

# **Welche Auswirkungen haben mütterlicher Stress und Trauma auf die fetale und frühkindliche Entwicklung ihres Kindes?**

**Prof. Dr. Claudia Buß**

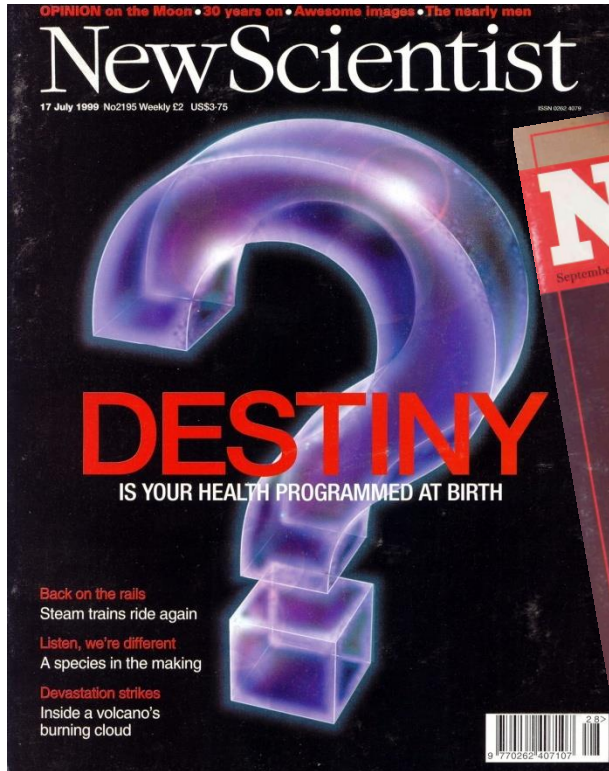
*Institut für Medizinische Psychologie, Charité Universitätsmedizin Berlin*

*Development, Health and Disease Research Program, University of California Irvine, USA*

Kooperationstagung "Gemeinsam stark für Familien - Frühe Hilfen, Gesundheit und präventiver Kinderschutz"

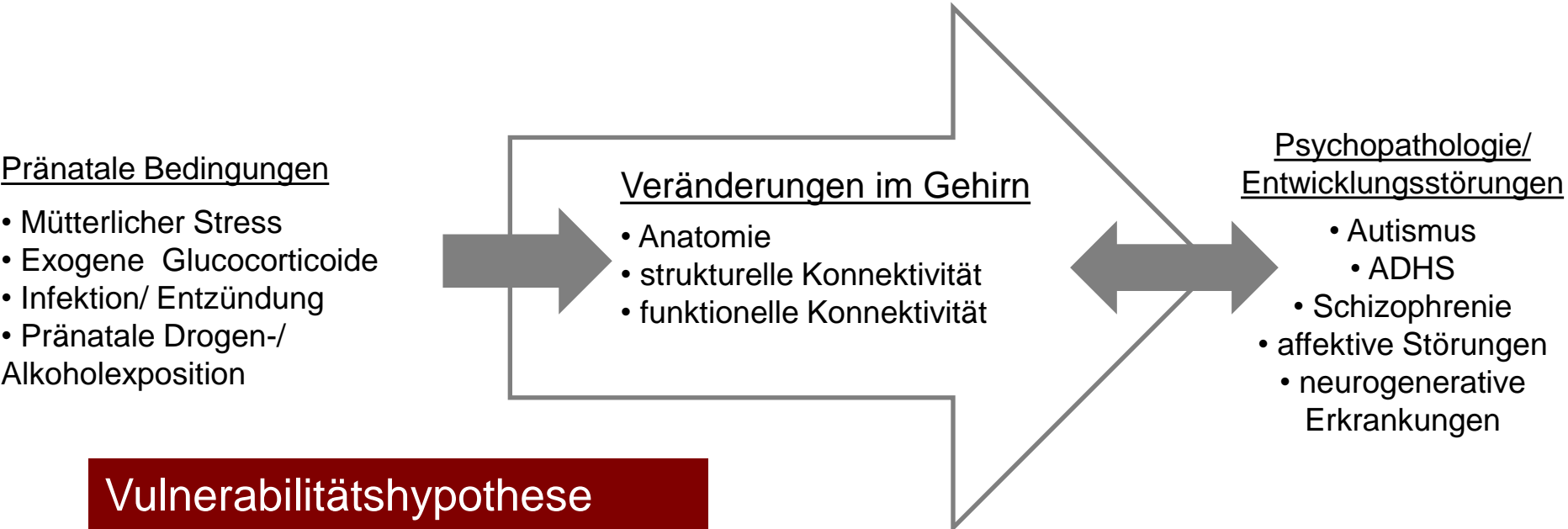
25.11. 2016, Berlin

# (Fetal) Developmental Programming of Health and Disease



# (Fetal) Developmental Programming of Health and Disease

## Konzeptueller Rahmen



### Vulnerabilitätshypothese

Buss et al., Science Signaling 2012

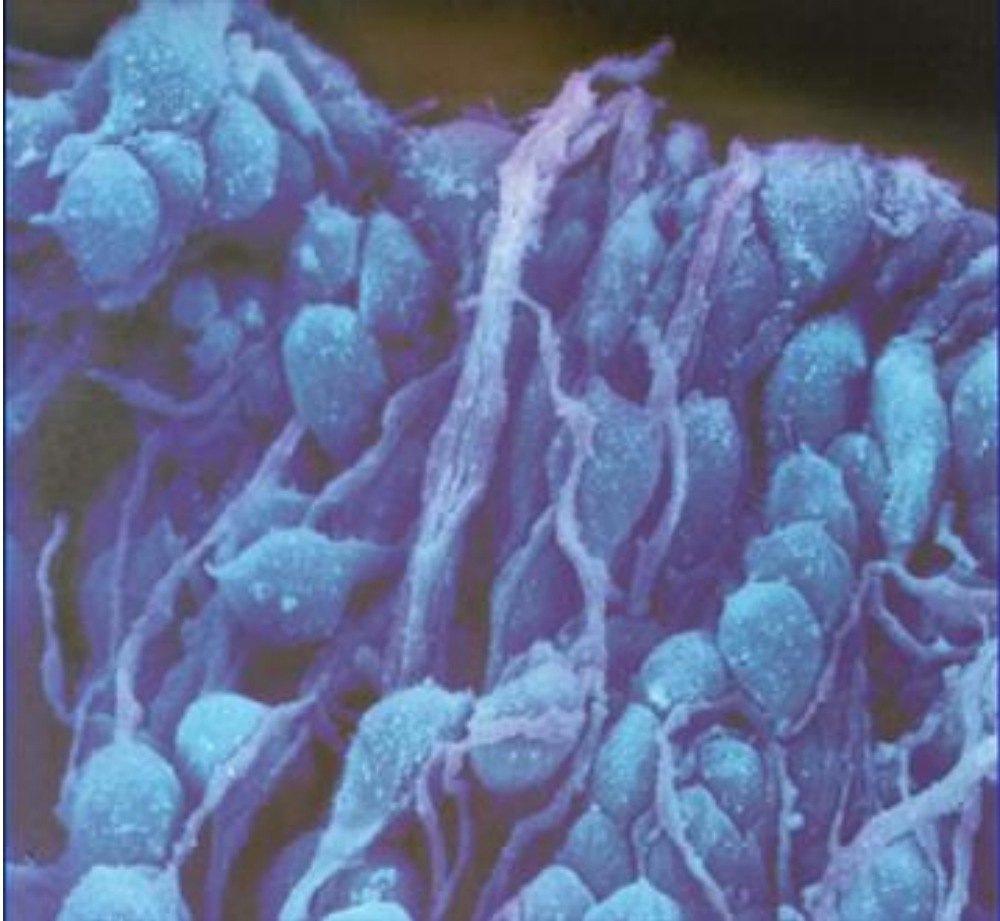
$$\text{Vulnerabilität} = f[\text{Gene} \times \text{frühe Umwelt}]$$

“Brain development is guided by genes but sculpted by the environment.” (Lenroot et al. 2008)

# (Fetal) Developmental Programming of Health and Disease

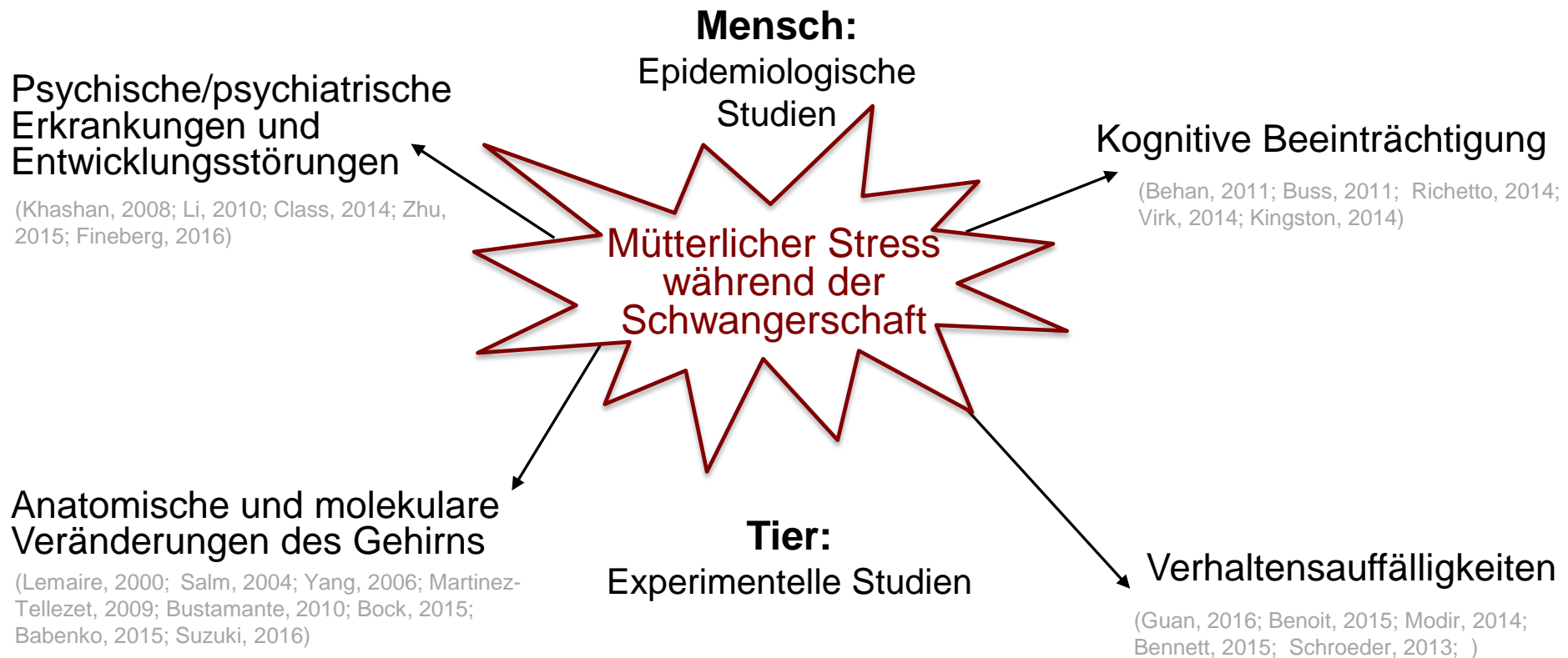
- “Programmierung” beschreibt den Prozess, durch den die frühe Umwelt mit genetischen und anderen Faktoren interagiert und eine individuelle Konstitution schafft.
- Grundannahme: biologische Systeme, die sich gerade entwicklungsbedingt rapide verändern, sind besonders vulnerabel für organisierende und disorganisierende Einflüsse.

# Rapide entwicklungsbedingte Veränderungen des Gehirns



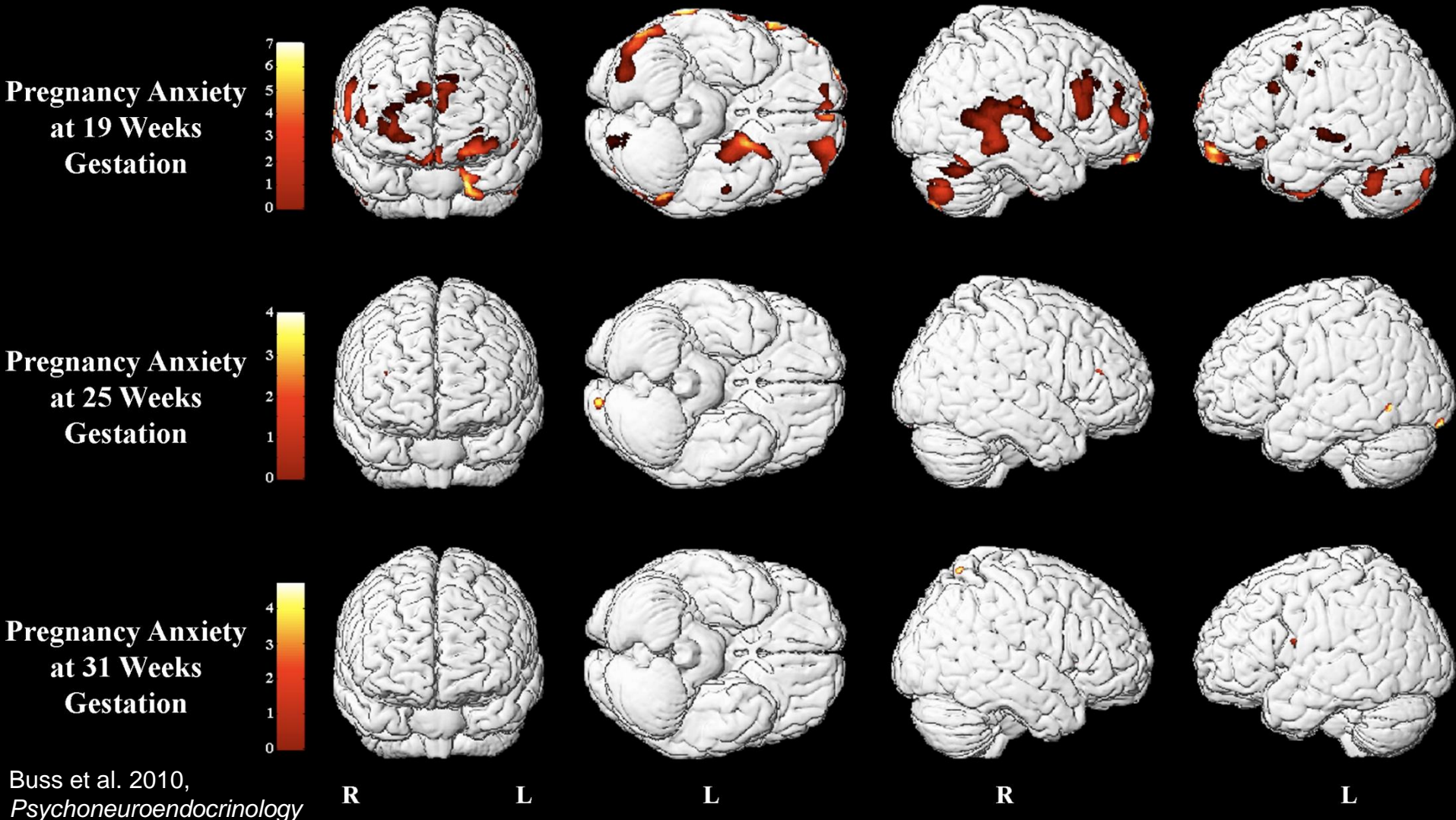
- 3 mm langes Neuralrohr –  
gesamtes Gehirn mit 100  
Milliarden Neuronen und 100  
Billionen Verbindungen
- 250000 Neuronen/ Minute:  
über die gesamte  
Schwangerschaft
- Differenzierung
- Migration
- Synaptogenese
- Myelinisierung
- Neuronales Pruning

# I. Mütterlicher Stress während der Schwangerschaft





# I. Mütterlicher Stress während der Schwangerschaft



# I. Mütterlicher Stress während der Schwangerschaft

## **Veränderungen der Gehirnanatomie und -konnektivität der Nachkommen in Zusammenhang mit mütterlichem Stress/Depression/Ängstlichkeit während der Schwangerschaft**

- Geringeres Wachstum des Hippocampus in den ersten 6 Lebensmonaten<sup>1</sup>
- Veränderte Amygdala-Konnektivität bei der Geburt<sup>2</sup> und im Alter von 6 Monaten<sup>3</sup>
- Reduzierte regionsspezifische kortikale Dicke bei 6-9-jährigen Kindern<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Qiu, 2013; <sup>2</sup>Scheinost, 2016; <sup>3</sup>Qiu, 2015; <sup>4</sup>Sandman, 2015



## Woher weiß der Fötus, dass die Mutter gestresst ist?

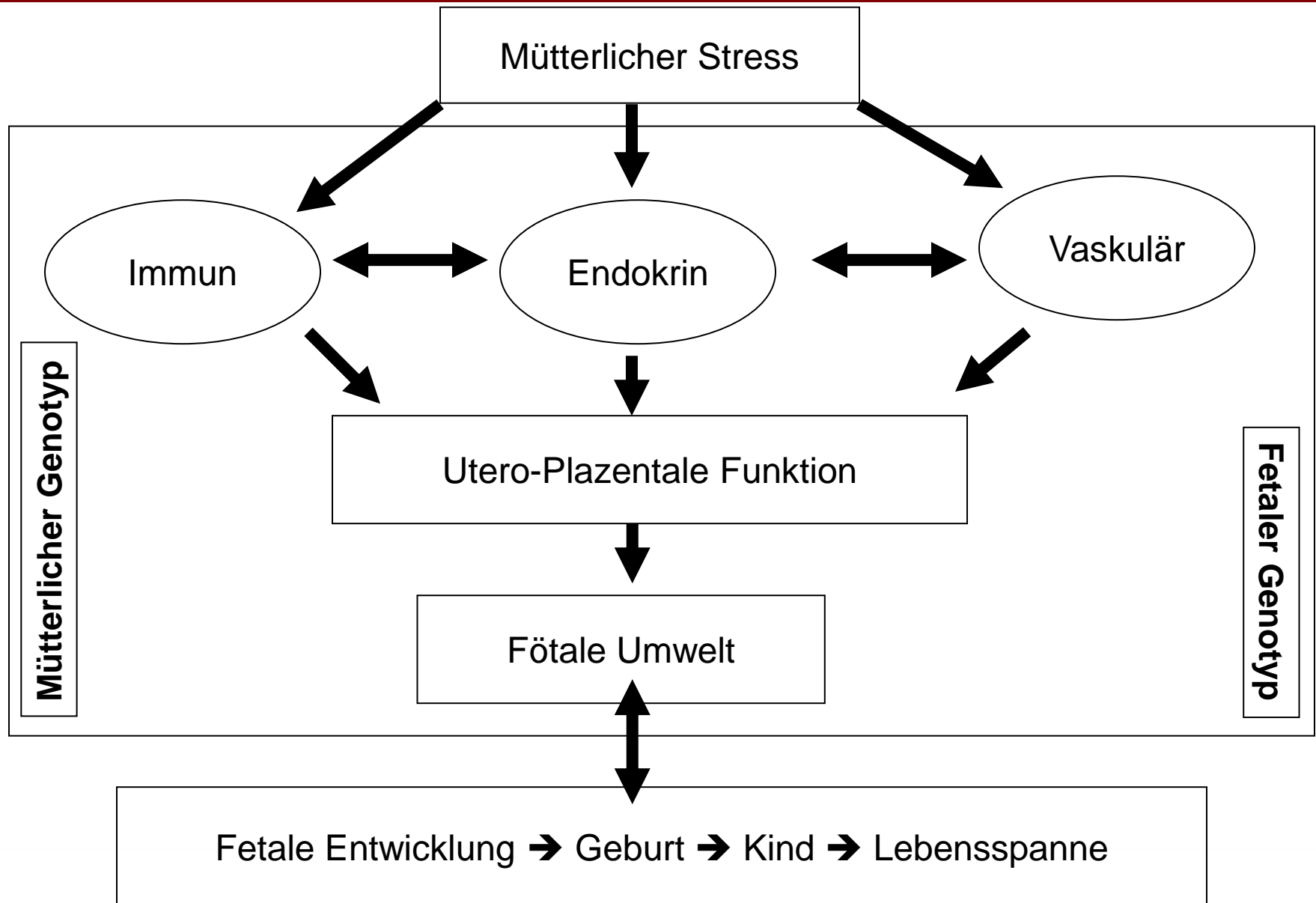
- Das fötale Gehirn ist das letzte Organ, das sich entwickelt, sowohl strukturell als auch funktionell.
- Es gibt keine direkten (neuronalen) Verbindungen zwischen Mutter und Fötus.

# I. Mütterlicher Stress während der Schwangerschaft

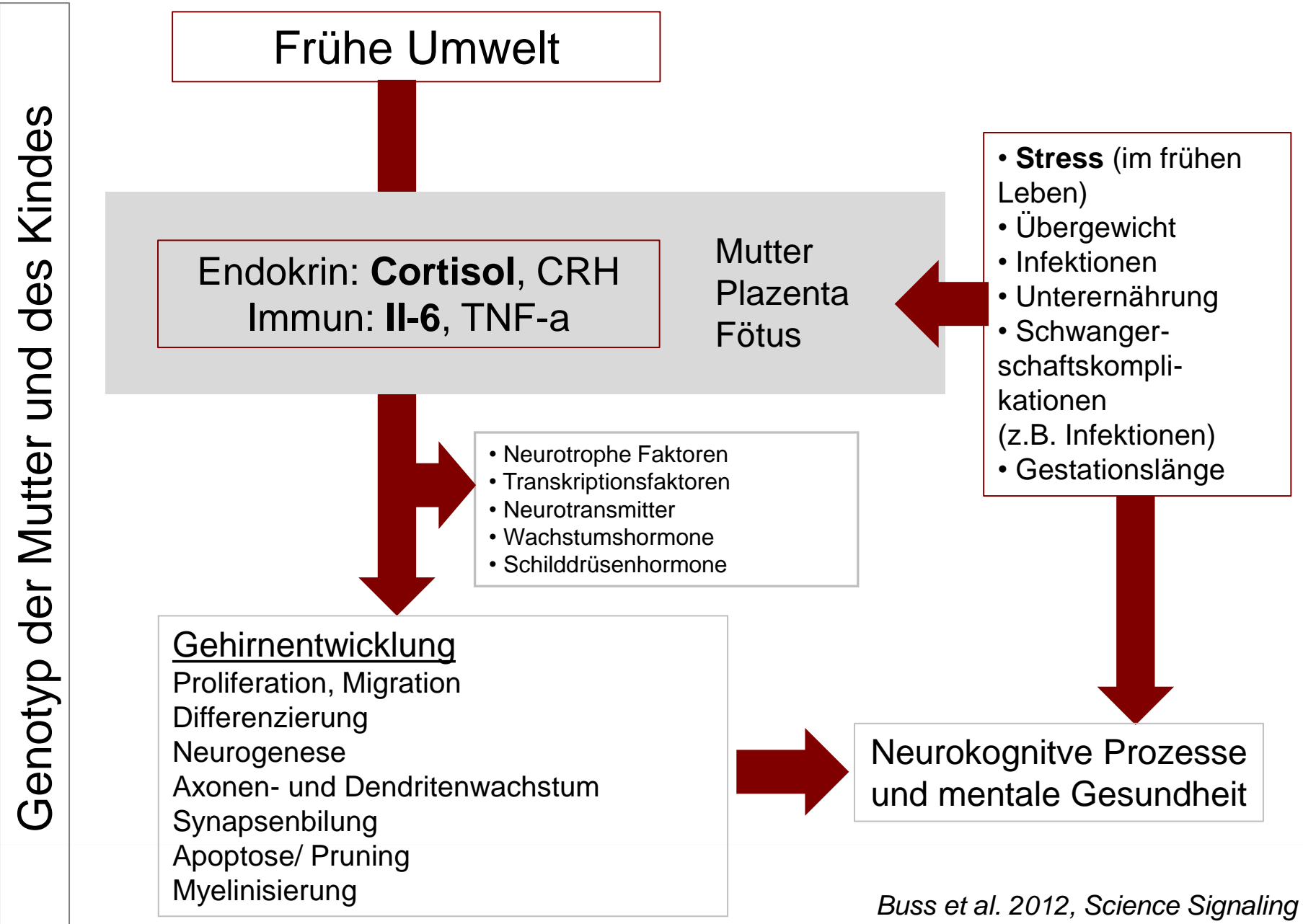
## . . . Die Plazenta – das zweite “Gehirn”

- Der Fötus entwickelt vorübergehend ein Organ – die Plazenta.
- Die Plazenta ist das erste fötale Organ, das sich entwickelt.
- Bezieht verschiedenen Systeme und Funktionen mit ein, u.a. dieselben Systeme, welche die Antwort auf Stress bei einem entwickelten Individuum vermitteln
  - Endokrine Prozesse
  - Immunologische Prozesse
  - Vaskuläre Prozesse

# I. Mütterlicher Stress während der Schwangerschaft



# Stress-Signale als „Programmierungshinweise“



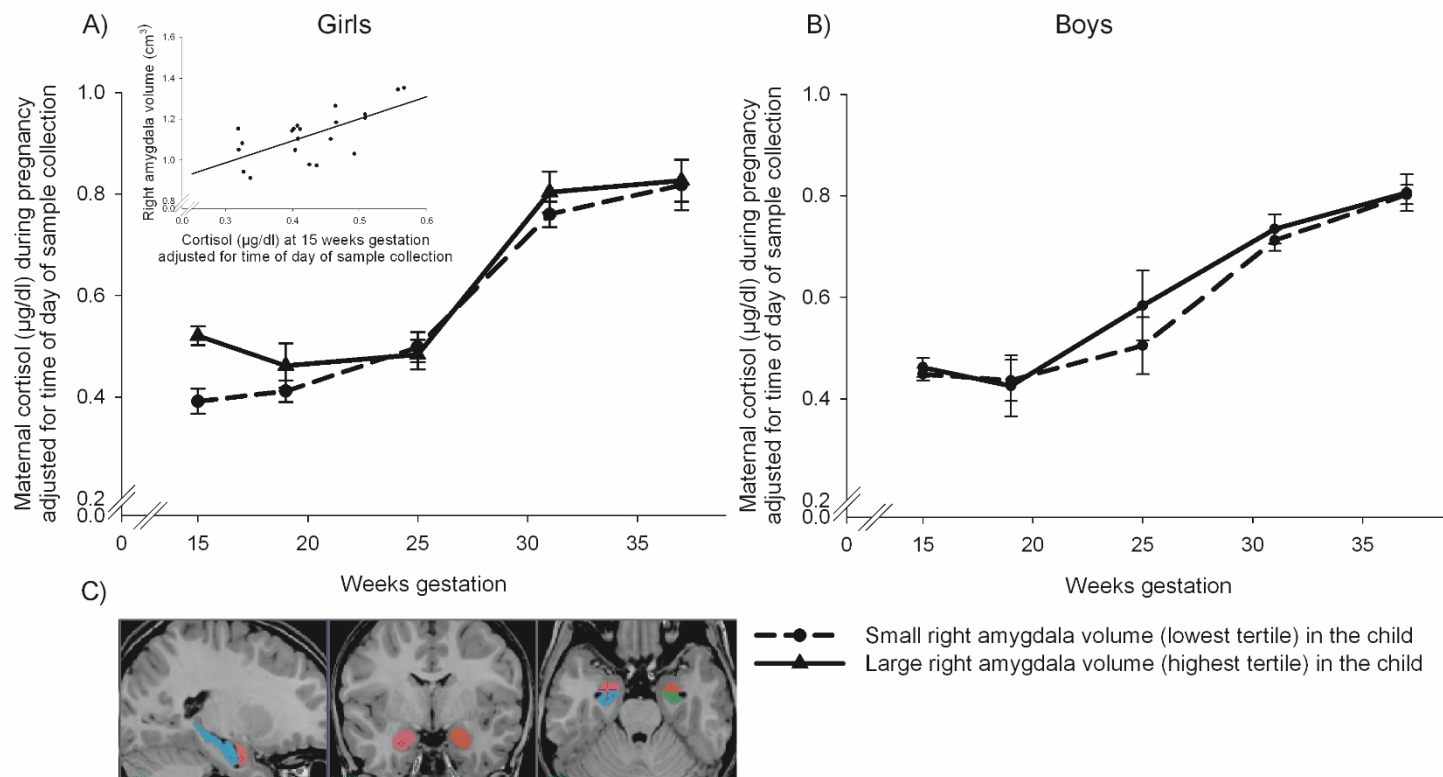
# Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems

Claudia Buss<sup>a,1</sup>, Elysia Poggi Davis<sup>a,b</sup>, Babak Shahbaba<sup>c</sup>, Jens C. Pruessner<sup>d</sup>, Kevin Head<sup>b</sup>, and Curt A. Sandman<sup>b</sup>

Departments of <sup>a</sup>Pediatrics, <sup>b</sup>Psychiatry and Human Behavior, and <sup>c</sup>Statistics, University of California, Irvine, CA 92697; and <sup>d</sup>Centre for Studies in Aging, Departments of Psychology, Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal QC, Canada H4H 1R3

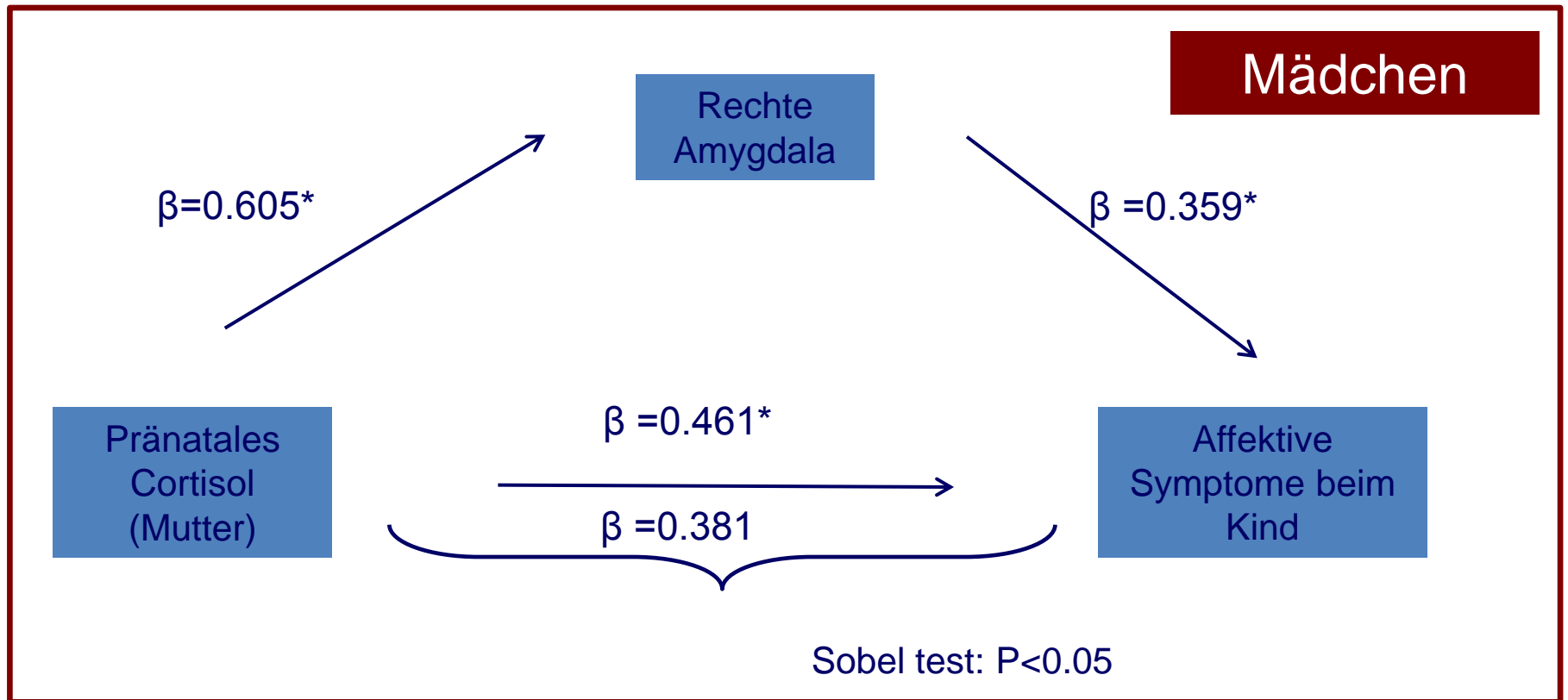
Edited by Bruce S. McEwen, The Rockefeller University, New York, NY, and approved March 19, 2012 (received for review January 24, 2012)

Figure 1





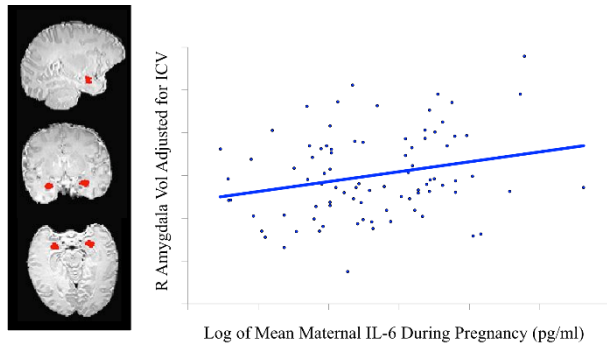
Der Zusammenhang zwischen hohen pränatalen Cortisolkonzentrationen und affektiven Symptomen wird durch die Größe der Amygdala mediiert.



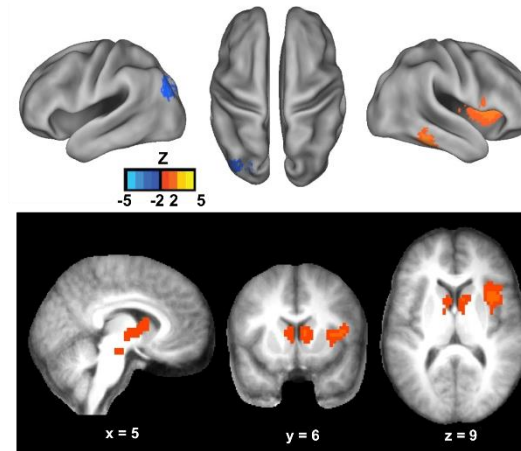
Buss et al. 2012, *PNAS*

# Mütterliche Inflammation während der Schwangerschaft und neonatale Amygdala-Integrität

## Mütterliche IL-6 Konzentrationen und neonatales Amygdalavolumen

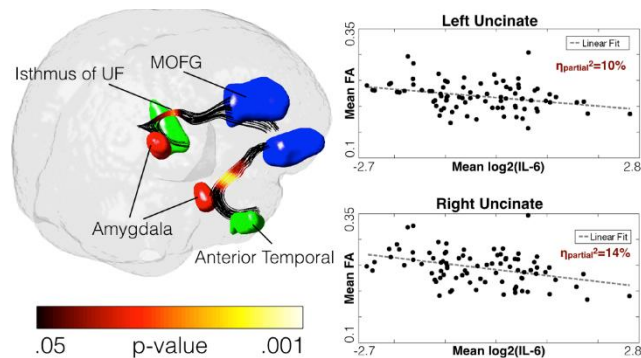


## Mütterliche IL-6 Konzentrationen und neonatale funktionelle Amygdalakannektivität



Note: Right amygdala findings shown. Monte carlo simulation for multiple comparisons correction.

## Mütterliche IL-6 Konzentrationen und neonatale strukturelle Amygdalakannektivität



- ➔ Über verschiedene Modalitäten hinweg, Hinweis auf veränderte Amygdala-Integrität in Zusammenhang mit mütterlicher Inflammation während der Schwangerschaft
- ➔ Schaltkreis relevant für Psychopathologie über die Lebensspanne

Buss et al. in prep.

# I. Mütterlicher Stress während der Schwangerschaft

- Hoher Stress während der Schwangerschaft kann die fetale Gehirnentwicklung beeinflussen mit potentiellen Konsequenzen für affektive und kognitive Prozesse.
- Der Fetus kann über stress-sensitive physiologische Veränderungen Signale mütterlichen Stressses empfangen.
- Stress assoziierte Veränderungen der mütterlich-plazentalen-fetalen Stressphysiologie können Entwicklungstrajektorien des fetalen Gehirns verändern.

## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

### Kindheitstrauma: Physiologische und psychologische Folgen

#### Veränderte HHNA-Reaktivität

(Bremner, 2003; Heim, 2000, 2008; Carpenter, 2011; Tyrka, 2009)

#### Psychische/psychiatrische Erkrankungen

(Anda 2006; MacMillan, 2001; Schilling, 2007; Widom, 1999)

Kindheitstrauma

#### Inflammation

(Danese, 2007, 2008; Dube 2009; Rooks, 2012; Slopen, 2013)

#### Übergewicht/Adipositas

(Alvarez, 2007; Rhode, 2008; Springer 2007; Thomas 2008)

# II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

## Intergenerationale Transmission von mütterlichem Kindheitstrauma

Verhaltensstörungen,  
internalisierende/externalisierende  
Probleme

(Miranda et al., 2011; Rijlaarsdam et al. 2014;  
Thompson et al., 2007)



Autismusspektrumsstörungen

(Roberts et al., 2013)

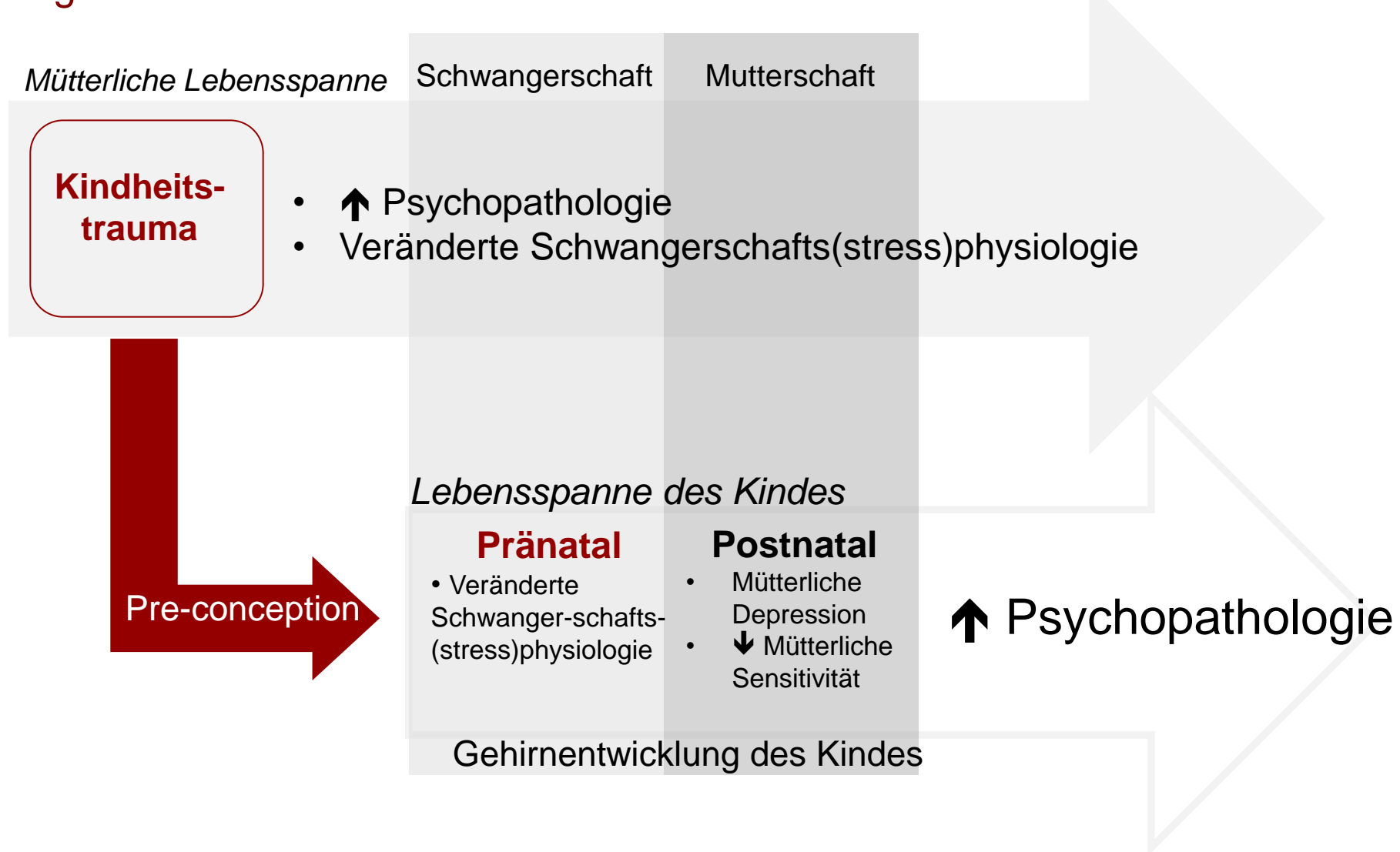
Perinatale Komplikationen,  
Übergewicht/Adipositas

(Roberts et al. 2014; Smith et al. 2016)



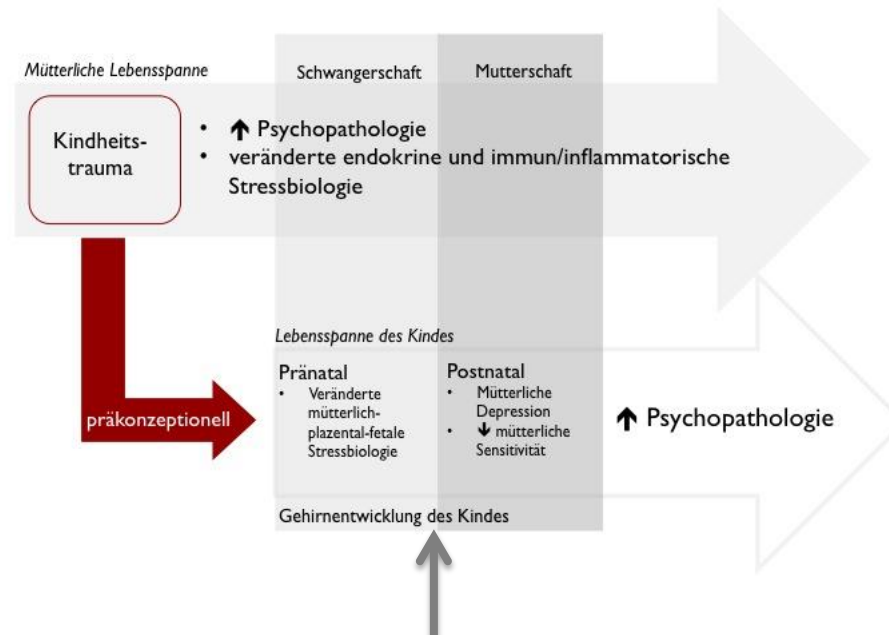
## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

### Intergenerationale Transmission von mütterlichem Kindheitstrauma



## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

### Intergenerationale Transmission von mütterlichem Kindheitstrauma (KT)

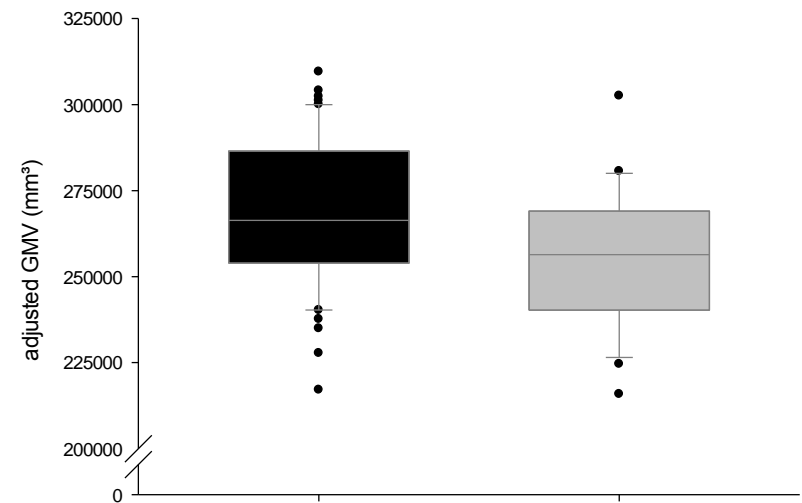
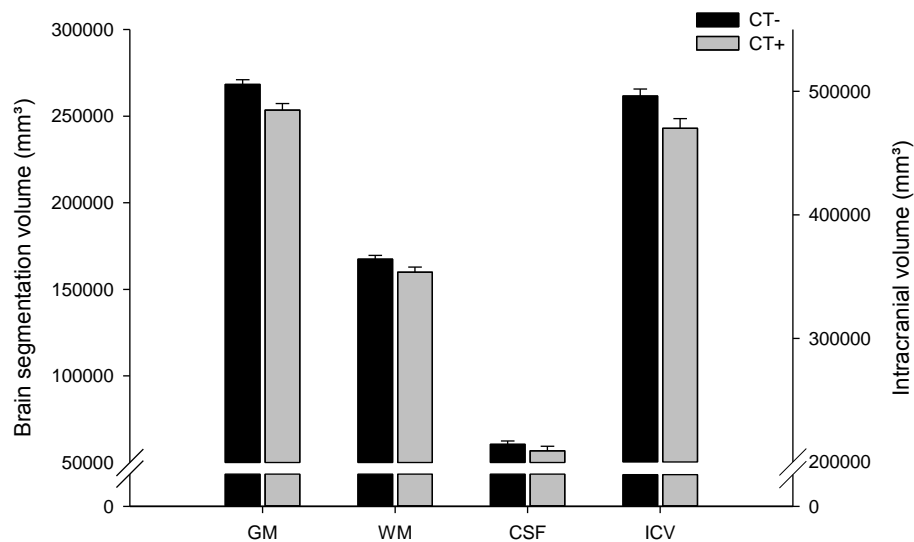


**KT-assoziierte anatomische Veränderungen bei der Geburt?**  
→ Hinweis auf intrauterine Transmission

- 1) Gibt es bereits bei der Geburt Veränderungen der Gehirnanatomie bei Kindern von Müttern, die Kindheitstrauma erfahren haben (keine postnatalen Einflüsse)?
- 2) Erklären diese neuroanatomischen Veränderungen Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern, deren Mütter Kindheitstrauma erfahren haben?

## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

### Mütterliches Kindheitstrauma und Gehirnanatomie ihres Neugeborenen



GMV:  $F_{1,72} = 9.32, p = .003^*$   
WMV:  $F_{1,72} = 4.23, p = .043$   
CSF:  $F_{1,72} = 1.27, p = .264$   
ICV:  $F_{1,72} = 7.05, p = .010^*$

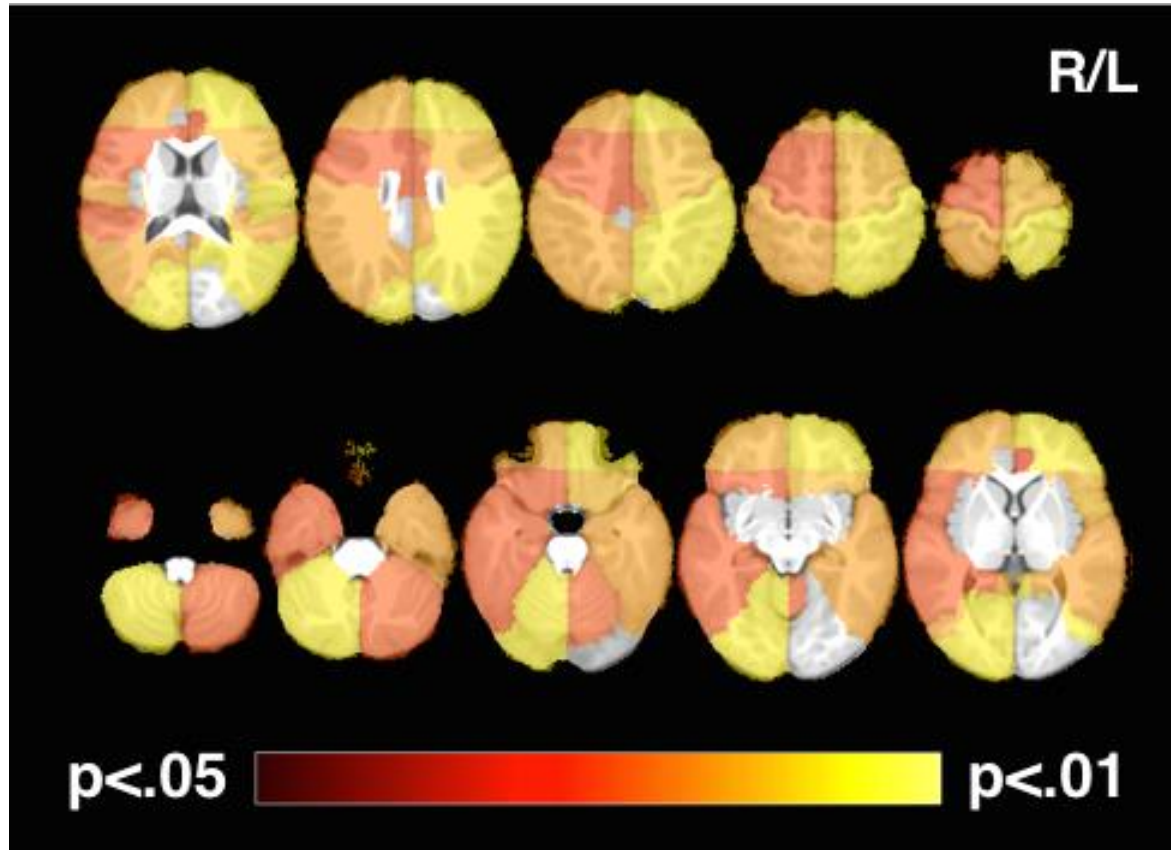
\*Bonferroni corrected  $\alpha=0.0125$

*Kovariaten: Gestationslänge, Alter beim MRT-Scan, mütterlicher sozioökonomischer Status, Schwangerschaftskomplikationen, mütterliche Depression während der Schwangerschaft, Geschlecht des Kindes*

*Moog et al. under review*

## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

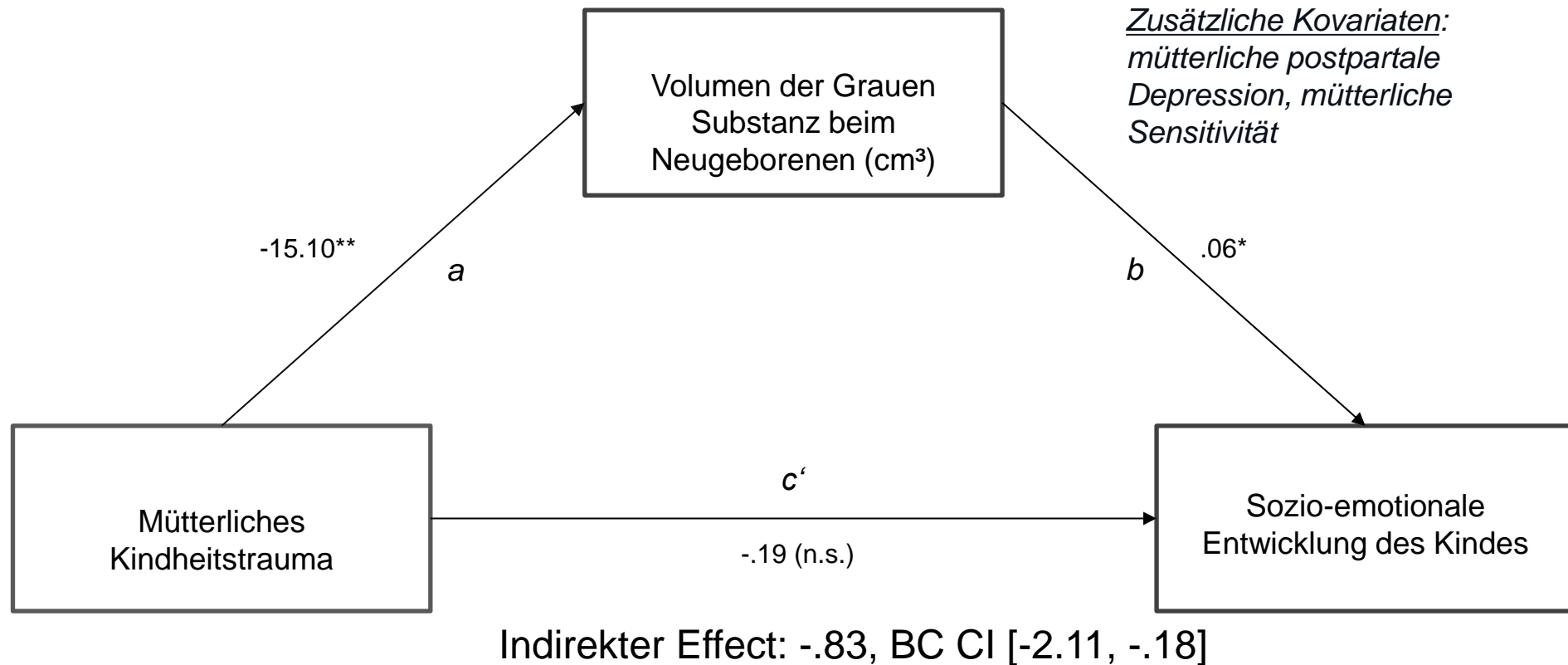
### Mütterliches Kindheitstrauma und Gehirnanatomie ihres Neugeborenen



→ Globale, nicht regional-spezifische, Effekte mütterlichen Kindheitstraumas

*Moog et al. under review*

## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)



→ Die mit mütterlichem Kindheitstrauma assoziierte Reduktion der grauen Substanz beim Neugeborenen mediiert den Zusammenhang zwischen mütterlichem Kindheitstrauma und sozio-emotionaler Entwicklung mit 6 Monaten.

*Moog et al. under review*



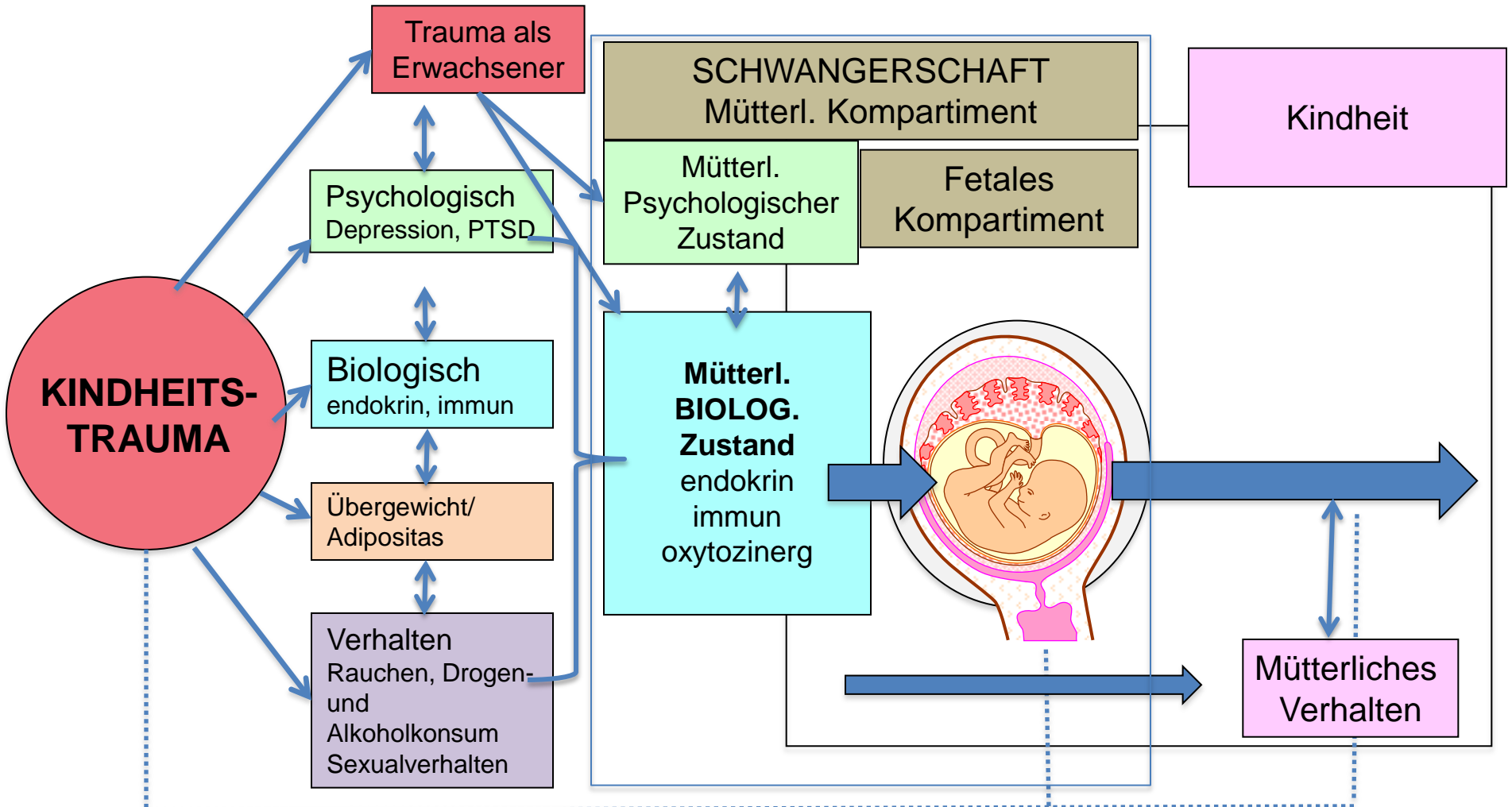
## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

### Zusammenfassung

- Traumatische Erfahrungen in der Kindheit der Mutter sind mit einer Reduktion des Gesamtgehirnvolumens bei ihren neugeborenen Kindern assoziiert.
- Der größte Teil des Effekts ist bedingt durch eine globale Verringerung der kortikalen grauen Substanz.
- Das Volumen der grauen Substanz mediiert einen negativen Effekt von mütterlichem Kindheitstrauma auf die sozio-emotionale Entwicklung des Kindes.
- ➔ Die intergenerationale Transmission der mütterlichen Kindheitstrauma-Effekte beginnt bereits während der intrauterinen Entwicklungsphase des Kindes.
- ➔ Welche Signale könnte der Fetus erhalten, die mütterliche Erfahrungen in der Kindheit reflektieren?

# II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

## Intergenerationale Transmission von mütterlichem Kindheitstrauma



*Epigenetische Transmission über die Keimbahn(?)*

*Buss et al. under review*

## II. Mütterliches Trauma in ihrer Kindheit (präkonzeptioneller Stress)

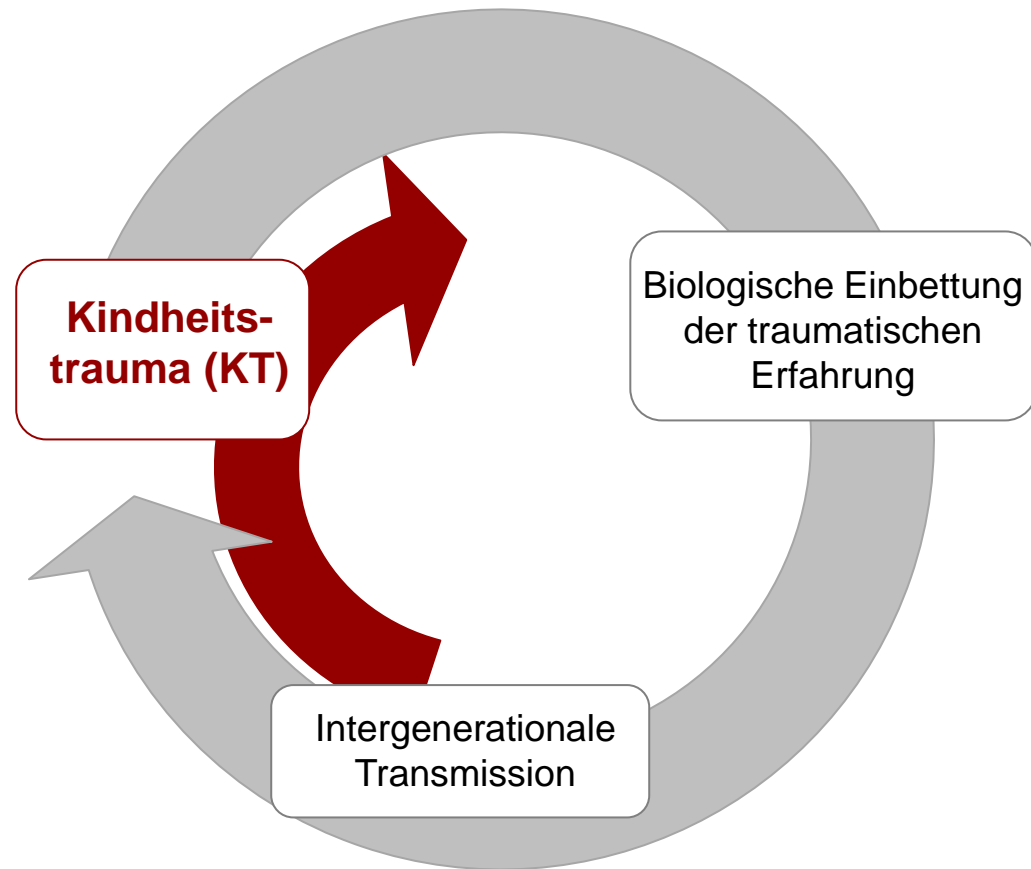
### Mütterliches Kindheitstrauma und Stressbiologie während der Schwangerschaft

### Mütterliches Kindheitstrauma ist assoziiert mit veränderter Stressbiologie während der Schwangerschaft

- **↑ Cortisol Aufwachreaktion**  
(Bublitz et al. 2012, 2013, 2014)
- **↑ Haarcortisolkonzentrationen**  
(Schreier et al. 2015)
- **↑ Plazentale Corticotrophin-releasing Hormon (CRH) Konzentrationen**  
(Moog et al. 2015)

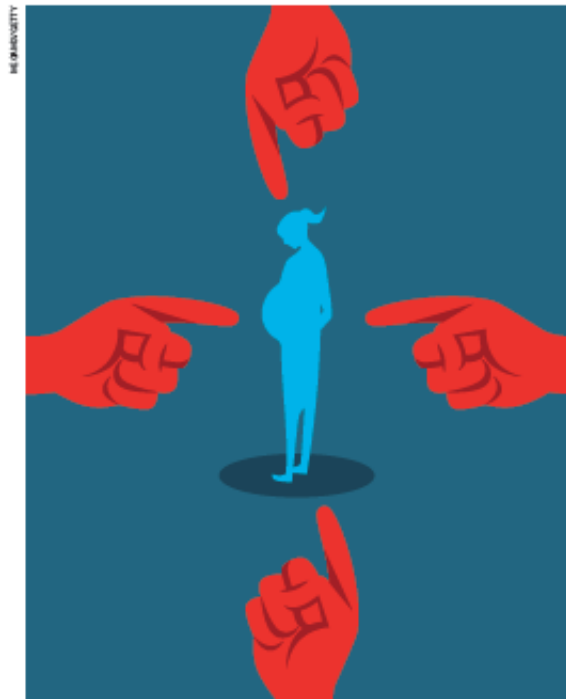
### Schlussfolgerung

- Veränderungen in der Gehirnanatomie bei Neugeborenen in Assoziation mit mütterlichem Kindheitstrauma und deren Implikation für die sozio-emotionale Entwicklung weisen auf intrauterine Transmissions-Pfade hin.
- KT-assoziierte Veränderung der mütterlich-plazentalen-fetalen Stressbiologie ist ein plausibler Pfad der intergenerationalen Transmission.



➔ Ein besseres Verständnis des Zeitpunktes der Transmission und der zugrundeliegenden biologischen Prozesse erlaubt die Planung zeitsensitiver und Mechanismen-basierter Interventionen.

# Stigmatisierung der Mutter durch empirische Hinweise auf frühe Programmierung der Krankheitsvulnerabilität?



## Don't blame the mothers

Careless discussion of epigenetic research on how early life affects health across generations could harm women, warn Sarah S. Richardson and colleagues.

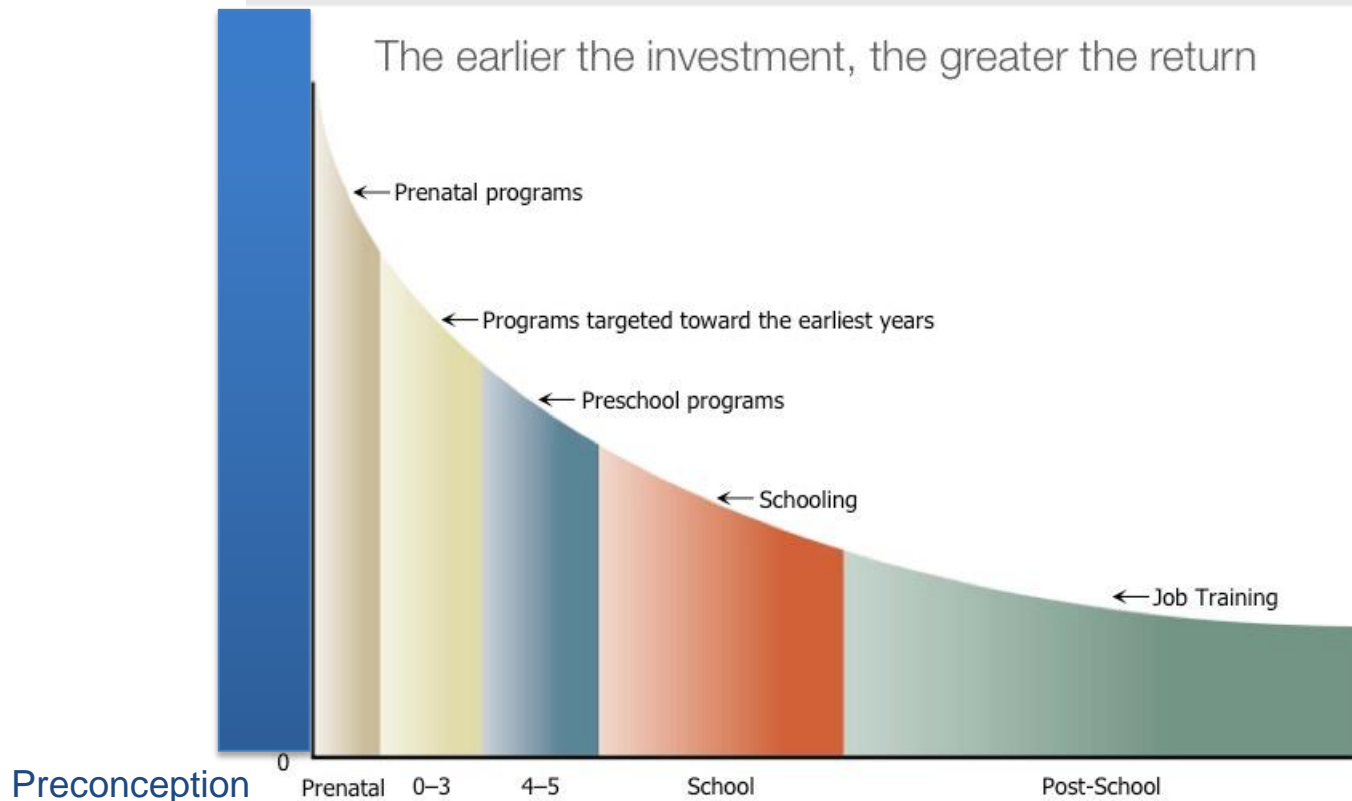
*S. Richardson, Nature, 2014*

# Implikationen – Frühe Hilfe

- Mütterlicher Stress (präkonzeptionell sowie während der Schwangerschaft) kann die fetale Entwicklung beeinträchtigen mit Implikationen für die psychische und (körperliche) Gesundheit im weiteren Leben.
- ➔ Identifikation vulnerabler Frauen, um frühestmöglich zu intervenieren und zu unterstützen.
- ➔ Identifikation vulnerabler Kinder, um die hohe Plastizität des Gehirns in der frühen Kindheit für die Effektivität von Interventionen auszunutzen.
- ➔ Entwicklung und Anwendung Mechanismen-basierter Interventionen.

# Kosten-Nutzen früher Interventionen

## EARLY CHILDHOOD DEVELOPMENT IS A SMART INVESTMENT



James Heckman, Nobelpreisträger Ökonomie, adaptiert



HUMAN CAPITAL AND  
ECONOMIC OPPORTUNITY  
GLOBAL WORKING GROUP



## University of California Irvine

Sonja Entringer  
Daniel Gillen  
Karen Lindsay  
Steven Potkin  
Jerod Rasmussen  
Babak Shahbaba  
James M. Swanson  
Pathik D. Wadhwa  
Feizal Waffarn

## Charité Universitätsmedizin Berlin

Christoph Bührer  
Sonja Entringer  
John Dylan Haynes  
Christine M. Heim  
Wolfgang Henrich  
Nora Moog  
Judith Overfeld  
Philipp Töpfer

## McGill University

Kieran O'Donnell  
Michael J. Meaney

## University of North Carolina

John H. Gilmore  
Martin Styner

## Oregon Health & Science University

Damien Fair  
Alice Graham

## MPI München

Elisabeth Binder  
Nadine Provencal

## University of Helsinki

Katri Räikkönen

## Funding

ERA-Net Neuron  
European Research Council  
National Institutes of Health (NIH)