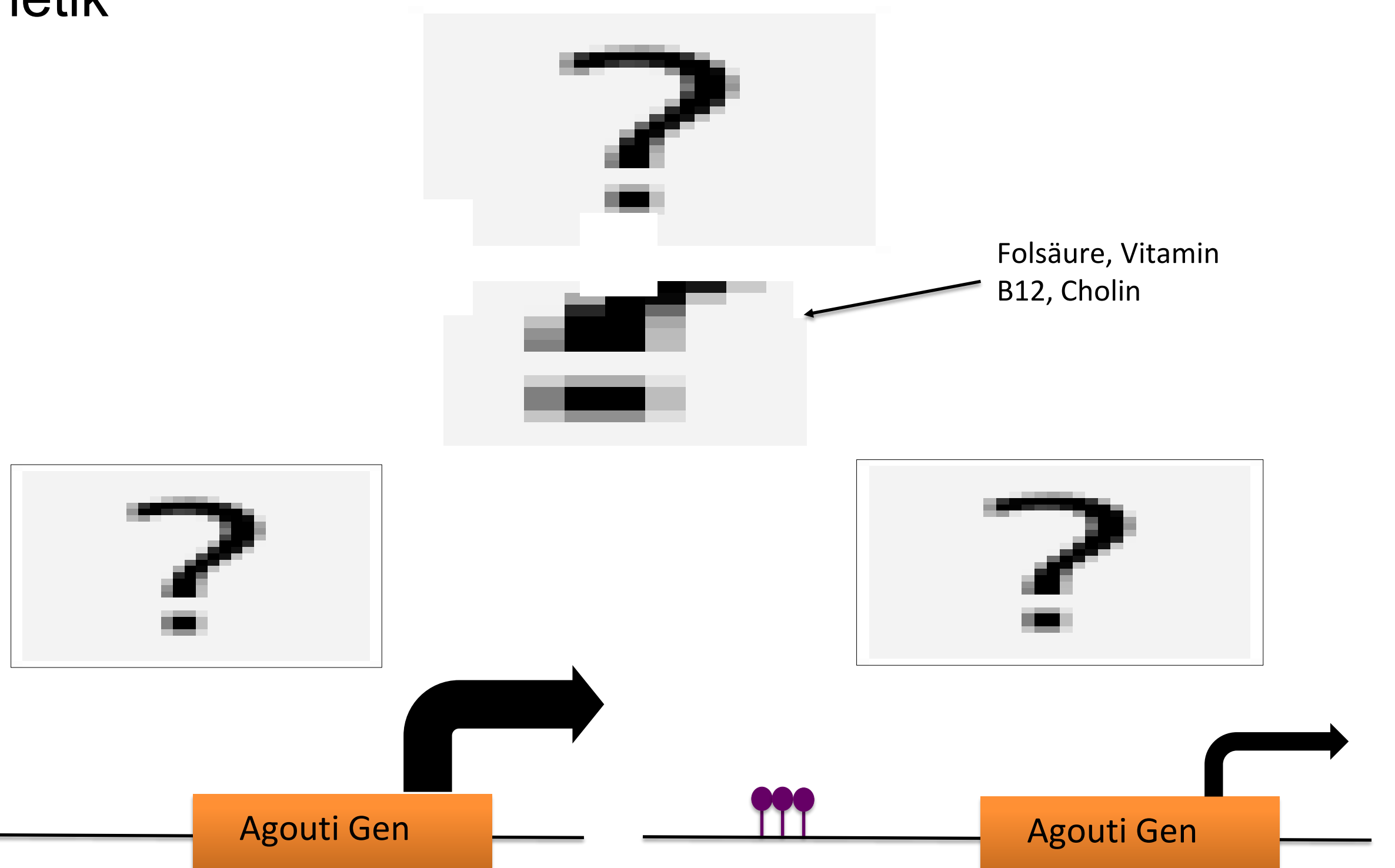


Epigenetik (epi = „herum“): Bezieht sich auf zelluläre Mechanismen welche die Genexpression kontrollieren, und zwar *unabhängig* von Veränderungen der DNS Sequenz (Jaenisch & Bird 2003)

Epigenetik

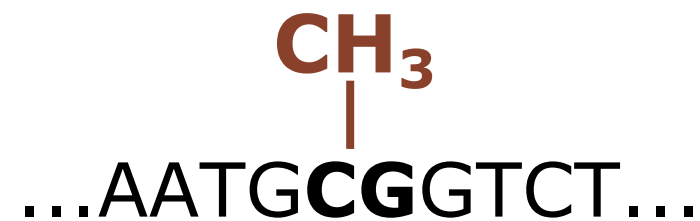


Epigenetik



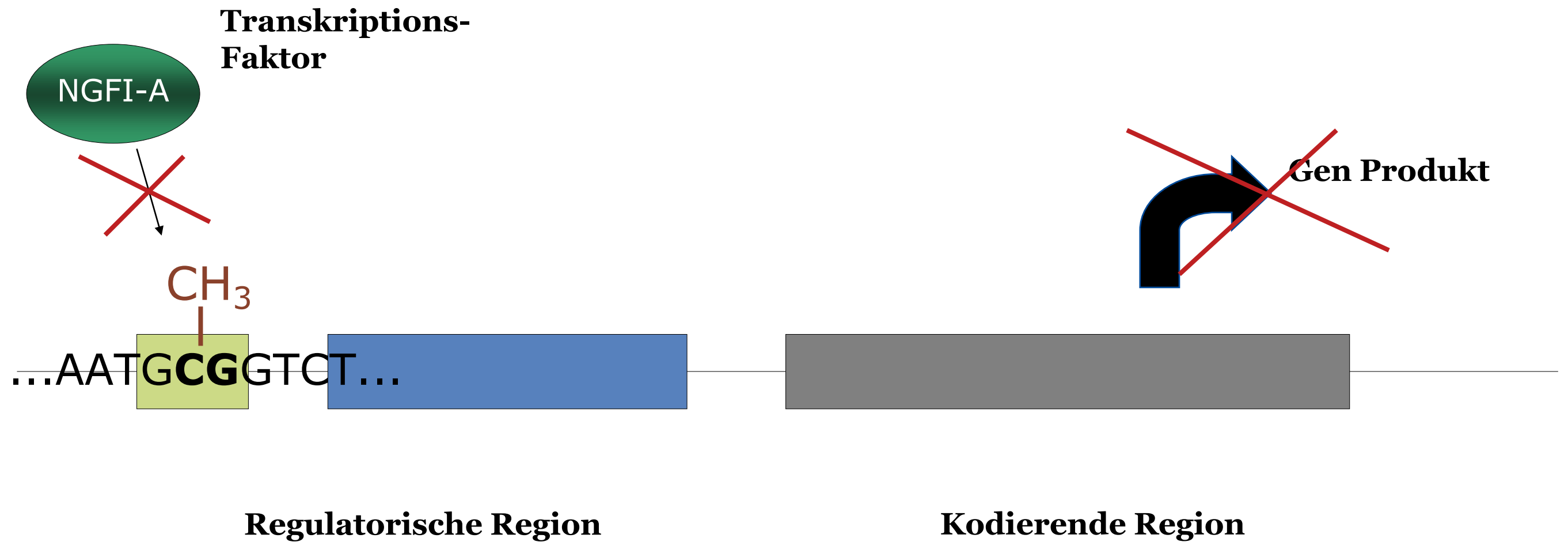
DNA Methylierung

- Methyl (CH₃) ist eine Art biologischer Schalter
- Cytosine auf die ein Guanin folgt (*CpG sites*) können methyliert werden

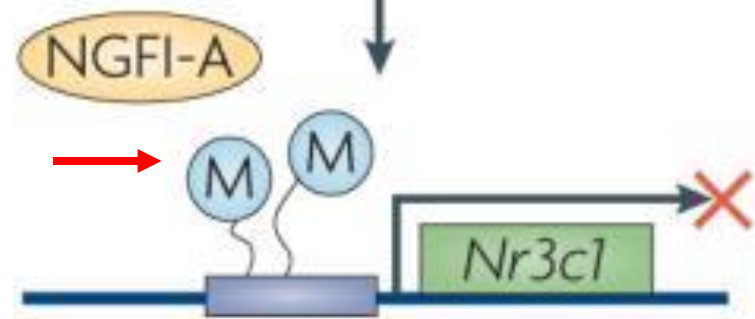
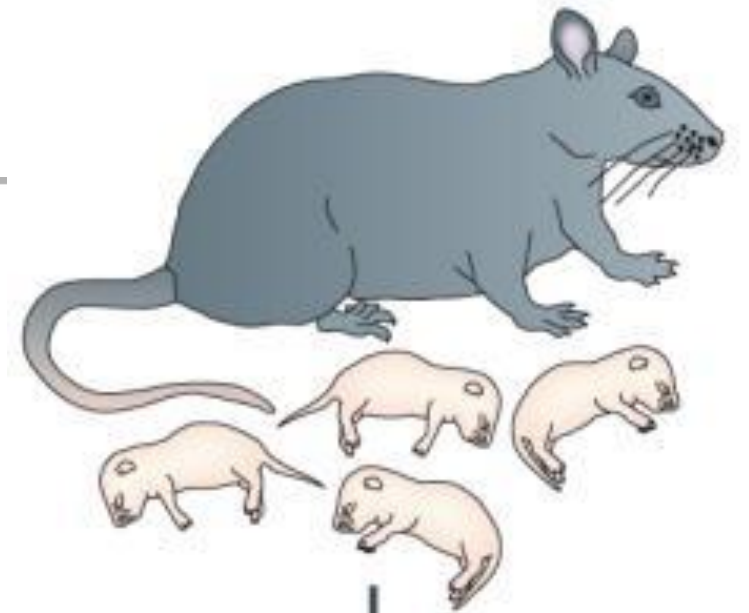


Durch die Anheftung von Methylgruppen an das (i.d.R.) Cytosin der DNA in Promoterregionen von Genen kann das Ablesen dieser Gene vermindert werden.

DNA Methylierung



a Low licking and grooming

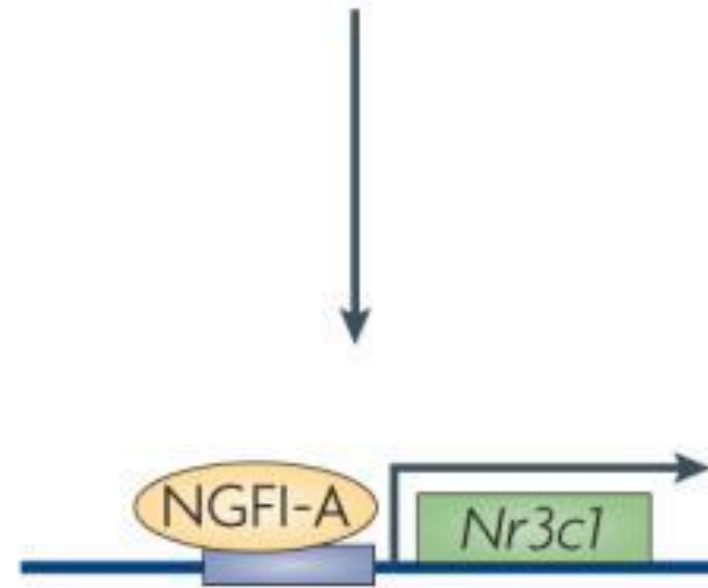
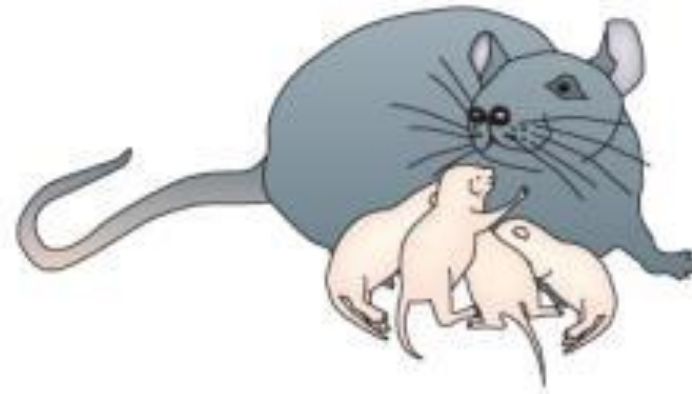


Synthese des Glucocorticoidrezeptors



High corticosterone levels
High anxiety
Low licking or grooming

b High licking and grooming

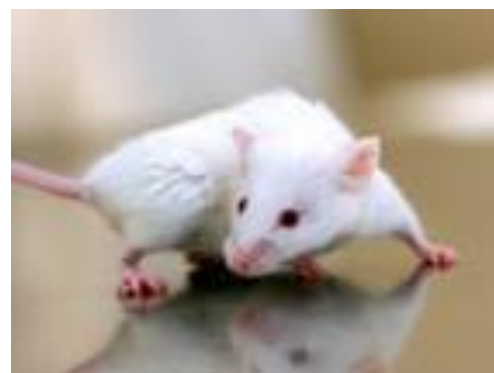


Synthese des Glucocorticoidrezeptors



Low corticosterone levels
Low anxiety
High licking or grooming

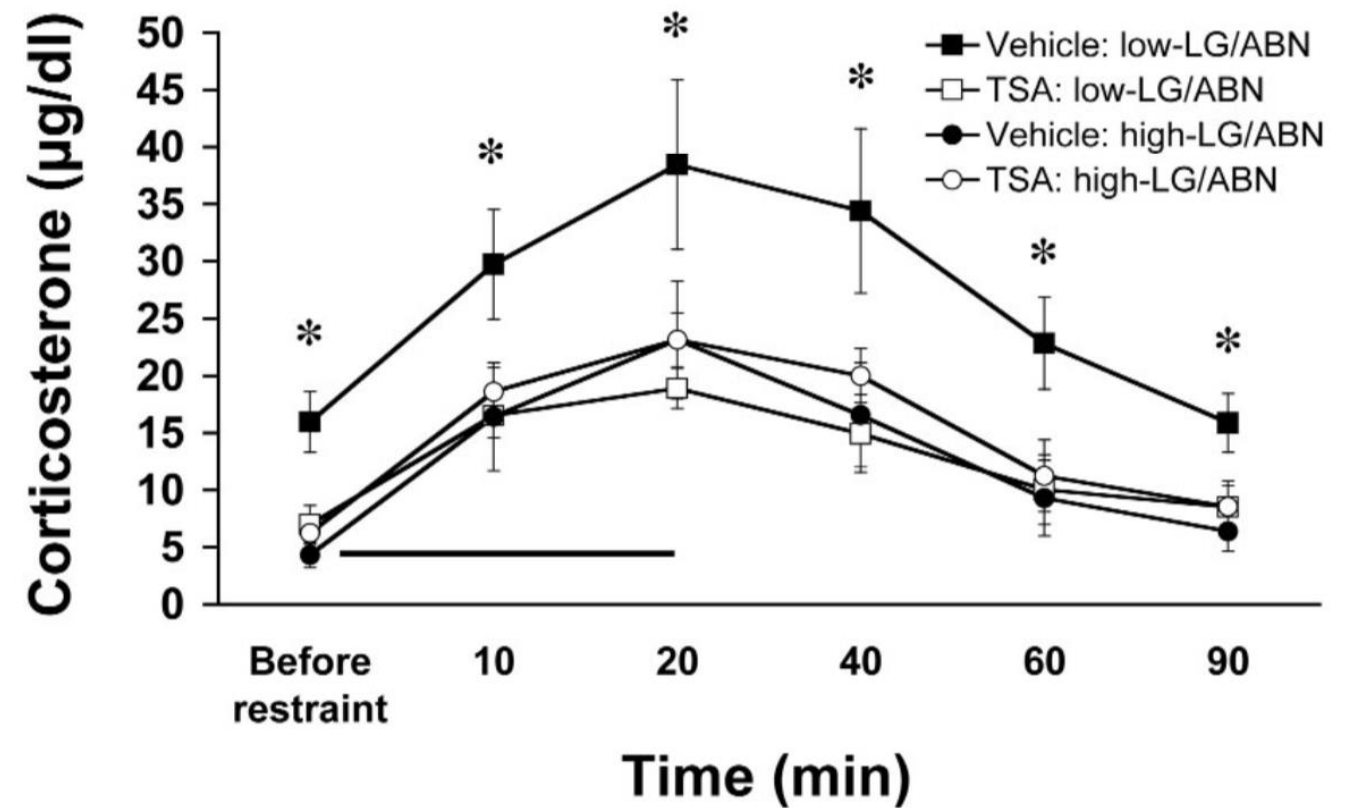
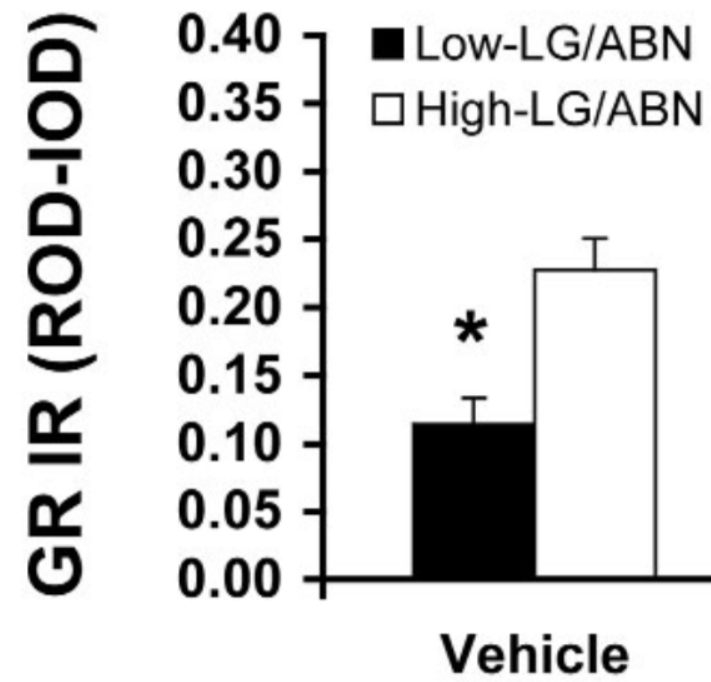
Methylgruppen



Synthese des Glucocorticoidrezeptors



High corticosterone levels



Gibt es überzeugende Hinweise beim Menschen?

- Wenige Studien an *post mortem* Hirngewebe
Zusammenhänge zwischen Kindheitstrauma und veränderter DNA Methylierung bestätigt (Cortisol Reaktion nicht erfasst)
- Nicht neuronale, periphere Zellen (Blut, Mundschleimhaut)

Hinweise für Zusammenhänge zwischen aversiven Kindheitserfahrungen und DNA Methylierung (Reviews: Argentieri et al., 2017; Turecki and Meaney, 2016)

Inkonsistente Resultate bezüglich des Zusammenhangs zwischen DNA Methylierung von HPA relevanten Kandidatengenen und Stressreaktivität

- Bislang nur eine explorative genomweite Studie

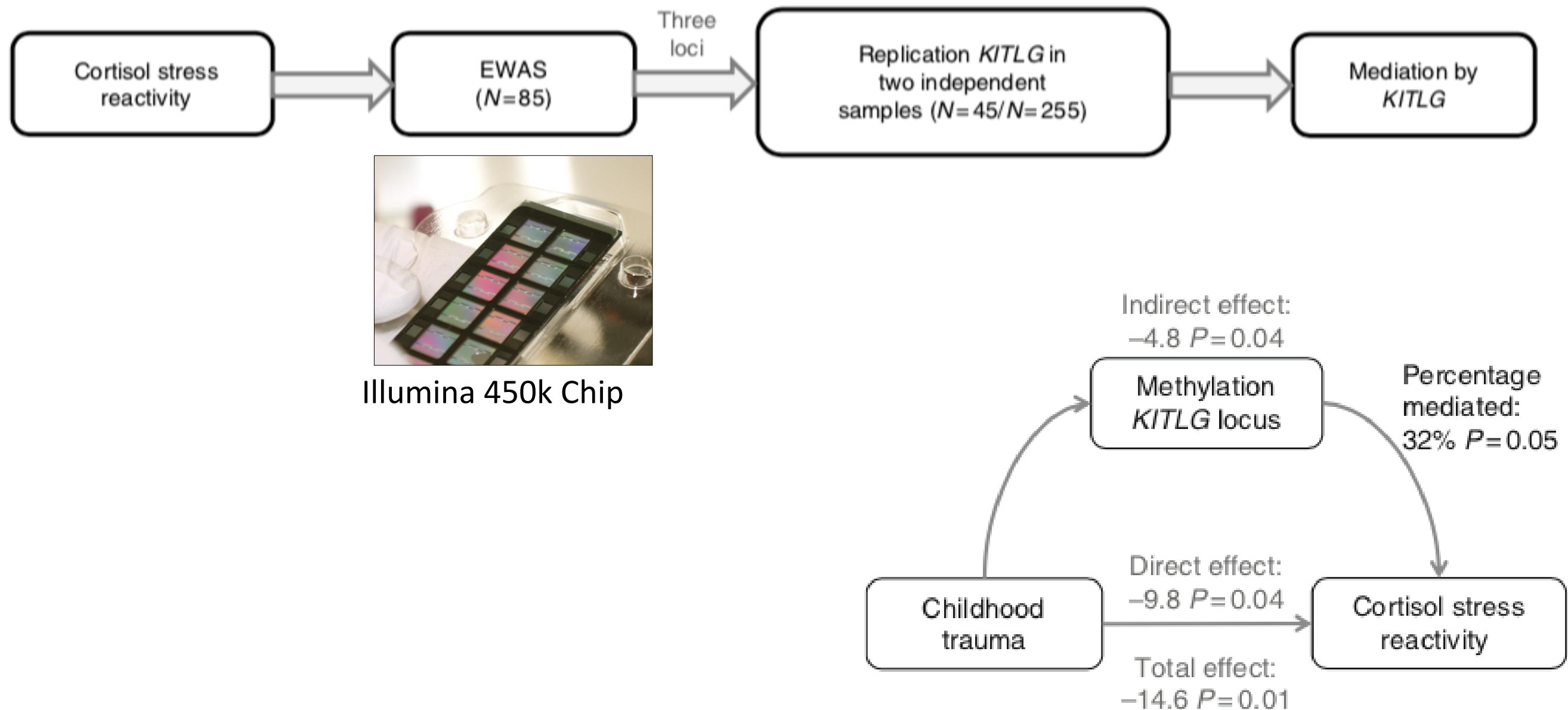
ARTICLE

Received 13 Jul 2015 | Accepted 7 Feb 2016 | Published 21 Mar 2016

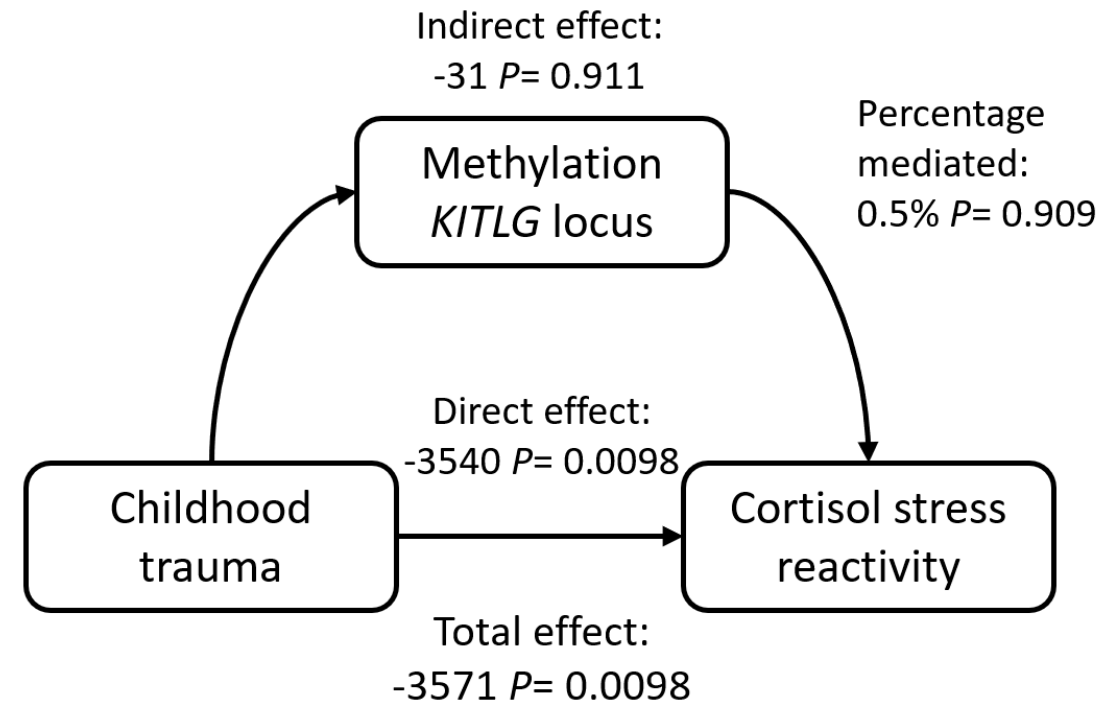
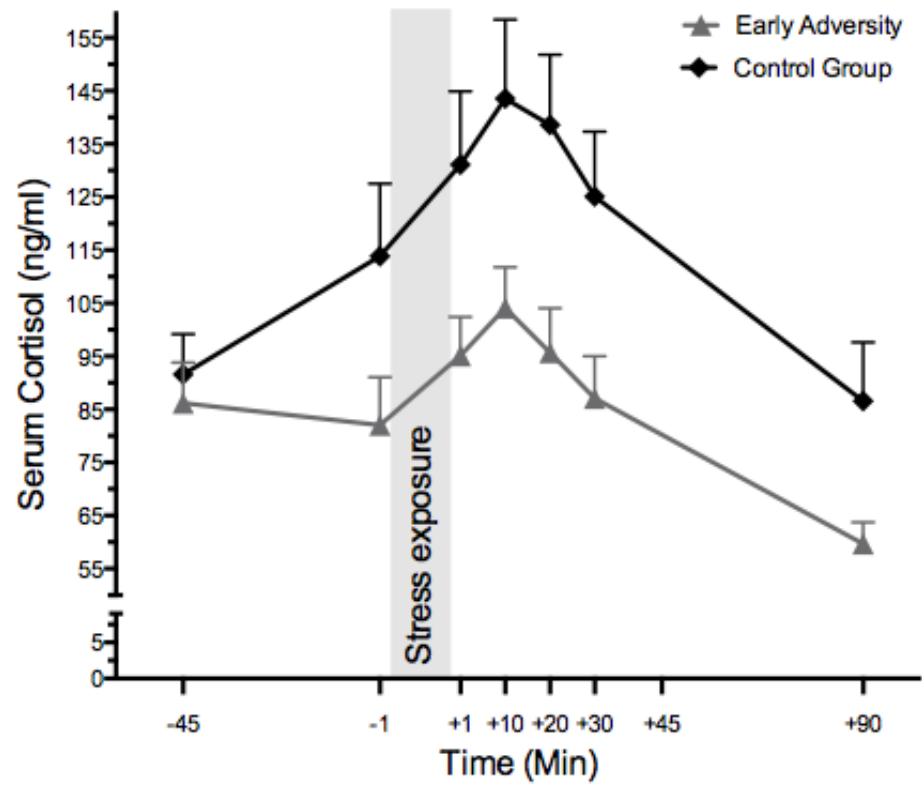
DOI: 10.1038/ncomms10967

OPEN

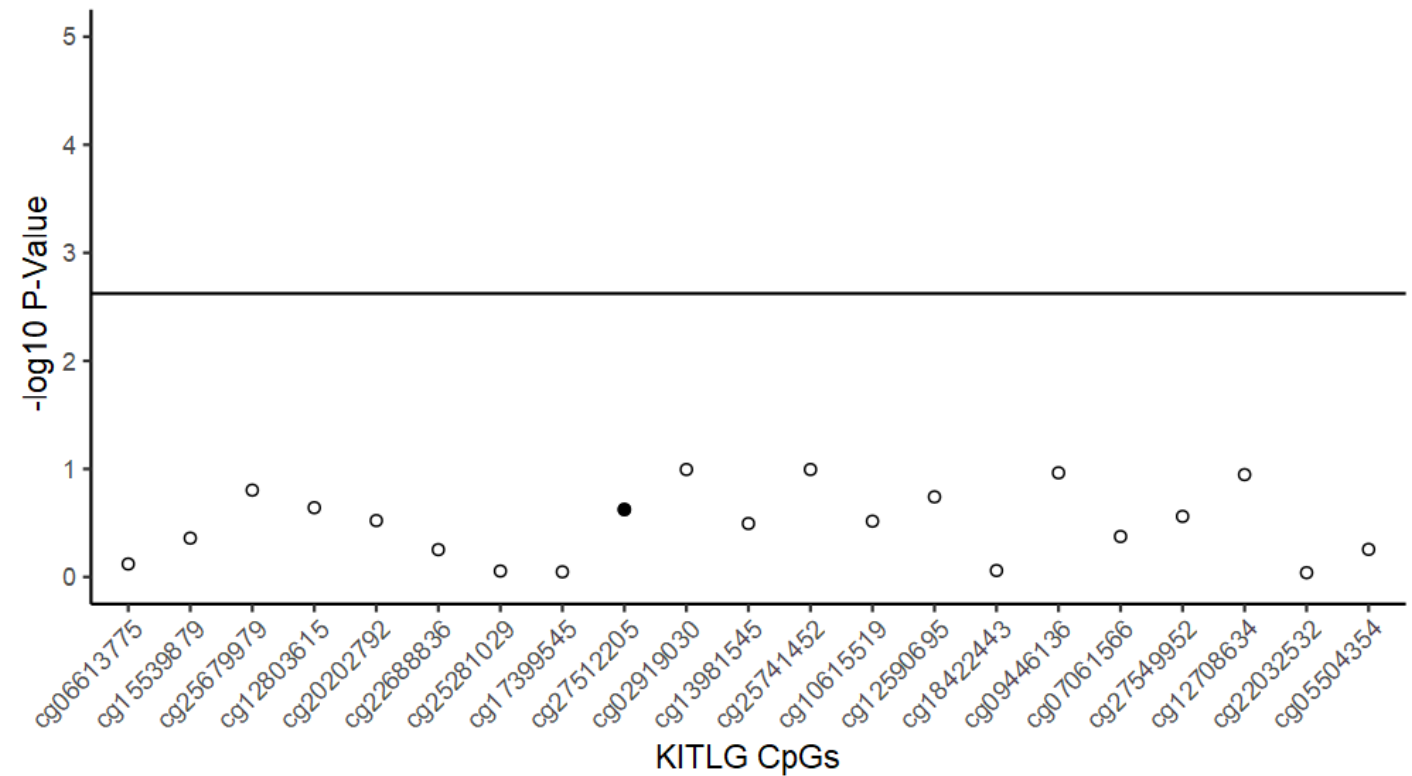
Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans

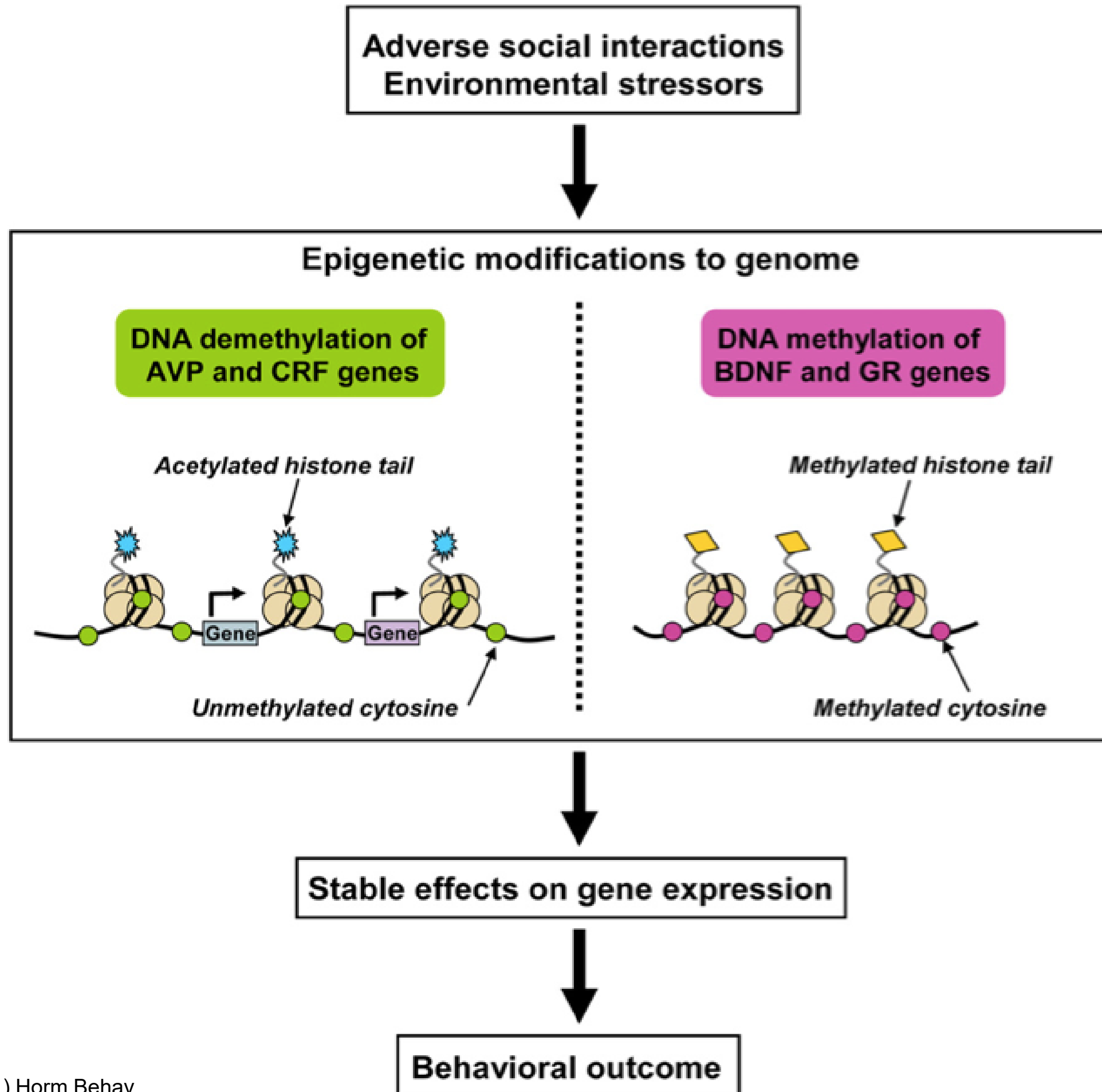


Replikation?



KITLG CpGs in association with Cortisol AUCi





Take Home Message 3: Epigenetische Prozesse stellen einen Mechanismus dar, der erklärt, wie frühe Umwelterfahrungen dauerhaft *biologisch festgeschrieben* werden können.

Zusammenfassung:

- Kindesmisshandlung und/oder Vernachlässigung ist (auch in Hochlohnländern) ein häufiges Phänomen und ist ein bedeutsamer Risikofaktor für psychische und körperliche Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter.
- Kindesmisshandlung und/oder Vernachlässigung ist assoziiert mit überdauernden Veränderungen der hormonellen Stressreaktivität. Sowohl Hyper- als auch Hyporeaktivität werden beobachtet, wobei davon auszugehen ist dass eine initiale Hyperaktivität gegenreguliert wird und sich langfristig ein niedrigere Cortisol(re)aktivität einstellt.
- Epigenetische Prozesse stellen einen Mechanismus dar, der erklärt, wie frühe Umwelterfahrungen dauerhaft *biologisch festgeschrieben* werden können.