

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen
nach lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Wesselmann
aus Bergisch Gladbach

Datum der Promotion: 10.03.2017

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen – Überblick und Pathogenese.....	6
1.2 Prävalenz und Auswirkungen früher Stresserfahrungen.....	7
1.2.1 Psychische Folgen früher Stresserfahrungen.....	8
1.2.2 Somatische Folgen früher Stresserfahrungen.....	9
1.3 Pathogenetische Mechanismen.....	10
1.3.1 Das Konzept „frühe Programmierung“.....	11
1.3.2 Neuroendokrine und autonome Aktivierung nach frühen Stresserfahrungen.....	12
1.3.3 Psychosoziale Risikofaktoren nach frühen Stresserfahrungen.....	14
1.4 Hypothesen.....	16
1.4.1 Kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen nach frühen Stresserfahrungen.....	17
1.4.2 Mediator-Hypothesen.....	18
1.4.3 Moderator-Hypothese.....	18
2 Methoden.....	19
2.1 Studienteilnehmerinnen.....	19
2.1.1 Rekrutierungsverfahren.....	19
2.2 Messungen.....	21
2.2.1 Klinische Untersuchung.....	22
2.2.2 Soziodemographische und psychosoziale Variablen.....	24
2.2.3 Messung der Cortisol-Aufwachreaktion.....	31
2.3 Allgemeine statistische Verfahrensweisen.....	35
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Stichprobenbeschreibung.....	39
3.1.1 Stichprobengröße.....	39

3.1.2 Soziodemographische Beschreibung	40
3.2 Frühe Stresserfahrungen als Prädiktoren kardiovaskulärer Gesundheit.....	42
3.2.1 Frühe Stresserfahrungen und kardiovaskuläre Morbidität	45
3.2.2 Frühe Stresserfahrungen und präklinische Marker kardiovaskulärer Gesundheit	46
3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Frauen mit frühen Stress-erfahrungen	47
3.3.1 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	47
3.3.2 Psychosoziale Risikofaktoren.....	49
3.3.3 Immunologische Risikofaktoren.....	51
3.4 Indirekte Effekte von kardiovaskulären Risikofaktoren auf den Zusammenhang zwischen frühem Stress und kardiovaskulärer Gesundheit.....	57
3.5 Interaktionseffekt von frühem Stress und psychosozialen Faktoren auf kardiovaskuläre Gesundheit.....	59
4 Diskussion	61
4.1 Prävalenz früher Stresserfahrungen	62
4.2 Hypothesenbezogene Ergebnisdiskussion	63
4.2.1 Auswirkung von frühem Stress auf kardiovaskuläre Ereignisse und präklinische Parameter.....	63
4.2.2 Mediatoren kardiovaskulärer Gesundheit nach frühem Stress	66
4.2.3 Interaktionseffekt von sozialer Unterstützung und frühem Stress.....	68
4.3 Limitationen.....	70
4.4 Klinisch-praktische Implikationen	72
4.5 Wissenschaftliche Implikationen	74
5 Literaturverzeichnis	76
Eidesstattliche Versicherung	84
Danksagungen	86
Lebenslauf.....	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Adverse Childhood Experiences (Study)
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AIX _{brach}	Brachialer Augmentationsindex
AUC _G	Area under the curve with respect to ground
AUC _i	Area under the curve with respect to increase
BEFRI	Berliner Frauen Risikoevaluation
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CAR	Cortisol-Aufwachreaktion
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
CRP	C-reaktives Protein
CS	Composite Score
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ENRICHD	Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease
ESSI	ENRICHD Social Support Instrument
GCR	Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
KVE	Kardiovaskuläre Ereignisse
LA-Vol	Linksatrialer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PHQ	Patient Health Questionnaire
PWV _{ao}	Aortale Pulswellengeschwindigkeit
syst. RR	Systolischer Blutdruck
TIA	Transient ischaemic attack
Tot Chol/HDL	Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin
WHtR	Waist-to-Hip-Ratio

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Neuroendokrine Auswirkungen früher Stresserfahrungen ⁴⁵	13
Abbildung 2. Zusammenhang zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Schäden unter Berücksichtigung mediierender bzw. moderierender Faktoren.....	17
Abbildung 3. Flowchart zur Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen	21
Abbildung 4. Deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ⁷⁰	28
Abbildung 5. Deutsche Version des PHQ-9 ⁷⁷	30
Abbildung 6. Die deutsche Version des ENRICHD Social Support Inventory (ESSI) ⁸¹ ..	31
Abbildung 7. Schematische Darstellung der CAR durch die AUC	34
Abbildung 8. Schematische Darstellung eines Mediationsmodells.....	36
Abbildung 9. Schematische Darstellung eines Moderationsmodells.....	37
Abbildung 10. Mediation des Zusammenhangs zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Ereignissen durch Depressivität ^(a)	58
Abbildung 11. Mediation des Zusammenhangs zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Ereignissen durch Leukozytenzahl	59
Abbildung 12. Moderationsmodell	59
Abbildung 13. Übersicht über zentrale Forschungsergebnisse.....	61

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Soziodemographie und Prävalenz früher Stresserfahrungen	41
Tabelle 2. Assoziation von Lebensalter mit unterschiedlichen Formen früher Stresserfahrungen: t-Tests	42
Tabelle 3. Bildungsstatus in Abhängigkeit von frühen Stresserfahrungen: χ^2 -Tests	42
Tabelle 4. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und kardiovaskulären Schäden: Partialkorrelationen (Pearson's r)	43
Tabelle 5. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und kardiovaskulären Schäden: Partialkorrelationen (Pearson's r)	44
Tabelle 6. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und kardiovaskulären Schäden: Partialkorrelationen (Pearson's r)	45
Tabelle 7. Assoziation früher Stresserfahrungen mit der Prävalenz kardio-vaskulärer Erkrankungen: (Hierarchische) logistische Regressionsanalyse	46
Tabelle 8. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)	48
Tabelle 9. Assoziation von frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)	48
Tabelle 10. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)	49
Tabelle 11. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und psychosozialen Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)	50
Tabelle 12. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und psychosozialen Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)	50
Tabelle 13. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und psychosozialen Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)	51

Tabelle 14. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und (neuro-) immunologischen Markern: Partialkorrelationen (Pearson's r)	52
Tabelle 15. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und (neuro-) immunologischen Markern: Partialkorrelationen (Pearson's r).....	52
Tabelle 16. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und (neuro-) immunologischen Markern: Partialkorrelationen (Pearson's r).....	53
Tabelle 17. CAR nach körperlicher Misshandlung, dargestellt durch die AUC _i (Hierarchische multiple Regression).....	54
Tabelle 18. Morgendlicher Cortisolanstieg (prozentual) ^(a) nach frühen Stresserfahrungen (Hierarchische multiple Regression).....	54
Tabelle 19. Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und Leukozytenzahlen (Hierarchische multiple Regression)	55
Tabelle 20. Assoziation von Rauchen, Tot Chol/HDL Quotient, Depressivität, sozialer Unterstützung und Leukozytenzahl mit kardiovaskulären Ereignissen: Partialkorrelationen (Pearson's r)	57
Tabelle 21. Auswirkung der Interaktion von sozialer Unterstützung mit multiplen frühen Stresserfahrungen auf die PWV ^(a) : Moderationsanalyse (lineares Modell)	60

ZUSAMMENFASSUNG

Kindesmisshandlung und –vernachlässigung in Deutschland ist ein nach wie vor tabuisiertes, aber für das Gesundheitssystem hochrelevantes Thema. Die langfristigen Auswirkungen von aversiven Erfahrungen in der Kindheit und Jugend umfassen sowohl psychische als auch somatische Erkrankungen und sind abhängig von Typ, Schweregrad und Zeitpunkt der Exposition. Studien, die die Gesundheitsfolgen von frühen Stresserfahrungen epidemiologisch untersucht haben, fanden unter anderem ein um vier bis neunfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter. Die Mechanismen, die dieser Assoziation zugrunde liegen, sind jedoch weitgehend unbekannt.

Ziel dieser Studie war es, die kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen nach frühen Stresserfahrungen darzustellen und den Beitrag von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, neuroendokrinen Aspekten und psychosozialen Variablen an diesem Zusammenhang zu ermitteln. Von besonderem Interesse war dabei die Berücksichtigung präklinischer Veränderungen durch die Verwendung prognostisch relevanter kardiovaskulärer Parameter.

Diese Studie war Teil der Berliner Frauen Risikoevaluation (BEFRI) Studie. Die Studienpopulation umfasste 1062 Berliner Frauen zwischen 25 und 74 Jahren.

Demographische, psychosoziale und anamnestische Daten wurden mit Fragebögen erhoben. Früher Stress wurde mittels des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) differenziert erfasst und eingeordnet, Depressivität wurde durch das Depressivitätsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) und soziale Unterstützung mit dem ENRICHED Social Support Instrument (ESSI) ermittelt. Speichel-Cortisol wurde zu vier festgelegten Zeitpunkten nach dem Erwachen gemessen. Eine oszillometrische Bestimmung der Gefäßsteifigkeit und eine echokardiographische Untersuchung wurden durchgeführt.

Das Alter der Stichprobe betrug im Mittel 50,26 Jahre (SD = ,438). 31,8% der Studienpopulation waren mindestens einmal lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen ausgesetzt gewesen, mehr als die Hälfte dieser Frauen waren mehrfach betroffen. Multiple frühe Stresserfahrungen waren signifikant mit kardiovaskulärer Morbidität assoziiert (OR = 3,60, 95% CI = 1,90-6,82) und auch nach Adjustierung für Alter, Bildung und klinische Risikofaktoren ein unabhängiger Prädiktor. Depressivität konnte als Mediator des Zusammenhangs zwischen frühem Stress und kardiovaskulärer Morbidität identifiziert werden (Beitrag am totalen Effekt: 18,6%). Eine systematische Verbindung

zwischen frühen Stresserfahrungen und präklinischen Markern kardiovaskulärer Schäden ließ sich nicht darstellen. In der Interaktion mit sozialer Unterstützung als potentiell protektiver Faktor jedoch hatten multiple frühe Stresserfahrungen einen signifikanten, wenn auch geringen Effekt auf arterielle Gefäßsteifigkeit ($B = -,007$, $SE = ,002$, $p = ,001$).

Die Ergebnisse dieser Arbeit heben die wichtige Rolle psychosozialer Faktoren für die Gesundheitsfolgen von frühen Stresserfahrungen hervor. Es ist außerdem auffallend, dass sich keine Assoziation zwischen präklinischen atherosklerotischen Veränderungen und frühem Stress darstellen ließ, obwohl der epidemiologische Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulärer Morbidität repliziert werden konnte. Die daraus folgenden klinischen und wissenschaftlichen Implikationen werden diskutiert.

ABSTRACT

Child maltreatment and neglect in Germany is a still controversially discussed and highly relevant subject for the German health care system. The long-term impact of adverse experiences in childhood and adolescence includes psychiatric as well as somatic disorders and depends on the type, severity and developmental timing of exposure. Epidemiological findings from previous studies suggest 4-9 fold increased risk for cardiovascular disease. However, the mechanisms underlying this association are still unknown.

The goal of this study was to assess cardiovascular health in women with early life stress and to evaluate the contribution of traditional cardiovascular risk factors, neuro-endocrine aspects and psychosocial variables to this association. Taking into account preclinical changes as indicated by cardiovascular parameters with high prognostic value was of special interest.

This study was part of the Berliner Frauen Risikoevaluation (BEFRI) study. The study population consists of 1062 women from Berlin aged between 24 and 75 years.

Demographic, psychosocial and amnestic data were collected by means of questionnaires. Early life stress was measured and classified using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), depressiveness was determined by the depression module of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and social support was evaluated using the ENRICH Social Support Instrument (ESSI). An oscillometric measurement of arterial stiffness and an echocardiographic examination was performed.

The mean age of the study sample was 50.26 years (SD = .438). 31.8% of the participating women had experienced early life stress, more than half of those were affected multiple times. Exposure to multiple adversity was associated with cardiovascular morbidity (OR = 3.60, 95% CI = 1.90-6.82) and predicted cardiovascular disease, also after adjusting for age, education and clinical risk factors. Depression partially mediated the association of early life adversity and cardiovascular disease (share of total effect: 18.6%). There was no systematic relationship between early life stress and preclinical markers of cardiovascular impairment. The interaction term of exposure to multiple adversities and social support had a significant, yet small effect on arterial stiffness (B = -.007, SE = .002, p = .001).

The results highlight the important role of psychosocial factors for the long-term health consequences of early life stress. Surprisingly, no relation between preclinical athero-

sclerotic changes and early adverse experiences could be observed. The epidemiologic association of early life stress and cardiovascular morbidity on the contrary was replicated by this study. Implications regarding clinical practice and future research are discussed.

1 EINLEITUNG

Kindesmisshandlung und -vernachlässigung ist im Deutschland des 21. Jahrhunderts ein weiterhin hochrelevantes Thema. 2014 veröffentlichten Michael Tsokos und Saskia Guddat aus ihrer rechtsmedizinischen Praxis die Streitschrift „Deutschland misshandelt seine Kinder“ und setzten sich damit für eine Enttabuisierung von Kindesmisshandlung und ein konsequentes Handeln zur Sicherung gewaltfreier Erziehung ein.¹ Die Bedeutung dieser Forderungen geht über die Bewahrung von Kindern vor den konkreten Stresserfahrungen in ihrer Kindheit hinaus. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass die frühen Einflüsse sich entscheidend auf die Gesundheit im Erwachsenenalter auswirken. Besonders betroffen sind Personen, die in ihrer Kindheit auf extreme Weise oder mehreren Formen von Stress (z.B. Misshandlung und Vernachlässigung) ausgesetzt waren. Im Sinne eines Dosis-Wirkungs-Prinzips wächst das Risiko gesundheitlicher Folgen abhängig von dem Ausmaß der Exposition.

Neben der besonderen Vulnerabilität für psychische Störungen nach frühen Stresserfahrungen ist auch die Prävalenz unterschiedlicher körperlicher Erkrankungen unter den Betroffenen erhöht, siehe z.B. Felitti et. al (1998).² Die Assoziation von frühem Stress und kardiovaskulären Erkrankungen ist ein epidemiologisch vielfach belegtes Beispiel der späten Auswirkung früher aversiver Erfahrungen. Dass psychosoziale Faktoren für die Krankheitsgruppe, die weltweit die meisten Todesfälle unter sowohl Männer als auch Frauen verursacht, grundsätzlich eine kritische Rolle spielen, konnte für den Myokardinfarkt eindrücklich im Zuge der INTERHEART Studie (N = 19.972) dargestellt werden. Demnach ist allein psychosozialen Faktoren, wie beispielsweise Depressivität, kritischen Lebensereignissen im Allgemeinen und beruflichem und privatem Stress, ein populationsattributables Risiko von 32,5% zuzuschreiben.³

Im Rahmen der vorliegenden Studie wird der Zusammenhang von frühen Stresserfahrungen und der kardiovaskulären Gesundheit erwachsener Frauen beleuchtet. Dabei werden neben klassischen Risikofaktoren auch psychosoziale Faktoren erhoben und in ein ganzheitliches Modell kardiovaskulärer Pathogenese eingeordnet. Darüber hinaus wird untersucht, welche Rolle neuroendokrine Veränderungen hinsichtlich der Assoziation von frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulärer Morbidität spielen.

Angesichts der hohen Prävalenz von frühen Stresserfahrungen und der gravierenden Auswirkungen auf die spätere Gesundheit, hat die Erforschung dieses Zusammenhangs

hohe Relevanz. Diese Arbeit soll das Bewusstsein für die lebenslangen Folgen früher Stresserfahrungen schärfen, das Wissen über die Mechanismen früher Programmierung erweitern und so zu der Entwicklung früher risikoadaptierter Interventionen beitragen.

1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen – Überblick und Pathogenese

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache – für Frauen ebenso wie für Männer.⁴ 2012 konnte das Bundesamt für Statistik 40,7% der Todesfälle in Deutschland auf Erkrankungen des Kreislaufsystems zurückführen. Von den insgesamt 349.217 Verstorbenen waren 57% weiblich und 43% männlich.⁵ Auch die ökonomische Dimension dieses Krankheitskomplexes ist beträchtlich: 2008 wurde in Deutschland der größte Anteil der nationalen Krankheitskosten für Prävention, Behandlung, Rehabilitation und Pflege von kardiovaskulären Erkrankungen aufgewendet.⁶ Die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen ist hoch komplex und bis heute trotz intensiver Forschung nicht vollständig geklärt. An dieser Stelle werden deswegen lediglich die pathogenetischen Prinzipien dargestellt, die für die Herleitung der Forschungshypothesen der vorliegenden Arbeit entscheidend sind.

Die Grundlage einer kardiovaskulären Erkrankung ist in den meisten Fällen Atherosklerose, eine systemische Erkrankung, die sich in vielen Fällen schon in der Kindheit entwickelt. Als klassische Risikofaktoren für Atherosklerose gelten Alter, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Rauchen. Eine chronische pro-inflammatorische Aktivierung des Immunsystems kann daneben ebenfalls zum kardiovaskulären Risiko beitragen.⁷ Des Weiteren nehmen außerdem psychosozialer Faktoren wie Depressivität und soziale Unterstützung Einfluss auf die Prävalenz und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen.⁸

Die Pathogenese von Atherosklerose zeichnet sich durch die vielfältigen Interaktionen zwischen der Gefäßwand und unterschiedlicher Serumkomponenten aus. Das Endothel begrenzt als einfache Zellschicht das Lumen aller Gefäße zur Gefäßwand. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen pro- und antithrombotischen Prozessen sowie der Regulation der Vasomotorik.⁹ Endotheliale Dysfunktion, die zum Beispiel durch chronische inflammatorische Aktivität gefördert wird,¹⁰ manifestiert sich unter anderem durch verminderte Vasodilatation und erleichtert die Einwanderung von Monozyten in die Gefäßwand, die dort akkumulierte Lipide phagozytieren und frühe atherosklerotische Plaques bilden. Die Rekrutierung weiterer

Immunzellen und die konsekutive Hypertrophie glatter Muskelzellen tragen zum Wachstum der Plaques und zur Erhöhung der Gefäßsteifigkeit bei. Schließlich kann die Ruptur einer vulnerablen Plaque beziehungsweise die Ablösung thrombotischen Materials von der entstandenen Läsion einen Gefäßverschluss verursachen, der sich klinisch beispielsweise als akutes Koronarsyndrom präsentiert.⁹ Da arterielle Gefäßsteifigkeit direkt mit einem erhöhten systolischen und erniedrigten diastolischen Blutdruck assoziiert ist, beeinflusst Atherosklerose neben dem stenotischen oder thrombembolischen Verschluss arterieller Gefäße langfristig außerdem die systolische und diastolische Herzleistung.¹¹

1.2 Prävalenz und Auswirkungen früher Stresserfahrungen

Angaben zur Häufigkeit von lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen müssen aufgrund der wahrscheinlich hohen Dunkelziffer Mindestwerte bleiben. In einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung stellten Häuser et al. 2011 bei 68,2% der Personen belastende und bei 15,5% der Personen extrem belastende frühe Stresserfahrungen fest. Dabei sind soziale Benachteiligung, Geschlecht und eine Geburt außerhalb Deutschlands signifikante Prädiktoren für aversive Erfahrungen im Kindesalter.¹²

Hinsichtlich früher Stresserfahrungen wird Misshandlung und Vernachlässigung unterschieden. Misshandlung meint dabei Handlungen, durch die das Kind körperlich oder emotional Schaden nimmt, und kann wiederum in körperliche und emotionale Misshandlung und sexuellen Missbrauch unterteilt werden. Als Vernachlässigung wird das Versäumnis bezeichnet, den körperlichen oder emotionalen Bedürfnissen des Kindes nachzukommen.¹² Häufig sind die Betroffenen Opfer multipler Formen von frühem Stress: Etwa die Hälfte aller Personen, die angeben, Kindesmisshandlung ausgesetzt worden zu sein, erlitten mehrere Formen der Misshandlung (z.B. körperliche und emotionale).¹³

Schwere Stresserfahrungen in der frühen Kindheit sind nicht nur eine akute Belastung, sondern können Individuen lebenslang begleiten. Im Folgenden ist ein Ausschnitt der bisher bekannten psychischen und physischen Folgen früher Stresserfahrungen aufgeführt. In diesem Zusammenhang offenbart sich auch die ökonomische Dimension von Kindesmisshandlung und –vernachlässigung. Fang et al. schätzten 2012 die verursachten Kosten durch Kindesmisshandlung in den USA für jedes geschädigte Kind auf ca. 210.000\$, darunter in erster Linie Kosten durch Produktivitätsminderung

(144.360\$), pädiatrische Behandlung (32.648\$) und medizinische Behandlung im Erwachsenenalter (10.530\$). Im Vergleich mit den Lebenszeitkosten von Übergewicht (5.580-30.770\$) und HIV (348.200\$) konnte gezeigt werden, dass die Prävention von Kindesmisshandlung und die Betreuung von Betroffenen nicht nur eine ethische Verantwortlichkeit, sondern auch eine ökonomische Notwendigkeit ist.¹⁴

1.2.1 Psychische Folgen früher Stresserfahrungen

Zahlreiche Studien belegen, dass lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen einen entscheidenden Einfluss auf die psychische Gesundheit im Erwachsenenalter haben können. Bereits 1988 konnten Mullen und seine Kolleginnen und Kollegen auf der Grundlage einer randomisierten Bevölkerungsstichprobe von 2000 Frauen den Zusammenhang von Kindesmissbrauch und späterer psychischer Gesundheit darstellen: Die Prävalenz psychiatrischer Störungen war unter Frauen, die in ihrer Kindheit sexuell missbraucht worden waren, mehr als drei Mal so hoch wie in der entsprechenden Kontrollgruppe (20,7% und 6,3%). Depression und Angststörungen wurden als vorherrschende Psychopathologien nach sexuellem Missbrauch identifiziert.¹⁵ Diese Befunde wurden daraufhin mehrfach repliziert^{16,17} und um mehrere Aspekte erweitert: Ca. 50% der Personen, die in ihrer Kindheit Opfer körperlicher Misshandlung oder Missbrauch waren, berichteten auch über Gewalterfahrungen im Erwachsenenalter und zeigen eine zusätzlich erhöhte Vulnerabilität gegenüber psychiatrischen Erkrankungen.¹⁸ Des Weiteren konnte etabliert werden, dass neben Kindesmisshandlung auch Vernachlässigung das Risiko für die Entwicklung einer Depression im Erwachsenenalter vervielfachte.^{17,19}

Im Rahmen der Adverse Childhood Experience Study (N = 9.508) wurde 1998 demonstriert, dass die Folgen früher Stresserfahrungen weit über die Entwicklung depressiver Symptomatik und Angststörungen hinausreichen. Frühe Stresserfahrungen erhöhten außerdem die Prävalenz von Alkoholismus, intravenöser Drogenabusus und risikoreichem Sexualverhalten² und vervielfachten das Risiko für einen Suizidversuch (OR 5,0 (95% CI: 4,2-5,9)).²⁰ Norman et al. (2012) identifizierten außerdem in einer Meta-Analyse von 128 Studien Störungen des Sozialverhaltens, posttraumatische Belastungsstörung und Bulimia nervosa als potentielle Folgen früher Stresserfahrungen.²¹ Einige Forschungsergebnisse lassen darauf schließen, dass unterschiedliche Formen von frühen Stresserfahrungen auch für unterschiedliche Psychopathologien im Erwachsenenalter prädisponieren.^{21,22} Durch die hohe Koinzidenz der verschiedenen

Arten von Kindesmisshandlung und Vernachlässigung ist die direkte Zuschreibung von psychiatrischen Störungen einer spezifischen Form aversiver Erfahrungen jedoch erschwert.

Die häufige Exposition gegenüber multipler Formen von frühem Stress beeinflusst außerdem entscheidend die potentiellen Gesundheitsfolgen früher Stresserfahrungen im Erwachsenenalter. So konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Ausprägung der psychopathologischen Folgen von frühem Stress im Sinne eines Dosis-Wirkungs-Prinzips abhängig von der Schwere früher Stresserfahrungen ist. Individuen, die in ihrer Kindheit multiplen Formen von Misshandlung oder Vernachlässigung ausgesetzt waren, leiden demnach mit höherer Wahrscheinlichkeit im Erwachsenenalter an den assoziierten gesundheitlichen Folgen.^{2,13,16,20}

1.2.2 Somatische Folgen früher Stresserfahrungen

Neben den psychopathologischen Konsequenzen lebensgeschichtlich früher Stresserfahrungen existieren zahlreiche Untersuchungen zu dem Einfluss aversiver Ereignisse in der Kindheit auf die körperliche Gesundheit im Erwachsenenalter. Wegman und Stetler beschrieben im Rahmen einer Meta-Analyse von 24 Studien (2009) eine starke Assoziation von Kindesmisshandlung und kardiovaskulären, neurologischen, muskuloskeletalen, respiratorischen und gastrointestinalen Störungen.²³ Diese Verknüpfung von frühen Stresserfahrungen und körperlichen Erkrankungen im Erwachsenenalter lässt sich teilweise durch das gesundheitsschädigende Verhalten aufklären, das Personen, die schwerem Stress ausgesetzt waren, mit erhöhter Wahrscheinlichkeit praktizieren. Nicht nur die bereits erwähnte Häufigkeit von risikoreichem Sexualverhalten und Substanzmissbrauch, sondern auch die Prävalenz von schwerem Übergewicht, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen und physischer Inaktivität unter Individuen mit frühen Stresserfahrungen ist signifikant erhöht.^{2,24,25}

Darüber hinaus konnte jedoch auch eine unabhängige Assoziation von früher Traumatisierung und kardiovaskulären Erkrankungen etabliert werden. In der Adverse Childhood Experiences (ACE) Study (N = 17.337) zeigten Dong et al. einen markanten Zusammenhang von frühen Stresserfahrungen und koronarer Herzkrankheit im Sinne eines Dosis-Wirkungs-Prinzips: Das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, war unter Personen mit schwer belastenden Erfahrungen in der Kindheit im Vergleich zur Normalbevölkerung bis zu 3,6mal erhöht. Auch nach Kontrolle für traditionelle und psychologische Risikofaktoren kardiovaskulärer Gesundheit, für die wiederum eine

signifikante Assoziation mit frühen Stresserfahrungen dargestellt wurde, blieb der Zusammenhang signifikant.²⁶ Dieser Zusammenhang bestätigte sich über die koronare Herzkrankheit hinaus sowohl für arteriellen Hypertonus²⁷ als auch wiederholt für kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen^{23-25,28,29}.

Einige Forschungsarbeiten weisen außerdem darauf hin, dass Frauen in ihrer Gesundheit schwerer von den Folgen früher Stresserfahrungen beeinflusst sein könnten als Männer: Anhand von Daten aus der U.S. National Comorbidity Survey (N = 5393) demonstrierten Batten et al. die besondere Bedeutung von frühen Stresserfahrung für die kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen. Frauen, die in ihrer Kindheit Misshandlung ausgesetzt waren, hatten im Vergleich zur weiblichen Kontrollgruppe ein fast neunfach erhöhtes Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu leiden, während dieses Risiko für betroffene Männer gegenüber ihrer Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht war. Eine Altersanalyse hob ferner das jüngere Alter von Frauen bei Erstmanifestation einer kardiovaskulären Erkrankung hervor.²⁹

Diese Befunde unterstreichen die Relevanz einer intensiven Beforschung der kardiovaskulären Gesundheit von Frauen mit lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen. Neben der Darstellung dieses epidemiologischen Zusammenhangs sind Untersuchungen der zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen entscheidend, um aktuelle Lücken im Verständnis der biopsychologischen Aspekte kardiovaskulärer Gesundheit zu schließen.

1.3 Pathogenetische Mechanismen

Obwohl der epidemiologische Einfluss früher Stresserfahrungen auf die spätere Gesundheit vielfach dargestellt werden konnte, ist das Verständnis der zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen nach wie vor unvollständig.

Im Folgenden wird zunächst das Konzept der frühen Programmierung eingeführt, das den theoretischen Hintergrund pathogenetischer Überlegungen bildet. Nachfolgend werden Aspekte des aktuellen Forschungsstandes zur neurobiologischen Einbettung lebensgeschichtlich früher Stresserfahrungen aufgezeigt, auf deren Grundlage die Hypothesen der vorliegenden Forschungsarbeit erarbeitet wurden.

1.3.1 Das Konzept „frühe Programmierung“

Es gibt vielfach Hinweise darauf, dass die biologische Einbettung früher Stresserfahrungen für das spätere Erkrankungsrisiko eine entscheidende Rolle spielt. Unter dem Begriff „früher Stress“ werden psychologische und physiologische Stressoren verstanden, durch die Individuen prä- und postnatal betroffen sein können. Dementsprechend gilt beispielweise das Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft als pränataler physiologischer Stressor, während die Trennung von den Eltern im frühen Kindesalter einen postnatalen psychologischen Stressor darstellt.

Dem Konzept der frühen Programmierung von Krankheit und Gesundheit liegt zugrunde, dass aufgrund der außerordentlichen Plastizität des noch unreifen Gehirns während der prä- und postnatalen Entwicklung die entscheidende Basis für spätere Gesundheit im frühen Lebensalter gelegt wird. Dieses Konzept fand seine ursprüngliche Anwendung im Bereich der Endokrinologie. Die Arbeitsgruppe um Dörner proklamierte bereits in den 70er Jahren am Beispiel des Gestationsdiabetes, dass die perinatale Umgebung eine kritische Rolle bei der Entwicklung neuroendokriner Systeme spielt.³⁰ Aktuelle Forschung zur frühen Programmierung metabolischer Störungen und ihrer Folgen werden in einer Übersichtsarbeit von Gluckman et al. (2008) zusammengefasst.³¹

Tier- und Humanstudien haben außerdem gezeigt, dass insbesondere neuronale Zentren emotionaler Regulierung hochsensibel auf chronische oder extreme Stresserfahrungen reagieren und zu einer erhöhten Stressreaktivität im Erwachsenenalter führen können. Eine Übersicht dieser Ergebnisse bietet die Arbeit von Lupien et al. (2009).³² Dabei fasst sie außerdem die Anzeichen darauf zusammen, dass der Effekt frühen Stresses zeitabhängig ist. In sensitiven Zeitfenstern, die wahrscheinlich den Ausreifungsphasen jener Zentren entsprechen, die kritisch an der Stressregulation beteiligt sind, weist das Gehirn eine erhöhte Plastizität auf. Die daraus folgende besondere Vulnerabilität gegenüber lebensgeschichtlich früher aversiver Umwelt-einflüsse könnte entscheidend zur biologischen Einbettung früher Stresserfahrungen beitragen.³²

Die Auswirkungen früher Programmierung durch Stresserfahrungen formen wahrscheinlich sowohl spätere Verhaltensweisen und die Entwicklung psychiatrischer Störungen als auch die allgemeine körperliche Kondition und die individuelle Prädisposition gegenüber zahlreicher Erkrankungen (siehe Abschnitt 1.1).

1.3.2 Neuroendokrine und autonome Aktivierung nach frühen Stresserfahrungen

Die konkreten neurobiologischen Mechanismen der Programmierung von Gesundheit durch lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen konnten bisher in ihren Einzelheiten noch nicht eindeutig nachvollzogen werden. Studien im Tiermodell haben kausal nachgewiesen, dass frühkindliche Stresserfahrungen kausal zu einer dysfunktionalen Entwicklung genau jener neuronaler Schaltkreise führen, welche kritisch an der zentralen Verarbeitung von Stress und Emotionsregulation beteiligt sind und die Anpassung peripherer Regulationssysteme an Belastungssituationen kontrollieren (als Überblick siehe Kaffman (2007), Lupien et al. (2009) und Meaney (2010)).³²⁻³⁴ Die aktuelle Forschungslage deutet darauf hin, dass diese präklinischen Ergebnisse auf Menschen übertragen werden können.

Wie in verschiedenen Humanstudien gezeigt wurde, können Stresserfahrungen in sensiblen Entwicklungsphasen beispielsweise zu einer Sensibilisierung der autonomen Stressreaktionen führen und sind mit einer Veränderung prognostisch bedeutsamer hämodynamischer Parameter im Erwachsenenalter assoziiert.³⁵ So wurden sowohl im Tier- als auch in Humanstudien signifikant erhöhte Endothelin-Konzentrationen im Plasma von Individuen mit frühen Stresserfahrungen gemessen. Diese werden mit einer gesteigerten adrenergen Aktivierung in Zusammenhang gebracht und führen im Gefäßsystem zu einem erhöhten peripheren Widerstand und einer gesteigerten Blutdruck-Reaktivität auf Stressimpulse.^{36,37}

Daneben wurde bei Personen, die über frühe Traumatisierung berichten, eine erhöhte inflammatorische Aktivität beschrieben. So wurde mehrfach eine signifikante Assoziation von frühen Stresserfahrungen mit erhöhten Konzentrationen pro-inflammatorischer Marker wie Interleukin 6, Fibrinogen, Leukozytenzahl und C-reaktives Protein (CRP) nachgewiesen.³⁸⁻⁴⁰ Es gibt Hinweise dafür, dass diese immunologischen Befunde nach frühem Stress auf epigenetischen Veränderungen des Glukokortikoid-Rezeptor-Gens basieren: So sind frühe traumatische Erfahrungen mit einer gesteigerten Methylierungsrate dieses Genabschnitts und einer relativen Glukokortikoid-Resistenz von Leukozyten assoziiert.^{41,42} Dies führt zu einer Disinhibierung der Induktion von *nuclear factor* (NF)- κ B und durch die vermehrte Expression von NF- κ B⁴³ folglich zu erhöhten Konzentrationen pro-inflammatorischer Marker,⁴⁴ die wiederum die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-rinden-Achse (HHNA) und sympathische Schaltzentren stimulieren (siehe Abbildung 1).

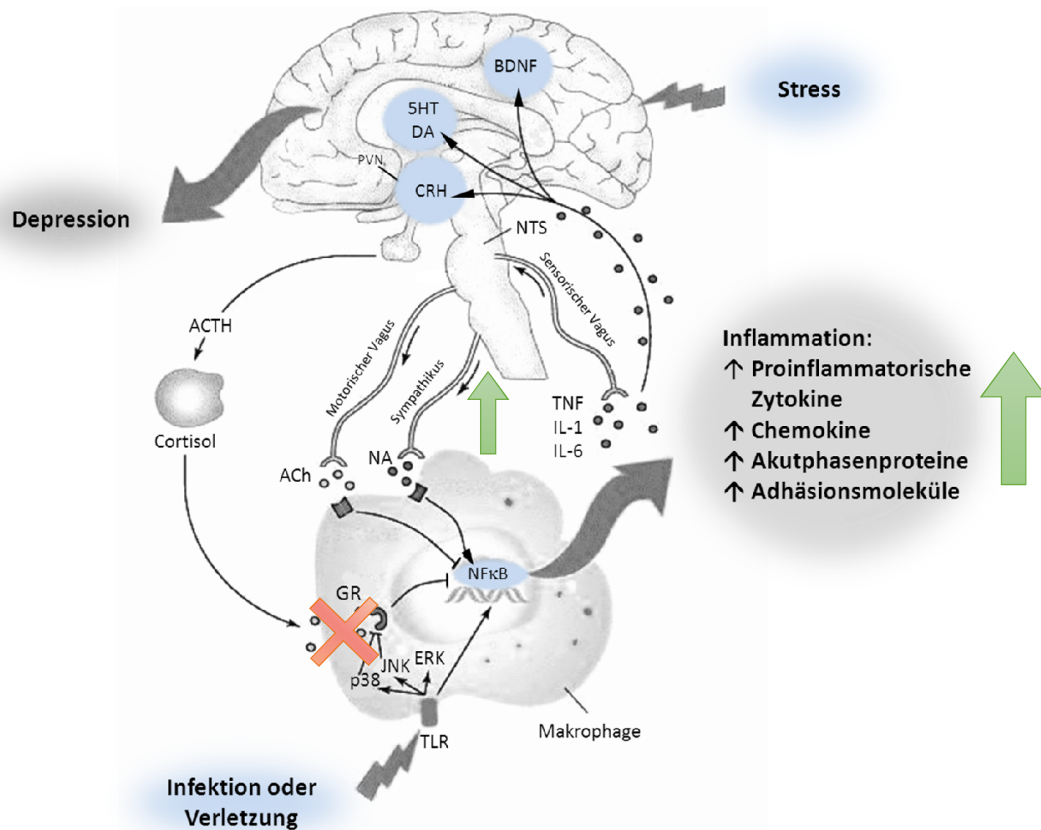


Abbildung 1. Neuroendokrine Auswirkungen früher Stresserfahrungen⁴⁵

Die auf diese Weise chronische Stimulation der HHNA nach lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen steht wahrscheinlich mit einer Veränderung der HHNA-Reaktivität im Zusammenhang. Dysfunktionale Veränderungen der HHNA-Reaktivität konnten in bisherigen Untersuchungen mittels standardisierter Stress-Tests³⁵ oder im Rahmen der Cortisol-Aufwachreaktion (CAR) nachgewiesen werden.

Die Funktionalität der HHNA als Regulationszentrum der autonomen, endokrinen und immunologischen Stressantwort könnte entscheidend die physiologische Anpassung an Belastungssituationen beeinflussen und wurde in der vorliegenden Forschungsarbeit mittels der CAR beurteilt.

Die CAR als Parameter der HHNA-Reaktivität

Die physiologische Cortisol-Sekretion folgt einem circadianen Rhythmus. Die maximale Cortisol-Konzentration im Serum wird beim gesunden Menschen kurz nach dem morgendlichen Erwachen erreicht und fällt kurz nach dem abendlichen Einschlafen auf das Tages-Minimum.⁴⁶

Die Erfassung der CAR erfolgt durch wiederholte Speichelprobenentnahmen zu definierten Zeitpunkten innerhalb der ersten Stunde nach dem morgendlichen Erwachen. In der Zusammenschau der Messwerte lassen sich neben den absoluten Cortisol-Werten die Dynamik der CAR und der absolute und prozentuale Anstieg der Cortisol-Konzentration innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen beurteilen. Die CAR ist als reliabler Marker der adrenokortikalen Aktivität anerkannt und weist eine moderate bis hohe Innersubjektstabilität auf.⁴⁷ Sie ist unabhängig von der Zeit des Erwachens, dem Geschlecht und abhängig von Schwangerschaft sowie sehr wahrscheinlich von genetischen Faktoren.⁴⁸

Eine Vielzahl an Studien haben bereits Veränderungen der HHNA-Aktivität nach lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen mittels der CAR festgestellt. Die Ergebnisse zeigen jedoch in unterschiedliche Richtungen: Während Individuen mit chronischem Fatigue-Syndrom oder posttraumatischer Belastungsstörung nach frühem Stress beispielsweise eine abgeflachte CAR aufweisen,^{49,50} haben Individuen mit aktueller oder remittierter Depression eine verstärkte CAR.^{51,52} Studien, die morgendliche Cortisol-Werte bei Erwachsenen mit frühen Stresserfahrungen ohne Berücksichtigung von Komorbiditäten untersuchten, fanden sowohl erhöhte als auch erniedrigte Konzentrationen.^{53,54} Diese Befunde weisen darauf hin, dass Veränderungen der HHNA-Aktivität nach lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen eng mit der Entwicklung spezifischer Erkrankungen im Erwachsenenalter verknüpft sind.

Die frühe Programmierung neuroendokriner und autonomer Regulationszentren durch aversive Erfahrungen innerhalb entwicklungs geschichtlich kritischer Zeitfenster prädisponiert für dysfunktionale Veränderungen insbesondere der HHNA und des sympathischen Nervensystems. Eine durch diese Mechanismen pathologisch gesteigerte autonome und immunologische Aktivität nach frühen Stresserfahrungen könnte plausibel zur Aufklärung des Zusammenhangs zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter beitragen.

1.3.3 Psychosoziale Risikofaktoren nach frühen Stresserfahrungen

Dass psychosoziale Faktoren einen entscheidenden Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko ausüben, konnte im Rahmen der INTERHEART Studie eindrucksvoll gezeigt werden (siehe Abschnitt 1).³ Wegen der besonderen Prädisposition von Individuen mit frühen Stresserfahrungen für psychische Erkrankungen (siehe Abschnitt 1.1.1) wurde in

der BEFRI-Studie, im Rahmen derer diese Arbeit entstanden ist, Informationen zu depressiven Symptomen der Studienteilnehmerinnen erhoben. Um andererseits zu prüfen, ob und mit welcher Relevanz ein positiver psychosozialer Faktor die Gesundheit von Erwachsenen beeinflussen kann, die in ihrer Kindheit aversive Erfahrungen gemacht haben, wurden Items zur Messung der sozialen Unterstützung in den Studienfragebogen integriert. Beide Faktoren sind als kardiovaskuläre Einflussgrößen etabliert.

Depression

In der aktuellen Studienlage steht die unipolare Depression hinsichtlich psychischer Folgen von frühem Stress im Vordergrund. Widom et al. stellten in einer prospektiven Kohortenstudie fest, dass das Lebenszeitrisiko für eine schwere Depression bei jungen Erwachsener mit multiplen Misshandlungserfahrungen im Vergleich zur Kontrollgruppe um 75% erhöht ist.¹⁹ In einer Metaanalyse von 11 prospektiven Studien hat Rugulies (2002) den Effekt von Depression auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen evaluiert und die Assoziation von Depression mit der Entwicklung koronarer Herzkrankheit bei initial gesunden Personen bestätigt. Dieser Zusammenhang war bemerkenswert stabil gegenüber der Anpassung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, was auf einen von diesen unabhängigen pathogenetischen Mechanismus schließen lässt.⁵⁵

Aktuelle Forschung weist diesbezüglich in eine ähnliche Richtung wie die Untersuchungen zum Einfluss früher Stresserfahrungen: Neben der erhöhten Prävalenz behavioraler Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Alkoholkonsum und Non-Adhärenz⁵⁶ wurde hinsichtlich neurobiologischer Veränderungen bei Menschen mit depressiven Störungen wiederum eine gesteigerte autonome Aktivierung,⁵⁷ eine endotheliale Dysfunktion und die Beeinträchtigung der HHNA aufgezeigt.⁵⁸ In Hinblick auf die hohe Prävalenz depressiver Störungen unter Menschen mit lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen erscheint dies plausibel.

Soziale Unterstützung

Als weiterer entscheidender psychosozialer Faktor für kardiovaskuläre Mortalität gilt die wahrgenommene emotionale soziale Unterstützung. Neben der hohen Korrelation von geringer wahrgenommener sozialen Unterstützung und Depression scheint soziale Unterstützung auch ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Mortalität zu sein: In einer prospektiven Studie von Welin et al. (2000) an 275 Patientinnen und Patienten nach

Herzinfarkt konnte gezeigt werden, dass niedrige Werte sozialer Unterstützung das Risiko für koronare Mortalität um das 2,75-Fache erhöhen. Dieses Ergebnis ist unabhängig von dem Einfluss von Depressivität auf die Mortalität (HR 3,16).⁵⁹

In einem Review prospektiver Studien (Lett et al. 2005) kommen die Autorin und ihre Kollegen zu dem Schluss, dass geringe soziale Unterstützung bei sowohl Patientinnen und Patienten mit bekannter kardialer Vorerkrankung als auch bei gesunden Individuen mit einem um 50-100% erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher geht.⁶⁰ Weitere Befunde weisen darüber hinaus darauf hin, dass große soziale emotionale Unterstützung einen positiven Effekt auf die Gesundheit kardial erkrankter Patientinnen und Patienten hat, wenn bei diesen nicht gleichzeitig auch eine Depression vorlag.⁶¹

Depressivität und soziale emotionale Unterstützung repräsentieren als entgegen gesetzt gerichtete Faktoren die psychosoziale Dimension kardiovaskulärer Gesundheit und könnten insbesondere in der Interaktion mit lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen einen bedeutsamen Einfluss auf die Pathogenese und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen haben.

1.4 Hypothesen

Nachfolgend sind die zentralen Hypothesen dieser Forschungsarbeit zusammengefasst. Hauptgegenstand der Arbeit ist die kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen nach lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen. Zur Untersuchung dieser potentiellen Manifestation früher Programmierung wurde ein Hypothesenmodell entwickelt, anhand dessen die Forschungsfragen in drei Gruppen eingeteilt werden.

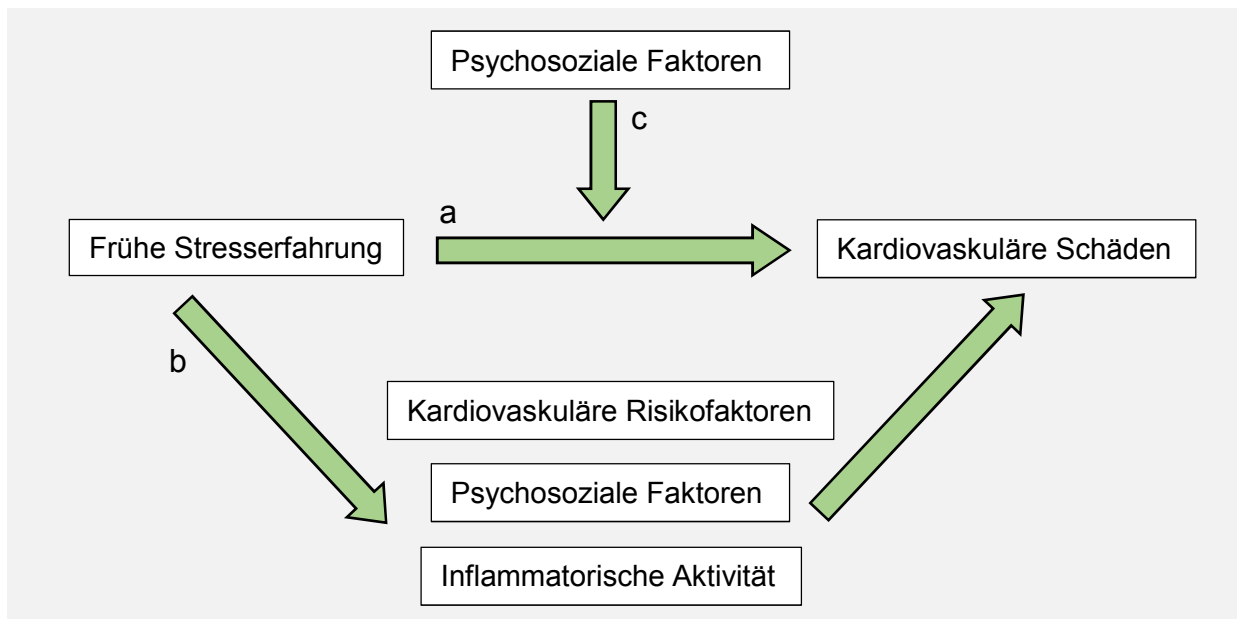


Abbildung 2. Zusammenhang zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Schäden unter Berücksichtigung mediierender bzw. moderierender Faktoren

1.4.1 Kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen nach frühen Stresserfahrungen

In vorangegangenen Studien konnte eine Assoziation von frühem Stress und Gesundheit im Erwachsenenalter dargestellt werden (siehe Abschnitt 1.1.2). Auf dieser Grundlage sind die folgenden Hypothesen erarbeitet worden (Abbildung 2, Pfad a):

- i.) Frauen, welche über lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen berichten, weisen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen auf.
- ii.) Früher Stress korreliert positiv mit arterieller Gefäßsteifigkeit im Erwachsenenalter.
- iii.) Schwere Stresserfahrungen in der Kindheit sind mit laborchemischen und echokardiographischen Hinweisen auf systolische und diastolische kardiale Dysfunktion im Erwachsenenalter assoziiert.
- iv.) Ein Composite Score aus anamnestischen Informationen sowie arteriographischen und echokardiographischen Messungen spiegelt den umfassenden Effekt von frühen Stresserfahrungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit wieder.

1.4.2 Mediator-Hypothesen

Früher Stress konnte in unterschiedlichen Forschungsarbeiten bereits als Prädiktor für gesundheitsschädigendes Verhalten, psychosoziale Risikofaktoren und chronische inflammatorische Prozesse identifiziert werden (siehe Abschnitt 1.2). Aufgrund dessen wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Erkrankungen anhand der folgenden Hypothesen untersucht (Abbildung 2, Pfad b):

- i.) Frauen, welche über lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen berichten, haben hinsichtlich klassischer Risikofaktoren (Rauchen, Gewicht, Blutdruck, HbA_{1c}-Wert, Total Chol/HDL Quotient) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein prognostisch ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil. Diese Risikofaktoren sind Mediatoren des Zusammenhangs zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Schäden.
- ii.) Frühe Stresserfahrungen sind mit erhöhten Depressivitätswerten und geringer sozialer Unterstützung im Erwachsenenalter assoziiert. Diese psychosozialen Faktoren sind Mediatoren des Zusammenhangs zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Schäden.
- iii.) Frauen mit traumatischen Lebenserfahrungen im Kindesalter weisen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöhte periphere Cortisol-Konzentrationen, eine veränderte Cortisol-Sekretions-Dynamik und eine erhöhte inflammatorische Aktivität (C-reaktives Protein, Leukozytenzahl) auf. Diese (neuro-) immunologischen Veränderungen sind Mediatoren des Zusammenhangs zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Schäden.

1.4.3 Moderator-Hypothese

Früher Stress und psychosoziale Risikofaktoren treten nicht nur häufig gemeinsam auf, sondern scheinen auch in der Veränderung der HHNA kritisch miteinander zu interagieren (siehe Abschnitt 1.2.3). Auf dieser theoretischen Grundlage wurde folgende Moderator-Hypothese entwickelt (Abbildung 2, Pfad c):

- i.) Depressivität und geringe soziale Unterstützung verstärken in der Interaktion mit lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen die Auswirkungen frühen Stresses auf die kardiovaskuläre Gesundheit im Erwachsenenalter.

2 METHODEN

Im Folgenden wird das methodische Vorgehen skizziert. Die Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden im Rahmen der BEFRI-Studie erhoben. Zuerst erfolgt die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses. Anschließend wird ein Überblick über die klinischen, laborchemischen, demographischen und psychosozialen Messungen vermittelt. Des Weiteren werden die demographischen Merkmale der Stichprobe dargestellt und die der Auswertung zugrunde liegenden statistischen Prinzipien beschrieben.

2.1 Studienteilnehmerinnen

An dieser Stelle wird der Rekrutierungsprozess der Studienpopulation detailliert dargestellt und durch ein Flow-Chart (Abbildung 3) veranschaulicht.

2.1.1 Rekrutierungsverfahren

Die Berliner Frauen Risikoevaluation (BEFRI) Studie wurde vom Institut für Geschlechterforschung in der Medizin in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Psychologie und den Kliniken für Neurologie und Kardiologie durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, das kardiovaskuläre Risiko von Frauen in einer urbanen Umgebung anhand einer repräsentativen Stichprobe von 1000 Frauen zu evaluieren und mit der persönlichen Risikoeinschätzung abzugleichen. Die BEFRI Studie wurde gefördert durch die Coca Cola Stiftung, die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether Programm, SCHN 1149/3-2) und das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislaufforschung. Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin hatte der Durchführung dieser Studie zugestimmt (interne Identifikationsnummer EA2/116/12). Die Studie und alle damit verbundenen Untersuchungen entsprechen den Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Basierend auf vorhergegangene deutsche Studien wurde für die BEFRI Studie eine Antwortrate von 20 bis 30% angenommen. Auf dieser Grundlage wurden 3.600 Frauen zwischen 25 und 74 Jahren durch das Einwohnermeldeamt zufällig ausgewählt, um die geplante Studienpopulation von insgesamt 1000 Frauen zu erreichen.⁶² Da Berlin aus 12 Bezirken mit unterschiedlichen sozialen Strukturen und Bevölkerungsdichten besteht, erfolgte die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen pro Bezirk und proportional zur

Anzahl der Einwohnerinnen. Alle Frauen erhielten eine Einladung zur Studienteilnahme sowie ein Erinnerungsschreiben per Post, in denen das Ziel der Studie und die damit verbundenen Untersuchungen beschrieben wurden. Frauen, die Interesse an der Teilnahme oder an weiteren Informationen zur Studie hatten, wurden gebeten, sich telefonisch, postalisch oder per E-Mail an das Studienzentrum zu wenden. Von 1.199 Frauen, die eine Teilnahmeeinwilligung, Fragebögen und weiteres Informationsmaterial erhielten, stimmten 1.066 der Teilnahme zu. Mit allen Frauen, die der Studienteilnahme zugestimmt hatten, wurden je nach persönlicher Präferenz Untersuchungstermine am Universitätsklinikum Charité oder in den externen Ambulanzen der verschiedenen Bezirke vereinbart. Nach der Untersuchung erhielten die Studienteilnehmerinnen eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro. Um einen potentiellen daraus resultierenden Selektionsbias zu minimieren, waren nur Frauen, die der Studienteilnahme bereits zugestimmt hatten, über die Aufwandsentschädigung informiert worden.

Alle Daten wurden in Papierform erhoben und im Studienzentrum während der Rekrutierungsperiode in eine passwortgeschützte Access Datenbank (Microsoft Corp., Seattle, WA, USA) übertragen. Alle Angaben wurden mittels Seriennummern pseudonymisiert.

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden Frauen in die Studie eingeschlossen, die zwischen 25 und 74 Jahren alt waren, über ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache verfügen und der Studienteilnahme schriftlich zugestimmt hatten.

Drei Frauen mussten während der Datenerhebung aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits 75 Jahre alt waren, eine Studienteilnehmerin konnte aufgrund von Sprachbarrieren nicht an der Studie teilnehmen (siehe Abbildung 3).

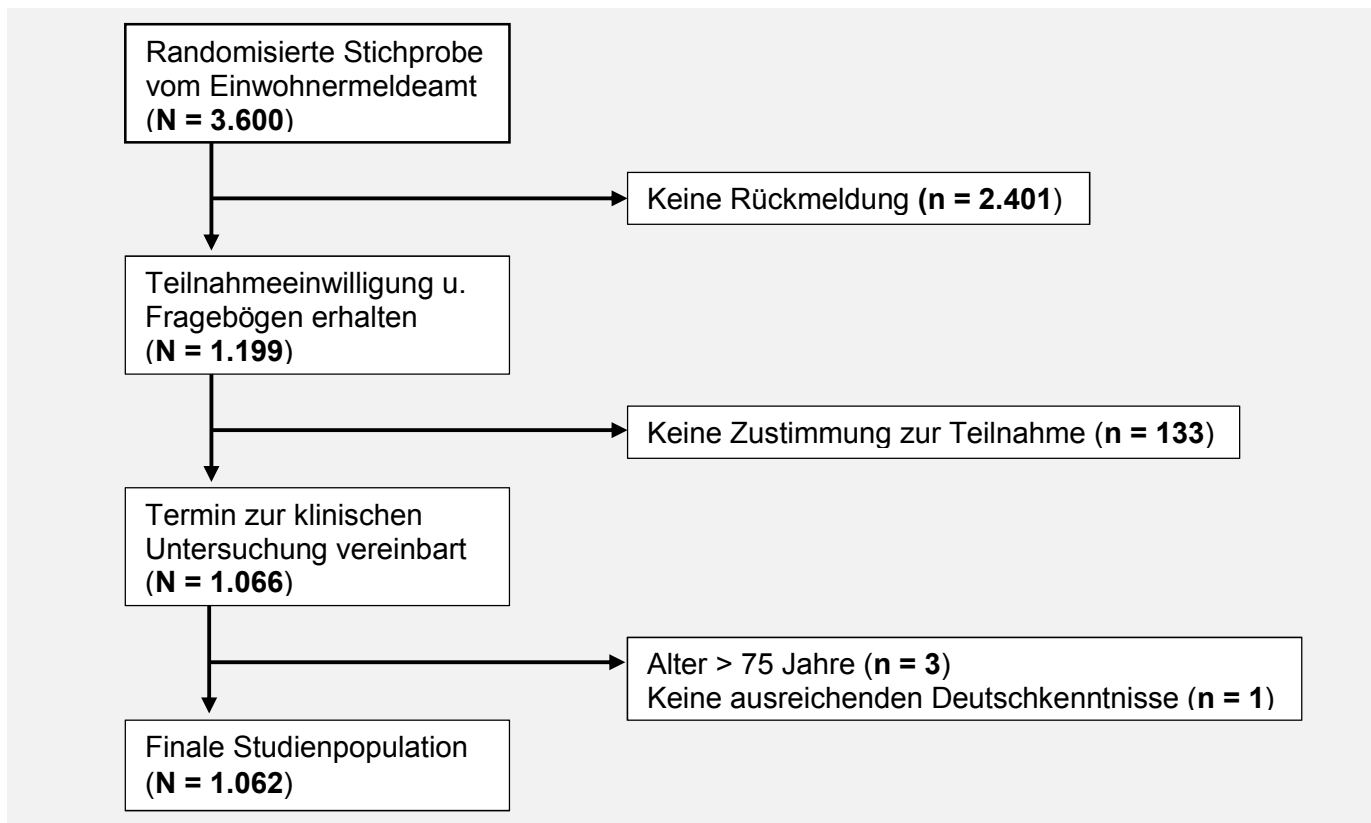


Abbildung 3. Flowchart zur Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen

2.2 Messungen

Für die BEFRI Studie wurden klinische Daten zur kardiovaskulären Gesundheit und kardiovaskulären Risikofaktoren im Rahmen einer Untersuchung durch eine Studienärztin (Dr. Sabine Oertelt-Prigione, Dr. Ute Seeland oder Serpil Dal) erhoben und um eine echokardiographische Untersuchung ergänzt. Soziodemographische Variablen, anamnestische Angaben zu Vorerkrankungen und gesundheitsschädigendem Verhalten sowie psychosoziale Faktoren wurden durch einen ausführlichen Fragebogen erfasst. Die Entnahme von Speichelproben zur Darstellung der morgendlichen Cortisol-Sekretionsdynamik erfolgte durch die Studienteilnehmerinnen zu Hause.

Da aus organisatorischen Gründen einige zusätzliche Untersuchungen (Echokardiographie, Cortisol-Bestimmung) nur bei Stichproben der gesamten Studienpopulation durchgeführt werden konnten, wird auf diese Teilstichproben in Abschnitt 2.4.1 hinsichtlich ihres Umfangs gesondert eingegangen.

2.2.1 Klinische Untersuchung

An dem vereinbarten Untersuchungstermin wurde durch eine Studienärztin eine standardisierte Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen der Anamnese wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, Symptome und Vorerkrankungen sowie allgemeine Informationen zu anderen Vorerkrankungen und aktueller Medikation erfragt.

Die Erfassung derjenigen Parameter, die zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos beziehungsweise kardiovaskulärer Frühschäden von Bedeutung sind, wird im Folgenden detailliert beschrieben.

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurden sowohl innerhalb des Studienfragebogens als auch im Rahmen der klinischen Untersuchung anamnestisch erfasst. Als kardiovaskuläre Vorerkrankung galt das Vorliegen beziehungsweise der Zustand nach TIA (transient ischaemic attack), Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, ACVB (Aorto-Coronarer-Venen-Bypass) Operation, Herzklappenersatz oder Aortenaneurysma.

Übergewicht

Mit einem nicht dehnbaren Standardmaßband wurde der Taillenumfang aller Studienteilnehmerinnen an der schmalsten Stelle zwischen Rippenbogen und Beckenkamm bestimmt und die Körpergröße aufrecht stehend ohne Schuhe mit einem Messstab (Seca 216, Hamburg, Deutschland) auf 1mm genau gemessen.

Der Quotient aus Taillenumfang und Körpergröße wird als Waist-to-Height-Ratio (WHtR) bezeichnet und ist ein valider Parameter zur Detektion von Übergewicht. WHtR ist dem BMI unter anderem in der Vorhersage kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität überlegen und wird von zahlreichen Studien zur Beurteilung kardiovaskulären Risikos von Erwachsenen empfohlen.⁶³

Blutzuckerstoffwechsellage und Dyslipidämie

Nach der venösen Punktion mit einer Monovette (Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) wurde Blut in Ethylendiamintetraacetat- (EDTA) und Citratröhrchen entnommen und bei 4°C bis zum Transport gekühlt. Alle Blutproben wurden innerhalb 24 Stunden nach Entnahme auf Trockeneis oder Kühlpacks ins Labor transportiert und weiter verarbeitet.

Zur Bestimmung des Diabetesrisikos und des Risikos diabetesassoziierter Folgeerkrankungen wurde der Anteil von glykiertem Hämoglobin am Gesamt-Hämoglobin (HbA_{1c}) im Blut bestimmt. HbA_{1c} repräsentiert die Blutzuckerstoffwechsellage der zurückliegenden 8 Wochen und gilt somit als Blutzucker-Langzeitmarker. Ein HbA_{1c}-Wert über 5,7% zeigt laut Definition einen langfristig erhöhte Blutzuckerspiegel an.⁶⁴

Als Screening-Parameter für Fettstoffwechselstörungen wurde in der vorliegenden Studie das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin (Tot Chol/HDL) verwendet. Dabei korreliert das Risiko positiv mit dem Tot Chol/HDL Quotienten, weil HDL-Cholesterin protektiv auf die kardiovaskuläre Gesundheit wirkt.⁶⁵

Arteriograph

Nach einer Ruhephase von 10 Minuten wurden in liegender Position Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit sowie der arterielle Blutdruck mit einem Arteriographen (TensioMed Ltd., Budapest, Ungarn) bestimmt. Der Arteriograph basiert auf einem nicht-invasiven oszillometrischen Verfahren, das mittels einer Oberarmmanschette ähnlich einer konventionellen Blutdruckmessung an beiden Armen der Studienteilnehmerinnen durchgeführt wurde. Zur Qualitätssicherung der Untersuchung wurde entsprechend der Herstellerempfehlungen die Standardabweichung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit verwendet. Die Daten flossen in die Auswertung ein, wenn die Standardabweichung maximal 1,3m/s betrug. War dieses Kriterium für die Messungen an beiden Armen erfüllt, wurden die Daten des Arms mit der kleineren Standardabweichung verwendet.

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWV_{ao}) gilt als valider Parameter arterieller Gefäßsteifigkeit und demgemäß arteriosklerotischer Veränderungen. Der brachiale Augmentationsindex (AIX_{brach}) ist neben der arteriellen Gefäßsteifigkeit außerdem von dem totalen peripheren Gefäßwiderstand abhängig und ein Marker endothelialer Funktion.⁶⁶

In der Zusammenschau können diese Parameter prognostisch ungünstige Gefäßveränderungen abbilden, bevor sich die Folgen arteriosklerotischer Prozesse als kardiovaskuläres Ereignis manifestiert haben. Angesichts des breiten Altersspektrums der BEFRI-Studienpopulation (25 bis 74 Jahre) hat dieser Umstand für die vorliegende Forschungsarbeit besonderen Wert.

Echokardiographie

Im Rahmen der BEFRI-Studie wurde außerdem eine umfassende transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mittels eines Vivid E9 Ultraschallgeräts mit einem M5S 1,5-4,5 MHz Schallkopf (GE Vingmed, Horton, Norwegen). Für jede Bildeinstellung wurden jeweils zwei Zyklen aufgenommen. Die Vermessung und Beurteilung von Septum und Hinterwand, linksatrialem Volumenindex und linksventrikulärer Ejektionsfraktion geschah in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE).⁶⁷

Composite Score kardiovaskulärer Schäden

Zur umfassenden Darstellung kardiovaskulärer Gesundheit wurde ein Composite Score aus anamnestischen Angaben, Ergebnissen der apparativen und der laborchemischen Diagnostik errechnet. Dieser umfasst 9 anamnestische Items (siehe Kardiovaskuläre Vorerkrankungen), 2 arteriographische Items (aortale Pulswellengeschwindigkeit und brachialer Augmentationsindex), 4 echokardiographische Items (myokardiale Septum- und Hinterwanddicke, linksatriales Volumen und linksventrikulärer Ejektionsfraktion) und die Konzentration von Brain Natriuretic Peptide (BNP) als laborchemischen Screeningparameter für Herzinsuffizienz.⁶⁸

2.2.2 Soziodemographische und psychosoziale Variablen

Alle Studienteilnehmerinnen erhielten einen Studienfragebogen zu soziodemographischen Variablen, der eigenen und der Familienanamnese sowie zu psychosozialen Faktoren. Der komplette Fragebogen war zunächst in einer Gruppe von 50 Studienteilnehmerinnen unterschiedlichen Alters, sozioökonomischen Hintergrund und Bildungsniveau auf Durchführbarkeit, Dauer und Verständlichkeit getestet und daraufhin in einigen Punkten optimiert worden. Die durchschnittliche Beantwortungsdauer betrug 75 Minuten.

Die soziodemographischen Fragen sind der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS, mit Genehmigung des Robert-Koch-Instituts)⁶⁹ entnommen beziehungsweise für diese Studie angepasst und um einige studienspezifische Fragen erweitert worden. Bildungsstatus wurde als siebenstufige kategoriale Variable erfasst („Schule beendet ohne Schulabschluss“ bis „Abitur, allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife“) und als Indikator für den sozioökonomischen Status verwendet. Der Abschluss einer Fachoberschule beziehungsweise die Erlangung der Hochschulreife

wurde als hoher sozioökonomischer Status definiert, andere Bildungsabschlüsse wurden einem niedrigen sozioökonomischen Status zugeordnet.

Die Erfassung der Anamnese beinhaltet zunächst Fragen zu klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen, während hinsichtlich der Familienanamnese auch detaillierte Fragen zu Todesursachen und Todeszeitpunkt von Familienmitgliedern und Partnern gestellt werden.

Entscheidende Fragebögen zur Erfassung von lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen und psychologischen Variablen werden im Folgenden aufgeführt.

Früher Stress: CTQ und ACE

Die für Bearbeitung der Fragestellung zentrale Erfassung lebensgeschichtlich früher Stresserfahrungen ist mittels der deutschen Versionen des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ)⁷⁰ und des Adverse Childhood Experiences Questionnaires (ACE)⁷¹ erfolgt.

Der CTQ wurde von einer Arbeitsgruppe um Bernstein entwickelt und 1994 validiert und publiziert. Er umfasst in seiner ursprünglichen Form 70 Fragen zur retrospektiven Erfassung von erlebter Kindesmisshandlung und –vernachlässigung.⁷² Für die BEFRI-Studie wurde die Kurzversion des CTQ verwendet, die nur 28 Items beinhaltet. Durch jeweils fünf Fragen werden körperliche und emotionale Misshandlung, körperliche und emotionale Vernachlässigung und sexueller Missbrauch erfasst. Außerdem prüft eine Bagatellisierungsskala mit drei Fragen die Tendenz zur Verleumdung oder Bagatellisierung früher Stresserfahrungen. Sowohl die Kurzversion des CTQ als auch deren deutsche Übersetzung haben sich in klinischen und gesunden Stichproben als reliabel, valide und intern konsistent erwiesen.⁷³⁻⁷⁵ Die Beantwortung erfolgt entsprechend der Häufigkeit auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „überhaupt nicht“ (1) bis „sehr häufig“ (5). Einige Items, insbesondere zu emotionaler Vernachlässigung, sind positive Aussagen und werden umgekehrt kodiert. So ergibt sich in der Auswertung des CTQ für jede Form von Kindesmisshandlung ein Summenscore von mindestens 5 bis maximal 25 Punkten und übergeordnet ein Gesamtscore von 25 (keine Misshandlung in der Kindheit und Jugend) bis 125 (extreme Stresserfahrungen) Punkten.

Anhand etablierter Cut-Off-Werte⁷⁰ wurden daraufhin die Studienteilnehmerinnen zunächst für jede Subskala in zwei Gruppen unterteilt: Frauen, die in ihrer Kindheit und Jugend nicht oder kaum Misshandlung ausgesetzt waren, und Frauen, die mäßig bis extrem traumatisierende Erfahrungen gemacht hatten. Darüber hinaus erfolgte die den

Subskalen übergeordnete Einteilung der Studienteilnehmerinnen in eine Gruppe von Frauen, die mindestens einer Form von frühen Stresserfahrungen exponiert waren (entsprechend der Cut-Off-Werte), und eine Kontrollgruppe. Um speziell mehrfach betroffene Studienteilnehmerinnen zu untersuchen, wurden Frauen, deren Punktzahl im CTQ bei mehr als einer Subskala über den Cut-Off-Werten lag, mit einer Kontrollgruppe verglichen, auf die diese Kriterien nicht zutrafen. Zur quantitativen Bewertung früher Stresserfahrungen wurden der CTQ Gesamtscore sowie die Anzahl der Subskalen mit Werten über dem Cut-Off (0 bis 5) herangezogen.

Folgender kurzer Text war dem Fragebogen vorangestellt: „Diese Fragen befassen sich mit Ihrer Erfahrung während Ihrer Kindheit und Jugend. Auch wenn diese Fragen sehr persönlich sind, versuchen Sie bitte, sie so ehrlich wie möglich zu beantworten. Kreisen Sie dazu bitte für jede Frage die Zahl ein, die am besten beschreibt, wie Sie rückblickend die Situation einschätzen.“

Als ich aufwuchs...	Trifft auf mich zu...				
	überhaupt nicht	sehr selten	einige Male	häufig	sehr häufig
1. hatte ich nicht genug zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. wusste ich, dass sich jemand um mich sorgte und mich beschützte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. bezeichneten mich Personen aus meiner Familie als „dumm“, „faul“ oder „hässlich“.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. waren meine Eltern zu betrunken oder von anderen Drogen „high“, um für die Familie zu sorgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. gab es jemanden in der Familie, der mir das Gefühl gab, wichtig und jemand Besonderes zu sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. musste ich dreckige Kleidung tragen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. hatte ich das Gefühl, geliebt zu werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. glaubte ich, dass meine Eltern wünschten, ich wäre nie geboren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.	wurde ich von jemandem aus meiner Familie so stark geschlagen, dass ich zum Arzt oder ins Krankenhaus musste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	gab es nichts, was ich an meiner Familie ändern wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	schlugen mich Personen aus meiner Familie so stark, dass ich blaue Flecken oder Schrammen davontrug.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	wurde ich mit einem Gürtel, einem Stock, einem Riemen oder einem harten Gegenstand bestraft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	gaben meine Familienangehörigen aufeinander Acht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	sagten Personen aus meiner Familie verletzende oder beleidigende Dinge zu mir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Ich glaube, ich bin körperlich misshandelt worden, als ich aufwuchs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	hatte ich eine perfekte Kindheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	wurde ich so stark geschlagen oder verprügelt, dass es jemandem (z. B. Lehrer, Nachbar oder Arzt) auffiel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	hatte ich das Gefühl, es hasste mich jemand in der Familie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.	fühlten sich meine Familienangehörigen einander nah.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.	versuchte jemand, mich sexuell zu berühren oder mich dazu zu bringen, sie oder ihn sexuell zu berühren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	drohte mir jemand, mir weh zu tun oder Lügen über mich zu erzählen, wenn ich keine sexuellen Handlungen mit ihm oder ihr ausführen würde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	hatte ich die beste Familie der Welt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.	versuchte jemand, mich dazu zu bringen, sexuelle Dinge zu tun oder bei sexuellen Dingen zuzusehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. belästigte mich jemand sexuell.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Ich glaube, ich bin emotional (gefühlsmäßig) missbraucht worden, als ich aufwuchs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. gab es jemanden, der mich zum Arzt brachte, wenn ich es brauchte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Ich glaube, ich bin sexuell missbraucht worden als ich aufwuchs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. war meine Familie mir eine Quelle der Unterstützung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cut-Off-Werte	Nicht bis mäßig		Mäßig bis extrem		
Körperlicher Missbrauch (Items 9, 11, 12, 15, 17)	5-9		10-25		
Emotionaler Missbrauch (Items 3, 8, 14, 18, 25)	5-12		13-25		
Körperliche Vernachlässigung (Items 1, 2 (R), 4, 6, 26 (R))	5-9		10-25		
Emotionale Vernachlässigung (Items 5 (R), 7 (R), 13 (R), 19 (R), 28 (R))	5-14		15-25		
Sexueller Missbrauch (Items 20, 21, 23, 24, 27)	5-7		8-25		
Bagatellisierung: Items 10, 16, 22 (Markierungen bis „häufig“ erhalten den Item-Score 0, eine Markierung „sehr häufig“ den Item-Score 1) (R) = Reverse Kodierung					

Abbildung 4. Deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)⁷⁰

Im Rahmen der Adverse Childhood Experiences Study führte die Arbeitsgruppe um Felitti 1998 ein neues Instrument zur Messung früher aversiver Erfahrungen ein. Die insgesamt 18 Fragen beinhalten einerseits Fragen zu körperlicher und emotionaler Misshandlung, körperlicher und emotionaler Vernachlässigung sowie sexuellem Missbrauch, erfassen jedoch zusätzlich mehrere Komponenten eines dysfunktionalen häuslichen Umfelds. Ein weiterer Unterschied zum CTQ ist das dichotome Antwortformat des ACE.²

Für die Datenauswertung wurde in dieser Arbeit ausschließlich der CTQ verwendet.

Zu dieser Entscheidung führten folgende Umstände: Der ACE folgte im Studienfragebogen direkt dem CTQ, ohne dass die wiederholte (teilweise textgleiche) Abfrage lebensgeschichtlich früher Stresserfahrungen kommentiert wurde. Diskrepanzen

zwischen den Ergebnissen von CTQ und ACE wiesen darauf hin, dass viele Studienteilnehmerinnen dem ACE möglicherweise einen anderen Zeitraum zugeschrieben hatten oder durch die erneute Abfrage ermüdet waren. Zudem enthält der CTQ nicht nur umgekehrt kodierte Items, sondern erlaubt durch die 5-stufige Likert-Skala auch graduierte Antworten. Schließlich können im Gegensatz zum CTQ aus den Items des ACE keine Subskalen zur Differenzierung aversiver Erfahrungen in der Kindheit gebildet werden.⁷¹

Depression: PHQ-9

Depressivität wurde durch das Depressionsmodul des eigenständig auszufüllenden Patient Health Questionnaires (PHQ-9) erfasst, der von der Arbeitsgruppe um Spitzer 1999 entwickelt und im Rahmen einer Validierungsstudie (N = 385) publiziert wurde. Die neun Fragen und die Auswertung des PHQ-9 basieren auf den diagnostischen Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV. Im Vergleich mit einem von medizinischem Fachpersonal auszufüllenden Fragebogen erreicht der PHQ-9 die gleiche diagnostische Validität bei höherer Effizienz. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der durch den PHQ erhobene Index für den Schweregrad depressiver Symptomatik mit den Ergebnissen eines professionellen diagnostischen Interviews hoch korreliert.⁷⁶ Auch für die in der BEFRI-Studie verwendete deutsche Version des PHQ-9 konnte gute Reliabilität und Validität nachgewiesen werden.⁷⁷

Die Beantwortung des PHQ-9 erfolgt für jede Frage auf einer vierstufigen Likert-Skala von „gar nicht“ (0) bis „fast jeden Tag“ (3). Für die Diagnosestellung einer Major Depression sollten entsprechend der DSM-Kriterien⁷⁸ mindestens fünf von neun typischen Symptomen wie z.B. depressive Stimmung, Anhedonie, Gewichtsverlust, Schlafstörungen und Schuldgefühle zwei Wochen lang an fast jedem Tag bestehen, mindestens eines dieser Symptome muss jedoch depressive Stimmung oder Anhedonie sein. Suizidgedanken oder -versuche gelten ab dem Auftreten als Diagnosekriterium. Der Summenscore aller Fragen bildet den Index für den Schweregrad depressiver Symptomatik und beträgt mindestens 0 (keine depressive Symptomatik) bis maximal 27 Punkte (schwere depressive Symptomatik).

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?				
	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich ein Leid zufügen möchten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 5. Deutsche Version des PHQ-9⁷⁷

Soziale Unterstützung: ESSI

Im Rahmen der kognitiv-behavioralen Interventionsstudie Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) für Patientinnen und Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wurde das ENRICHD Social Support Inventory (ESSI) zur Erfassung der wahrgenommenen emotionalen Unterstützung entwickelt. Die ursprüngliche Form des ESSI besteht aus sieben Items, die unterschiedlichen bereits validierten Skalen zur Bestimmung der emotionalen sozialen Unterstützung entnommen sind. Zwei Items, Fragen zur instrumentellen Unterstützung und zum Partnerstatus, wurden nicht in

die endgültige Version des ESSI aufgenommen. Für die ursprüngliche Version des ESSI konnte Validität, Reliabilität und eine gute interne Konsistenz ($\alpha = 0,88$) gezeigt werden.⁷⁹ Auch im deutschsprachigen Raum konnte der ESSI sowohl anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe⁸⁰ als auch an einer Stichproben kardialer Patientinnen und Patienten validiert werden.⁸¹

Die Studienteilnehmerinnen waren aufgefordert, auf einer fünfstufigen Likert-Skala anzugeben, wie häufig ihnen die unterschiedlichen Faktoren sozialer Unterstützung zur Verfügung stehen. Der Summenscore aller Fragen stellt eine Maßzahl für soziale Unterstützung dar und beträgt mindestens 5 bis maximal 25. Die Kategorisierung in niedrige beziehungsweise hohe soziale Unterstützung erfolgt durch die Berechnung eines Cut-Off-Werts. Niedrige soziale Unterstützung wird definiert durch einen Summenscore von maximal 18 Punkten und der Beantwortung von mindestens zwei Items mit maximal 3 („manchmal“).⁸²

	nie	selten	manchmal	meistens	immer
1. Wenn Sie ein Gespräch brauchen, gibt es jemanden, der Ihnen richtig zuhört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Gibt es jemanden, der Ihnen einen guten Rat gibt, wenn sie ein Problem haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Gibt es jemanden, der Ihnen Liebe und Zuneigung zeigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Können Sie auf jemanden zählen, der Sie emotional unterstützt (z.B. mit Ihnen über Ihre Sorgen spricht oder Ihnen bei schwierigen Entscheidungen hilft)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Haben Sie zu einem Menschen, dem Sie sich nahe fühlen und dem Sie vertrauen, soviel Kontakt, wie Sie sich das wünschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 6. Die deutsche Version des ENRICHD Social Support Inventory (ESSI)⁸¹

2.2.3 Messung der Cortisol-Aufwachreaktion

Die Sammlung und laborchemische Analyse der Speichelproben erfolgte eigenständig unter Supervision des Instituts für Medizinische Psychologie und des Instituts für Geschlechterforschung in der Medizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Speichelentnahmeprozedur

Allen Studienteilnehmerinnen, die nach dem 15.05.2013 zu ihrem Untersuchungstermin erschienen, wurde die Bestimmung von Cortisol im Speichel als zusätzliche Untersuchung angeboten. Bei Interesse erhielten die Studienteilnehmerinnen vor Ort ein Formular zur Aufklärung und Teilnahmeeinwilligung sowie zur Mitnahme eines frankierten Rückumschlag mit dem Material zur Speichelentnahme. Neben einer detaillierten Anleitung enthielt der Umschlag vier Salivetten (Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) zur Speichelentnahme, auf denen die individuelle Studiennummer der Teilnehmerin und der vorgegebene Entnahmezeitpunkt vermerkt waren. Um die Dynamik der morgendlichen Cortisol-Sekretion nachzuvollziehen, wurden die Studienteilnehmerinnen gebeten, an einem Tag ihrer Wahl Speichelproben an vier festgelegten Zeitpunkten zu entnehmen: direkt nach dem morgendlichen Erwachen, 15 min nach dem Erwachen, 30 min nach dem Erwachen, 60 min nach dem Erwachen. Auf Essen, Trinken und Zähneputzen sollte bis zur Entnahme der letzten Speichelprobe verzichtet werden. Nach der Entnahme waren die Frauen angewiesen die Speichelproben im Kühlschrank zu lagern und baldmöglichst mit dem frankierten Rückumschlag zurückzusenden. Um für Verstöße gegen diese Vorgaben zu kontrollieren, wurden die Studienteilnehmerinnen gebeten auf dem beiliegenden Speichelsammlungsprotokoll die Uhrzeit ihres Erwachens sowie für jede Speichelprobe den genauen Entnahmezeitpunkt zu dokumentieren. Außerdem stand eine Spalte für weitere Bemerkungen (z.B. versehentlicher Nahrungszehr) zu Verfügung. Alle Speichelsammlungsprotokolle waren zur Identifizierung mit der individuellen Studiennummer versehen.

Laborchemische Aufbereitung und Analyse

Die rückgesendeten Speichelproben wurden direkt nach Eingang bis zur Aufbereitung bei -20°C zwischengelagert und das Speichelsammlungsprotokoll archiviert und digitalisiert. Die Aufbereitung der Speichelproben erfolgte entsprechend der Herstellerspezifikationen durch Zentrifugation der Salivetten (15 min bei 1500xg). Speichel sammelt sich so in der Vertiefung des Salivettenröhrchens und wird mit einer Pipette (Eppendorf, Research Plus) zur Analyse entnommen.

Die Bestimmung der Cortisolkonzentration im Speichel wurde im Labor des Instituts für Medizinische Psychologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mittels eines kompetitiven Immunoassays (Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest, EIA) durchgeführt. Das in den Speichelproben enthaltene Cortisol konkurriert mit einem mit Meerrettichperoxidase konjugierten Cortisol um die Antikörper-Bindungsstellen an einer

Mikrotiterplatte. Nach einer gewissen Inkubationsdauer wird die Platte gewaschen und ungebundene Komponenten werden entfernt. Das konjugierte Cortisol kann nun bestimmt werden, indem eine Tetramethylbenzidinlösung (TMB) auf die Platte gegeben wird, die sich durch die Reaktion mit der Meerrettichperoxidase blau färbt. Anschließend wird diese enzymatische Reaktion durch eine Stopplösung beendet. Die Cortisol-Konzentration in der untersuchten Speichelprobe spiegelt sich in der Farbintensität wider und ist umgekehrt proportional zur optischen Extinktion. Die optische Extinktion kann als Signal mittels eines Mikrotiterplatten-Photometers (hier: Infinite F200pro, Tecan) bestimmt werden.

Berechnung von Maßzahlen für die Cortisol-Aufwachreaktion

Im Bereich der Psychoendokrinologie haben sich unterschiedliche Maßzahlen etabliert, mit Hilfe derer die CAR auf Grundlage der Einzelmessungen interpretiert werden kann. In Hinblick auf die mehrfach replizierte veränderte HPA-Reaktivität nach lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen^{49,53} (siehe Abschnitt 1.3.1) wurden als Maßzahlen der morgendlichen CAR der absolute und der prozentuale Anstieg der Cortisol-Konzentration über die Zeit bestimmt.

Die Berechnung der Area under the curve (AUC) ist ein häufig verwendetes Verfahren, um die Informationen wiederholter Messungen über einen definierten Zeitabschnitt in einer Variable zusammenzufassen. Prüssner und Kollegen (2003) empfehlen für als repräsentative Parameter für die CAR die Berechnung der „Area under the curve with respect to ground“ (AUC_G) und der „Area under the curve with respect to increase“ (AUC_I). Die geometrische Berechnung der AUC basiert auf der Formel für die Flächenberechnung eines Trapezes, das jeweils zwei Messzeitpunkte als parallele Seiten hat. Die AUC_G ergibt sich aus der Gesamtfläche der drei einzelnen Trapeze, die zwischen den vier Messzeitpunkten aufgespannt sind, und gilt als Maßzahl für die absolute Cortisol-Konzentration über die Zeit. Im Gegensatz dazu repräsentiert die AUC_I in erster Linie die Dynamik der CAR. Zur Berechnung der AUC_I wird von der AUC_G die Fläche zwischen dem ersten Messzeitpunkt und der Nulllinie abgezogen. Auf diese Weise werden die Veränderungen über die Zeit stärker betont als die Cortisol-Gesamtkonzentration.⁸³ Die AUC_G und die AUC_I sind etablierte Maßzahlen der Cortisol-Sekretion und werden zur Darstellung von absoluter Sekretion und zeitabhängiger Veränderung der Cortisol-Konzentration empfohlen.⁸⁴

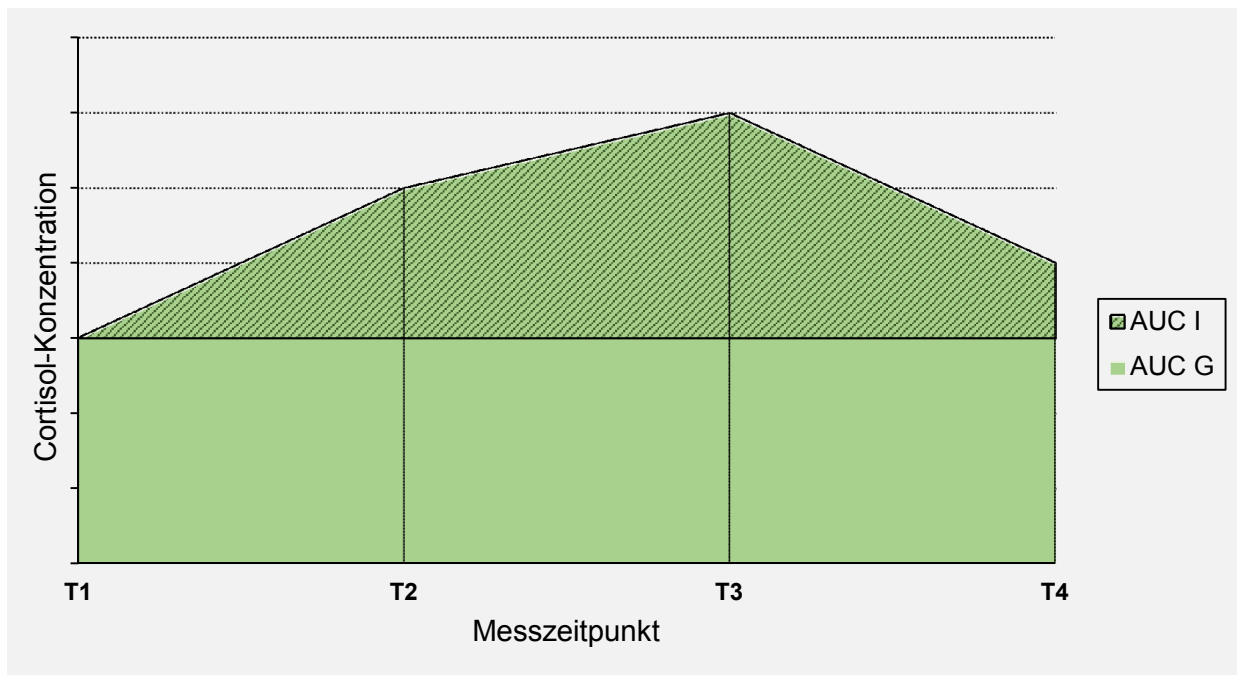


Abbildung 7. Schematische Darstellung der CAR durch die AUC

Während die CAR gegenüber vieler Faktoren als stabil gilt (siehe Abschnitt 1.3.2), ist der korrekte Entnahmezeitpunkt der Speichelproben angesichts der Cortisol-Sekretionsdynamik entscheidend. In bisherigen Untersuchungen konnte dargestellt werden, dass eine Verzögerung von mehr als 15 min die Ergebnisse eindeutig verzerrt – doch auch Verzögerungen von 10 beziehungsweise 5 min können bereits die Maßzahlen der CAR kritisch beeinflussen.⁸⁵⁻⁸⁷ Aus diesem Grund wurden die Studienteilnehmerinnen gebeten, auf dem Speichelsammlungsprotokoll neben dem Zeitpunkt des Erwachens die genauen Zeitpunkte der vier Probenentnahmen zu dokumentieren. Mittels dieser Informationen konnte für jede Speichelprobe ein Verzögerungswert in Minuten bestimmt werden, um den die Formel zur Berechnung der AUC für jede Studienteilnehmerin korrigiert wurde. Auf diese Weise konnte die AUC an die individuellen Entnahmezeitpunkte angepasst und die Verzerrung der CAR-Ergebnisse minimiert werden.

2.3 Allgemeine statistische Verfahrensweisen

An dieser Stelle werden die allgemeinen statistischen Verfahrensweisen, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden, aufgeführt. Die statistischen Analysen der pseudonymisierten Daten erfolgte eigenständig mittels der Software SPSS (IBM, Armonk, NY, USA, Version 22.0 für Windows) beziehungsweise der SPSS-Erweiterung PROCESS (Hayes, 2012).

Sämtliche kontinuierlichen Variablen wurden durch die Beurteilung des Häufigkeiten-Histogramms auf Ausreißer überprüft und etwaige Extremwerte gelöscht.

Alle Verteilungen kontinuierlicher Variablen wurden hinsichtlich ihrer Schiefe und Kurtosis untersucht. Bei einer Schiefe/Kurtosis $\leq \pm 1,5$ wurde Normalverteilung angenommen. Falls eine Variable nicht normalverteilt war, wurde entsprechend der Empfehlungen von Andy Field (2013) ein Transformationsverfahren angewendet.⁸⁸

Dies betrifft die Variablen „aortale Pulswellengeschwindigkeit“, „CRP“, „BNP“ und „Depressivität“, bei denen eine log-Transformation durchgeführt wurde, sowie die Variablen „Cortisolanstieg absolut“ und „Cortisolanstieg prozentual“, die nach einer Wurzel-Transformation den Vorgaben zur Normalverteilung entsprachen. In diesem Fall wurde in der Ergebnisdarstellung der p-Wert der transformierten Variable angegeben, zur Erleichterung der Interpretation jedoch die Ergebnisse der nicht-transformierten Variable verwendet. Wenn weder mittels einer logarithmischen noch mittels einer Wurzel-Transformation den Vorgaben für Normalverteilung entsprochen werden konnte, wurde die Variable dichotomisiert. Dies betraf alle Variablen zu frühen Stresserfahrungen.

Alle Tests statistischer Signifikanz wurden zweiseitig durchgeführt und mit einem α -Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

Bivariate Analysen

Zur Prüfung der Verteilung eines kategorialen Merkmals zwischen zwei Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test (X^2 -Test) durchgeführt. Um den Mittelwert eines kontinuierlichen Merkmals zwischen zwei Gruppen zu vergleichen, wurde ein T-Test durchgeführt.

Bivariate Analysen wurden ausschließlich zur Beschreibung der Stichprobe durchgeführt, da die ungleiche Verteilung von Alter und Bildung unter den Frauen mit und ohne frühe Stresserfahrungen eine Berücksichtigung dieser Kovariaten in allen folgenden Analysen notwendig machte (siehe Abschnitt 3.1).

Partielle Korrelationen (Pearsons Korrelationskoeffizient)

Zunächst wurden zentrale Zusammenhänge mittels partieller Korrelationen auf Signifikanz getestet. Da ausschließlich hypothesengeleitet vorgegangen wurde, wurde auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni verzichtet. Kritische Einflussfaktoren wie Alter und Bildungsstatus wurden bereits in diesem ersten Schritt der Datenanalyse berücksichtigt.

Wenn sich ein Zusammenhang als statistisch signifikant erwies, wurden lineare beziehungsweise logistische Regressionsanalysen zur weiterführenden Auswertung angeschlossen.

Multiple lineare und logistische Regressionsanalysen

Regressionsanalysen wurden verwendet, um die Beziehung zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen zu untersuchen. Dabei wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, wenn die Outcome-Variable kategorial war, beziehungsweise eine lineare multiple Regressionsanalyse, wenn die Outcome-Variable kontinuierlich war. In alle Regressionsmodelle wurden die unabhängigen Variablen simultan aufgenommen.

Um Zusammenhänge auf potentielle Mediationseffekte weiterer Prädiktoren zu testen, wurde entsprechend der Empfehlung von Andy Field (2013) die SPSS-Erweiterung PROCESS (Hayes, 2012) verwendet. PROCESS ist ein regressionsbasiertes Tool zur Durchführung von Mediations- und Moderationsanalysen, das von Andrew Hayes (2012) entwickelt wurde.

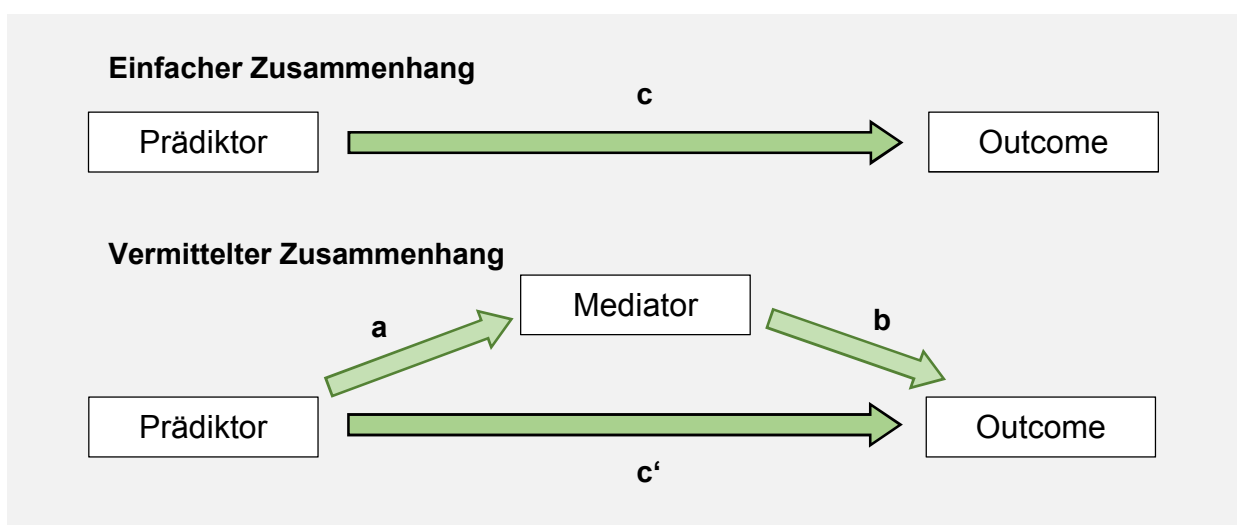


Abbildung 8. Schematische Darstellung eines Mediationsmodells

Eine Mediation ist gegeben, wenn der Effekt eines Prädiktors auf ein Outcome vollständig oder teilweise durch eine dritte Variable erklärt werden kann. Nach Baron und Kenny (1986) müssen vier Voraussetzungen erfüllt sein, um eine Mediation statistisch nachweisen zu können: (1) Die Prädiktor- und die Outcome-Variable müssen signifikant miteinander assoziiert sein (Pfad c); (2) der Zusammenhang zwischen der Prädiktor- und der Mediator-Variable muss signifikant sein (Pfad a); (3) es gibt eine signifikante Assoziation der Mediator-Variable mit der Outcome-Variable (Pfad b); (4) wenn für den Effekt von der Mediator- auf die Outcome-Variable kontrolliert wird, reduziert sich der Haupteffekt der Prädiktor-Variable auf die Outcome-Variable (Pfad c').⁸⁹

Moderationsanalyse

Auch zur Bearbeitung der Moderationshypothesen wurde die SPSS-Erweiterung PROCESS (Hayes, 2012) verwendet. Als Moderator gilt eine Variable, wenn sie in der Interaktion mit der Prädiktor-Variable den Effekt auf das Outcome verändert. Ist der Interaktionseffekt der Moderator- mit der Prädiktor-Variable auf die Outcome-Variable signifikant, so gilt eine Moderation als nachgewiesen.

Um die Multikollinearität des Interaktionsterms mit der Prädiktor- oder Moderator-Variable zu reduzieren, wurden die Variablen mittels des PROCESS-Tools zentriert.

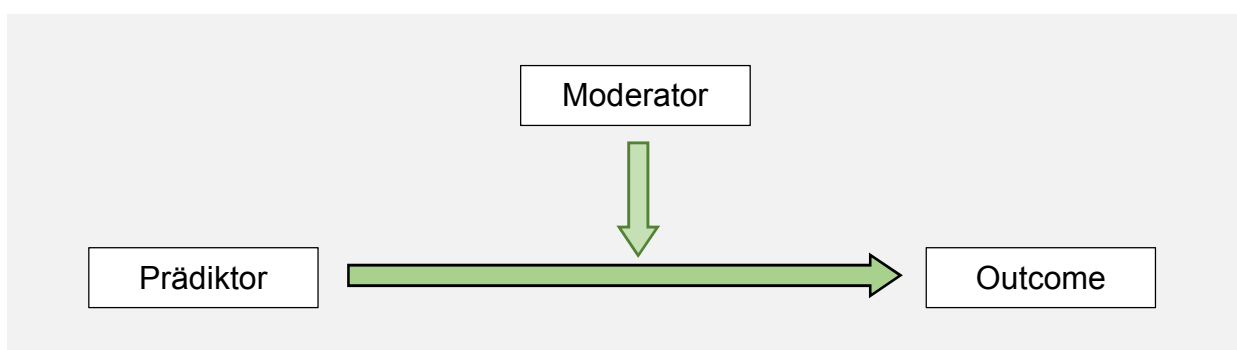


Abbildung 9. Schematische Darstellung eines Moderationsmodells

Messwiederholte Varianzanalyse (ANOVA)

Als Ergänzung zu den berechneten Maßzahlen der Cortisol-Aufwachreaktion (AUC_G , AUC_I und (prozentualer) Anstieg) wurden messwiederholte ANOVAs durchgeführt. Mittels der messwiederholten ANOVA kann geprüft werden, ob sich die Cortisol-Werte

der Studienteilnehmerinnen im Mittel über die Zeit der Aufwachreaktion signifikant verändern, und Unterschiede zwischen den Gruppen können untersucht werden.

Als Zwischensubjektfaktor wurde eine dichotome Variable früher Stresserfahrungen ausgewählt, während die messwiederholten Cortisol-Werte generell als Innersubjektvariablen verwendet wurden. Bei Verletzung der Sphäritätsannahme wurden die Freiheitsgrade entsprechend der Greenhouse-Geisser Korrektur angepasst. Im Falle von post-hoc Tests wurde zur Anpassung der α -Signifikanzlevel das Bonferroni-Verfahren verwendet.

3 ERGEBNISSE

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen mit lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen zu untersuchen. Die Ergebnisbeschreibung ist in fünf Abschnitte aufgeteilt. In Abschnitt 3.1 wird die Studienpopulation zunächst hinsichtlich ihres Umfangs, ihrer soziodemographischen Eigenschaften und der Prävalenz früher Stresserfahrungen analysiert. In Abschnitt 3.2 wird anschließend der Zusammenhang von frühem Stress und kardiovaskulärer Morbidität sowie präklinischen Parametern geprüft. Daraufhin wird in Abschnitt 3.3 die Assoziation von frühen Stresserfahrungen mit klassischen, psychologischen und immunologischen Risikofaktoren untersucht. Abschließend werden die Ergebnisse unter der Berücksichtigung indirekter und moderierender Effekte von kardiovaskulären Risikofaktoren (Abschnitte 3.4 und 3.5) in einem Gesamtmodell zusammengeführt.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Im Folgenden wird zuerst der Umfang der Teilstichproben entsprechend der optional durchgeführten Untersuchungen (Arteriograph, Echokardiographie, Speichel-Cortisol-Messung) dargestellt. Daran schließt sich die soziodemographische Beschreibung der Gesamtstichprobe und eine Übersicht über die Prävalenz früher Stresserfahrungen an. In diesem Abschnitt wurden univariate Tests zur Bestimmung des Altersdurchschnitts sowie zur Beschreibung zentraler soziodemographischer Merkmale und Häufigkeiten früher Stresserfahrungen verwendet. Die Verteilung von Alter und Bildungsstatus unter den Frauen mit frühen Stresserfahrungen wurde mittels t-Tests und χ^2 -Tests untersucht.

3.1.1 Stichprobengröße

Die gesamte Studienpopulation umfasste 1062 Frauen, die sowohl an der klinischen Untersuchung teilgenommen als auch den Studienfragebogen bearbeitet hatten. 11 Frauen (1,0%) beantworteten den CTQ unvollständig und mussten aus diesem Grund von der Datenauswertung ausgeschlossen werden.

Von den verbleibenden 1051 Studienteilnehmerinnen nahmen 800 an der oszillometrischen Messung der Gefäßsteifigkeit teil. Insgesamt 471 Frauen unterzogen sich einer Echokardiographie und 377 Teilnehmerinnen entnahmen morgendliche

Speichelproben und sendeten sie zur laborchemischen Cortisol-Analyse an das Labor des Instituts für Medizinische Psychologie (siehe Abschnitt 2.2.3).

Diese Teilstichproben unterschieden sich hinsichtlich ihrer soziodemographischen Merkmale nicht signifikant von der Studiengesamtheit und werden aus diesem Grund im Folgenden nicht separat beschrieben.

3.1.2 Soziodemographische Beschreibung

In Tabelle 1 werden entscheidende Merkmale der Gesamtstichprobe dargestellt. Das Alter der Studienteilnehmerinnen (N = 1051) betrug im Mittel 50,26 Jahre (SD = ,438). Von der gesamten Studienpopulation waren 334 Studienteilnehmerinnen (31,8%) mindestens einmal lebensgeschichtlich frühem Stress ausgesetzt gewesen. Aus dieser Gruppe waren 51,7% der Frauen von multiplen Formen früher Stresserfahrung betroffen. Am häufigsten wurde emotionale Vernachlässigung als frühe Stresserfahrung angegeben (59,9%), am seltensten wurde dagegen über körperliche Misshandlung berichtet (8,8%).

Tabelle 1. Soziodemographie und Prävalenz früher Stresserfahrungen

Alter (M / SD)	50,26 ± ,438
Schwangerschaft (n / %)	9 (0,9)
Postmenopause (n / %)	526 (51,1)
Niedriger Bildungsstatus (n / %)	495 (47,2)
<i>Frühe Stresserfahrungen (kumulativ / singulär vs. multiple / Formen)</i>	
Früher Stress (kumulativ) (n / %)	334 (31,8)
Singuläre Stresserfahrung (n / %)	162 (15,4)
Multiple Stresserfahrungen (n / %)	172 (16,4)
Körperliche Misshandlung (n / %)	90 (8,8)
Emotionale Misshandlung (n / %)	145 (14,3)
Körperliche Vernachlässigung (n / %)	154 (15,2)
Emotionale Vernachlässigung (n / %)	200 (20,1)
Sexueller Missbrauch (n / %)	95 (9,3)

In der untersuchten Stichprobe waren Lebensalter und Bildungsstatus signifikant mit spezifischen Formen früher Stresserfahrungen assoziiert (Tabelle 2 und 3). Insbesondere konnte gezeigt werden, dass Frauen, die über emotionale Misshandlung in der Kindheit berichteten, signifikant jünger und Frauen, die körperliche Vernachlässigung angaben, signifikant älter waren als die entsprechende Kontrollgruppe. Aus diesem Grund wurden Alter und Bildung als Kovariaten in alle folgenden Analysen aufgenommen.

Tabelle 2. Assoziation von Lebensalter mit unterschiedlichen Formen früher Stresserfahrungen: t-Tests

	M	SE	t	df	p
Körperliche Misshandlung	50,89	1,35	-,60	111,95	,589
Emotionale Misshandlung	47,18	1,09	2,65	1011,00	,005
Körperliche Vernachlässigung	52,38	1,17	-2,40	1012,00	,019
Emotionale Vernachlässigung	49,98	,91	-,32	338,79	,768
Sexueller Missbrauch	48,69	1,24	1,22	122,89	,289

Tabelle 3. Bildungsstatus in Abhängigkeit von frühen Stresserfahrungen: χ^2 -Tests

	χ^2	df	p
Körperliche Misshandlung	4,01	1	,045
Emotionale Misshandlung	,48	1	,489
Körperliche Vernachlässigung	16,94	1	<,001
Emotionale Vernachlässigung	9,22	1	,002
Sexueller Missbrauch	4,43	1	,035

3.2 Frühe Stresserfahrungen als Prädiktoren kardiovaskulärer Gesundheit

Zur Untersuchung der Beziehung zwischen frühe Stresserfahrungen und kardiovaskulären Schäden standen anamnestische, laborchemische, oszillometrische und echokardiographische Daten zur kardiovaskulären Gesundheit zur Verfügung.

Um in einem ersten Schritt zentrale Zusammenhänge zu identifizieren, wurden zunächst partielle Korrelationen (Kovariaten: Alter, Bildung) von kardiovaskulären Outcome-Variablen mit allgemeinen und spezifischen Parametern früher Stresserfahrungen untersucht. Signifikante Korrelationen wurden daraufhin mittels einer Regressionsanalyse nochmals geprüft. In einem ersten Modell wurden dabei ausschließlich Alter und Bildung als Kovariaten in die Regressionsanalyse aufgenommen. Bestätigte sich ein signifikanter Zusammenhang aus den Partialkorrelationen, wurden in einem zweiten Modell zusätzlich das waist-to-height-ratio, Rauchen, $\text{HbA}_{1c} \geq 5,7\%$, der Tot Chol/HDL

Quotient und der systolische Blutdruck als Kovariaten berücksichtigt. Auf diese Weise wurde geprüft, ob ein Zusammenhang von frühem Stress und kardiovaskulärer Gesundheit besteht, der unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ist. Um die Auswirkungen von frühem Stress abhängig von der Häufigkeit der Exposition und der Kategorie der Stresserfahrung darzustellen, wurde in den Analysen neben der dichotomen übergeordneten Variable auch hinsichtlich singulärer beziehungsweise multipler Exposition und nach der Form der Stresserfahrung differenziert.

Die Tabellen 4, 5 und 6 zeigen Pearson's Korrelationskoeffizienten sowie das entsprechende Signifikanzniveau für den Zusammenhang von frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulärer Gesundheit. Das Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen korrelierte nicht nur positiv mit dem Auftreten multipler Stresserfahrungen im Allgemeinen, sondern war auch signifikant mit Vernachlässigung (körperlicher und emotionaler) assoziiert. Für präklinische kardiovaskuläre Outcomes fanden sich einzelne signifikante Assoziationen mit Variablen früher Stresserfahrungen, die daraufhin im Rahmen von Regressionsanalysen überprüft wurden.

Tabelle 4. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und kardiovaskulären Schäden: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	KVE	PWV ^(a)	Alx	BNP ^(a)	Septum	Hinterwand	LA-Vol	LVEF	CS
Früher Stress (kumulativ)	,080	-,130*	-,039	,022	-,020	-,021	,121	,058	,034

Anmerkungen:

* $p < ,05$

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter und Bildung

KVE: Kardiovaskuläre Ereignisse; PWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Alx: brachialer Augmentationsindex; BNP: brain natriuretic peptide; LA-Vol: linksatrialer Volumenindex; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CS: Composite Score

Tabelle 5. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und kardiovaskulären Schäden: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	KVE	PWV ^(a)	Alx	BNP ^(a)	Septum	Hinterwand	LA-Vol	LVEF	CS
Singuläre Stresserfahrung	,003	-,071	-,015	,094	,097	,106*	,077	,035	,151**
Multiple Stresserfahrungen	,138***	,040	-,054	,039	,031	,022	,049	,070	,010

Anmerkungen:

* $p < ,05$; ** $p < ,01$; *** $p < ,001$

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter und Bildung

KVE: Kardiovaskuläre Ereignisse; PWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Alx: brachialer Augmentationsindex; BNP: brain natriuretic peptide; LA-Vol: linksatrialer Volumenindex; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CS: Composite Score

Tabelle 6. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und kardiovaskulären Schäden: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	KVE	PWV ^(a)	Alx	BNP ^(a)	Septum	Hinterwand	LA-Vol	LVEF	CS
<i>Misshandlung</i>									
Körperlich	,078	-,039	-,045	-,061	-,049	,069	,018	,077	,037
Emotional	,054	-,049	-,077	-,052	-,140*	-,069	,035	,049	-,103
<i>Vernachlässigung</i>									
Körperlich	,117*	-,066	-,073	-,030	,000	-,004	,149*	,074	,021
Emotional	,098*	-,059	-,052	-,035	-,036	-,003	,031	-,018	-,033
Sexueller Missbrauch	,002	-,047	,000	-,133*	-,065	-,025	,042	,000	-,073

Anmerkungen:

* $p < ,05$

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter und Bildung

KVE: Kardiovaskuläre Ereignisse; PWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Alx: brachialer Augmentationsindex; BNP: brain natriuretic peptide; LA-Vol: linksatrialer Volumenindex; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CS: Composite Score

3.2.1 Frühe Stresserfahrungen und kardiovaskuläre Morbidität

Um den Zusammenhang von frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulärer Morbidität zu analysieren, auf den die Ergebnisse der Partialkorrelationen in den Tabellen 5 und 6 hinweisen, wurde für multiple Stresserfahrungen, körperliche und emotionale Vernachlässigung jeweils eine hierarchische Regressionsanalyse gerechnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse in Tabelle 7 zusammengefasst.

Es konnte dargestellt werden, dass sowohl die Exposition gegenüber multiplen Stresserfahrungen als auch Vernachlässigung in der Kindheit signifikant mit kardiovaskulärer Morbidität assoziiert waren. Der Anteil der Varianz innerhalb der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen, die durch das Modell I aufgeklärt werden konnte, betrug

jeweils ca. 20%. Der Beitrag früher Stresserfahrungen zu diesem Effekt war zwar signifikant, aber gering ($\Delta R^2 = ,03$ für multiple Stresserfahrungen; $\Delta R^2 = ,03$ für körperliche Vernachlässigung; $\Delta R^2 = ,03$ für emotionale Vernachlässigung). Der dargestellte Zusammenhang zwischen frühem Stress und kardiovaskulärer Morbidität blieb auch nach der Integration klassischer kardiovaskuläre Risikofaktoren in das Modell signifikant (Modell II).

Tabelle 7. Assoziation früher Stresserfahrungen mit der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen: (Hierarchische) logistische Regressionsanalyse

	Modell I				Modell II			
	B	SE	OR [95% CI]	p	B	SE	OR [95% CI]	p
Multiple Stresserfahrungen	1,22	,44	3,39 [1,44-8,01]	,005	1,14	,44	3,11 [1,29-7,55]	,012
	Nagelkerke $R^2 = ,19$				Nagelkerke $R^2 = ,22$			
Körperliche Vernachlässigung	1,27	,42	3,55 [1,57-8,01]	,002	1,19	,43	3,30 [1,43-7,64]	,005
	Nagelkerke $R^2 = ,21$				Nagelkerke $R^2 = ,23$			
Emotionale Vernachlässigung	1,05	,43	2,87 [1,24-6,54]	,014	,99	,44	2,69 [1,13-6,39]	,025
	Nagelkerke $R^2 = ,19$				Nagelkerke $R^2 = ,22$			

Anmerkungen:

Kovariaten Modell I: Alter, Bildung

Kovariaten Modell II: Alter, Bildung, waist-to-height-ratio, Rauchen, $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, Tot Chol/HDL Quotient, systolischen Blutdruck

3.2.2 Frühe Stresserfahrungen und präklinische Marker kardiovaskulärer Gesundheit

Die partiellen Korrelationen zwischen Variablen früher Stresserfahrungen und präklinischen kardiovaskulären Markern ergaben einzelne signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 4-6), die mittels multipler Regressionsanalysen nachverfolgt wurden. Die Assoziation von frühen Stresserfahrungen mit arteriographischen, laborchemischen und

echokardiographischen Parametern konnte jedoch nicht bestätigt werden. Es bestand weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen frühem Stress (kumulativ) und aortaler Pulswellengeschwindigkeit ($B = -,005$, $SE = ,129$, $p = ,901$), noch zwischen sexuellem Missbrauch und Serum-Konzentrationen von BNP ($B = -7,995$, $SE = 4,553$, $p = ,155$), emotionaler Misshandlung und myokardialer Septumdicke ($B = ,077$, $SE = ,209$, $p = ,713$) oder singularer Stresserfahrung und Hinterwanddicke ($B = ,215$, $SE = ,186$, $p = ,249$). Körperliche Vernachlässigung war mit einem erhöhten linksatrialem Volumenindex verknüpft ($B = 1,543$, $SE = ,766$, $p = ,045$), nach der Anpassung an die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren war dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr signifikant ($B = 1,086$, $SE = ,894$, $p = ,225$), sodass von einem unabhängigen Einfluss von frühem Stress auf den linksatrialen Volumenindex nicht ausgegangen werden kann. Auch die Assoziation zwischen singularer früher Stresserfahrung und dem kardiovaskulären Composite Score hielt einer Überprüfung durch die Regressionsanalyse nicht stand ($B = ,250$, $SE = ,214$, $p = ,243$).

3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Frauen mit frühen Stresserfahrungen

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang von frühen Stresserfahrungen mit kardiovaskulären Risikofaktoren dargestellt. Dabei wird zunächst auf klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren eingegangen, anschließend werden psychosoziale Faktoren und schließlich immunologische Risikofaktoren auf eine Assoziation mit frühem Stress geprüft. Diese Analysen bereiten die Überprüfung der Mediationshypothesen vor (Abschnitt 3.4).

3.3.1 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

Angeichts des aktuellen Forschungsstandes zu somatischen Folgen früher Stresserfahrungen (siehe Abschnitt 1.2.2) wurde vermutet, dass gesundheits-schädigendes Verhalten häufiger bei Frauen auftritt, die frühem Stress ausgesetzt waren. Diese Hypothese wurde mittels partieller Korrelationen überprüft (Tabelle 8). Um außerdem darzustellen, ob die Anzahl früher Stresserfahrungen in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt und inwiefern sich die unterschiedlichen Formen früher Stresserfahrungen hinsichtlich dessen unterscheiden, sind in Tabelle 9 die

Korrelationskoeffizienten für die singuläre und multiple Stresserfahrungen und in Tabelle 10 die Koeffizienten für die verschiedenen Subskalen des CTQ aufgeführt.

Frühe Stresserfahrungen waren signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu rauchen und einem höheren Tot Chol/HDL Quotienten assoziiert (Tabelle 8). Dieser Zusammenhang war bei Frauen mit singulärer Stresserfahrung jedoch nicht nachweisbar (Tabelle 9). Rauchen und der Tot Chol/HDL Quotient korrelierten außerdem mit nahezu allen Formen früher Stresserfahrungen, dabei war Rauchen am stärksten mit sexuellem Missbrauch, Tot Chol/HDL war am stärksten mit emotionaler Vernachlässigung assoziiert (Tabelle 10).

Damit können Rauchen und ein ungünstiges Lipidprofil als die zwei zentralen kardiovaskulären Risikofaktoren identifiziert werden, die unabhängig von Alter und Bildungsstatus mit frühem Stress in Verbindung stehen.

Tabelle 8. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	WHtR	Rauchen	HbA _{1c} ≥ 5,7%	Tot Chol/HDL	Syst. RR
Früher Stress (kumulativ)	,043	,135***	,052	,079*	-,066

Anmerkungen:

* p < ,05; ***p < ,001

Adjustiert für Alter und Bildung

WHtR: waist-to-height-ratio

Tabelle 9. Assoziation von frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	WHtR	Rauchen	HbA _{1c} ≥ 5,7%	Tot Chol/HDL	Syst. RR
Singuläre Stresserfahrung	-,001	,063	,029	-,010	-,103**
Multiple Stresserfahrungen	,059	,142***	,043	,127***	-,049

Anmerkungen:

** p < ,01; ***p < ,001

Adjustiert für Alter und Bildung

WHtR: waist-to-height-ratio

Tabelle 10. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	WHtR	Rauchen	HbA _{1c} ≥ 5,7%	Tot Chol/HDL	Syst. RR
<i>Misshandlung</i>					
Körperlich	,077*	,110**	,036	,125**	-,025
Emotional	,031	,077*	,043	,094*	-,020
<i>Vernachlässigung</i>					
Körperlich	,043	,092**	-,003	,098*	-,012
Emotional	,040	,073	,017	,131***	-,104**
Sexueller Missbrauch	,050	,123**	,016	,016	-,037

Anmerkungen:

* p < ,05; ** p < ,01; ***p < ,001

Adjustiert für Alter und Bildung

WHtR: waist-to-height-ratio

3.3.2 Psychosoziale Risikofaktoren

Mittels partieller Korrelationen wurde außerdem überprüft, inwiefern psychosoziale Risikofaktoren mit frühen Stresserfahrungen assoziiert sind. In den Tabellen 11 und 12 sind die Korrelationen bezogen auf die allgemeinen CTQ Variablen dargestellt, in Tabelle 13 werden die Assoziationen hinsichtlich der unterschiedlichen Formen früher Stresserfahrungen aufgeschlüsselt.

Alle Parameter früher Stresserfahrungen korrelierten hochsignifikant positiv mit Depressivität und negativ mit sozialer Unterstützung. Hinsichtlich der verschiedenen Kategorien früher Stresserfahrungen waren emotionale Misshandlung und Vernachlässigung am stärksten mit Depressivität assoziiert. Emotionale Vernachlässigung korrelierte außerdem am stärksten mit wahrgenommener sozialer Unterstützung. Die schwächsten, wiewohl ebenfalls signifikanten Zusammenhänge bestanden zwischen körperlicher Vernachlässigung und Depressivität beziehungsweise sexuellem Missbrauch und sozialer Unterstützung.

Depressivität und soziale Unterstützung im Erwachsenenalter sind demzufolge signifikant mit allen Variablen lebensgeschichtlich früher Stresserfahrungen verbunden.

Tabelle 11. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und psychosozialen Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	Depressivität ^(a)	Soziale Unterstützung
Früher Stress (kumulativ)	,263***	-,211***

Anmerkungen:

***p < ,001

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter und Bildung

Tabelle 12. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und psychosozialen Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	Depressivität ^(a)	Soziale Unterstützung
Singuläre Stresserfahrung	,168***	-,186***
Multiple Stresserfahrungen	,260***	-,216***

Anmerkungen:

***p < ,001

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter und Bildung

Tabelle 13. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und psychosozialen Risikofaktoren: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	Depressivität ^(a)	Soziale Unterstützung
<i>Misshandlung</i>		
Körperlich	,192***	-,104***
Emotional	,231***	-,190***
<i>Vernachlässigung</i>		
Körperlich	,135***	-,176***
Emotional	,233***	-,241***
Sexueller Missbrauch	,154***	-,090**

Anmerkungen:

** p < ,01; ***p < ,001

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter und Bildung

3.3.3 Immunologische Risikofaktoren

Neben den traditionellen und den psychologischen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte untersucht werden, ob Frauen mit frühen Stresserfahrungen eine veränderte Cortisol-Sekretionsdynamik beziehungsweise erhöhte Serumkonzentrationen pro-inflammatorischer Marker aufweisen. Dazu wurden zunächst partielle Korrelationen von verschiedenen Maßzahlen der Cortisol-Aufwachreaktion (AUC_G , AUC_I , absoluter und prozentualer Anstieg der Cortisolkonzentration), CRP-Konzentrationen und Leukozytenanzahl mit allgemeinen Parametern früher Stresserfahrungen gerechnet (Tabelle 14 und 15). Außerdem wurde geprüft, inwiefern die Auswirkungen von frühem Stress auf neuroendokrine Marker für bestimmte Formen von Stress spezifisch sind (Tabelle 16). Für Variablen mit signifikanten Korrelationskoeffizienten wurden in einem nächsten Schritt multiple Regressionsanalysen durchgeführt.

Darüber hinaus wurde zur Beurteilung der Dynamik der Cortisol-Aufwachreaktion (CAR) in Abhängigkeit von multiplen frühen Stresserfahrungen eine messwiederholte ANOVA durchgeführt.

Es bestanden einige signifikante Korrelationen zwischen frühem Stress und immunologischen Parametern. Am deutlichsten betraf dies die Assoziation von frühem Stress mit der Leukozytenanzahl. Frauen, die multiple frühe Stresserfahrungen gemacht haben, und insbesondere diejenigen, die Kindesmisshandlung (körperlicher oder emotionaler) ausgesetzt waren, wiesen signifikant höhere Konzentrationen von Leukozyten auf.

Tabelle 14. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (kumulativ) und (neuro-) immunologischen Markern: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	AUC _G	AUC _I	Anstieg (absolut) ^(a)	Anstieg (prozentual) ^(a)	CRP ^(a)	Leukozyten
Früher Stress (kumulativ)	,033	,068	,073	,072	,022	,054

Anmerkungen:

* p < ,05; ** p < ,01; ***p < ,001

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter, Bildung

AUC_G: area under the curve (with respect to ground); AUC_I: area under the curve (with respect to increase); CRP: C-reaktives Protein

Tabelle 15. Assoziation zwischen frühen Stresserfahrungen (singulär vs. multiple) und (neuro-) immunologischen Markern: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	AUC _G	AUC _I	Anstieg (absolut) ^(a)	Anstieg (prozentual) ^(a)	CRP ^(a)	Leukozyten
Singuläre Stresserfahrung	-,013	,069	,103	,127*	,035	-,009
Multiple Stresserfahrungen	,066	,052	,025	-,001	,003	,097**

Anmerkungen:

* p < ,05; ** p < ,01

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter, Bildung

AUC_G: area under the curve (with respect to ground); AUC_I: area under the curve (with respect to increase); CRP: C-reaktives Protein

Tabelle 16. Assoziation zwischen verschiedenen Formen früher Stresserfahrungen und (neuro-) immunologischen Markern: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	AUC _G	AUC _I	Anstieg (absolut) ^(a)	Anstieg (prozentual) ^(a)	CRP ^(a)	Leukozyten
<i>Misshandlung</i>						
Körperlich	,026	,130*	,104	,117*	,030	,130***
Emotional	,054	,076	,062	,022	-,006	,077**
<i>Vernachlässigung</i>						
Körperlich	,108	,101	,049	,039	-,006	,103*
Emotional	,092	,085	,056	,064	,002	,061
Sexueller Missbrauch	,016	,001	,002	,041	,032	,103**

Anmerkungen:

* $p < ,05$; ** $p < ,01$; *** $p < ,001$

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter, Bildung

AUC_G: area under the curve (with respect to ground); AUC_I: area under the curve (with respect to increase); CRP: C-reaktives Protein

Da der Cortisol-Haushalt ebenso wie die Leukozytenanzahl im Serum durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird,⁹⁰ wurden signifikante Korrelationen in einem nächsten Schritt mittels einer hierarchischem Regression überprüft. Während in das erste Modell nur Alter und Bildung als Kovariaten aufgenommen wurden, wurde in das zweite Modell weitere Variablen integriert, die die Konzentration immunologischer Marker kritisch beeinflussen können. In diesem Rahmen bestätigten sich die detektierten Veränderungen der CAR bei Frauen, die körperlicher Misshandlung ausgesetzt waren. Diese Ergebnisse erwiesen sich stabil gegenüber der Anpassung an Alter, Bildung, Menopause, hormonelle Kontrazeption und Antidepressiva (Tabelle 17 und 18).

Tabelle 17. CAR nach körperlicher Misshandlung, dargestellt durch die AUC_i (Hierarchische multiple Regression)

	Modell I				Modell II			
	B	SE	β	p	B	SE	β	p
Körperliche Misshandlung	5,023	2,116	,148	,018	5,605	2,146	,165	,010

Anmerkungen:

CAR: Cortisol-Aufwachreaktion; AUC_i: area under the curve (with respect to increase)

Kovariaten Modell I: Alter, Bildung

Kovariaten Modell II: Alter, Bildung, Menopause, hormonelle Kontrazeption, Antidepressiva

Tabelle 18. Morgendlicher Cortisolanstieg (prozentual)^(a) nach frühen Stresserfahrungen (Hierarchische multiple Regression)

	Modell I				Modell II			
	B	SE	β	p	B	SE	β	p
Singuläre Stresserfahrung	34,862	19,192	,114	,051	-	-	-	-
Körperliche Misshandlung	54,236	25,959	,120	,029	56,470	26,085	,125	,021

Anmerkungen:

(a) Transformierte Variable

CAR: Cortisol-Aufwachreaktion; AUC_i: area under the curve (with respect to increase)

Kovariaten Modell I: Alter, Bildung

Kovariaten Modell II: Alter, Bildung, Menopause, hormonelle Kontrazeption, Antidepressiva

Während die Leukozytenzahl bei Frauen, die einmalig frühem Stress ausgesetzt gewesen waren, nicht erhöht war, bestätigte sich die Assoziation von multiplen Stresserfahrungen und erhöhter Leukozytenkonzentration in der Regressionsanalyse. Auch unter der Berücksichtigung antiinflammatorischer Medikation und Rauchen als zusätzliche Kovariaten blieb der Zusammenhang zwischen körperlicher Misshandlung und Vernachlässigung sowie sexuellem Missbrauch und Leukozytenzahl signifikant (Tabelle 19).

Die Leukozytenzahl ist dementsprechend der zentrale immunologische Risikofaktor, der in der vorliegenden Arbeit mit frühen Stresserfahrungen verknüpft war.

Tabelle 19. Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und Leukozytenzahlen (Hierarchische multiple Regression)

	Modell I				Modell II			
	B	SE	β	p	B	SE	β	p
Multiple Stresserfahrungen	,453	,152	,101	,003	,318	,150	,070	,035
Körperliche Misshandlung	,806	,194	,129	<,001	,633	,193	,101	,001
Emotionale Misshandlung	,385	,160	,076	,016	,244	,157	,048	,121
Körperliche Vernachlässigung	,511	,157	,103	,001	,373	,155	,075	,016
Sexueller Missbrauch	,634	,191	,104	<,001	,509	,188	,083	,007

Anmerkungen:

Kovariaten Modell I: Alter, Bildung

Kovariaten Modell II: Alter, Bildung, antiinflammatorische Medikamente, Rauchen

Messwiederholte Varianzanalyse (ANOVA) zur Beurteilung der CAR

Um die morgendliche Dynamik der Cortisolsekretion an der Gesamtstichprobe ($n = 262$) in einem ersten Schritt grundsätzlich darzustellen, wurde eine einfache messwiederholte Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Da Mauchly's Test darauf hinwies, dass die Sphäritätsannahme verletzt worden war ($\chi^2 = 111,72$; $p < ,001$), werden die Greenhouse-Geisser korrigierten Tests angegeben ($\epsilon = .82$). Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Cortisolkonzentrationen im Speichel signifikant innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen veränderten, $F(2,45; 649,22) = 55,88$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,174$.

Daraufhin wurde geprüft, ob sich die morgendliche Cortisolsekretion von Frauen mit und ohne lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen hinsichtlich ihrer Dynamik unterscheidet. Da alle folgenden Analysen der Sphäritätsannahme ebenfalls nicht entsprechen konnten, werden wiederum die Greenhouse-Geisser korrigierten Tests wiedergegeben. Es konnte nicht gezeigt werden, dass die Exposition gegenüber einer singulären frühen Stresserfahrung einen signifikanten Einfluss auf die morgendliche Cortisolsekretion hatte, $F(2,49; 535,17) = ,58$, $p = ,627$. Ebenso stellte sich kein signifikanter Effekt von multiplen Stresserfahrungen auf die Cortisol-Aufwachreaktion dar, $F(2,45; 539,61) = ,98$, $p = ,388$.

In einem weiteren Schritt wurden die Studienteilnehmerinnen abhängig von der Exposition gegenüber frühem Stress und dem Vorliegen einer Major Depression in Gruppen unterteilt. Auf diese Weise ergaben sich vier Gruppen: Frauen, die weder frühe Stresserfahrungen noch eine Major Depression hatten, Frauen mit frühen Stresserfahrungen, bei denen aktuell außerdem eine Major Depression vorlag, und zwei Gruppen von Frauen, auf die jeweils eines der beiden Merkmale zutraf. Aktuelle Studien liefern Hinweise darauf, dass neuroendokrine Veränderungen nach frühem Stress und Psychopathologien im Erwachsenenalter in engem Zusammenhang miteinander stehen (siehe Abschnitt 1.2.1). Aus diesem Grund wurde untersucht, ob die Interaktion von aversiven Erfahrungen in der Kindheit und späterer Depressivität die CAR beeinflusst. Da wiederum die Sphäritätsannahme entsprechend Mauchly's Test verletzt wurden, sind wiederum die folgenden Ergebnisse nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Die vier beschriebenen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der morgendlichen Cortisolsekretionsdynamik, $F(7,29; 629,54) = ,880$, $p = 526$.

Die Vermutung, dass frühe Stresserfahrungen mit einer Veränderung der Dynamik der Cortisol-Aufwachreaktion assoziiert sind, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

3.4 Indirekte Effekte von kardiovaskulären Risikofaktoren auf den Zusammenhang zwischen frühem Stress und kardiovaskulärer Gesundheit

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Mediationshypothesen dargestellt. Es wurde vermutet, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren den Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulärer Gesundheit zum Teil vermitteln.

Voraussetzung für einen Mediationseffekt ist nach Baron und Kenny die Assoziation von Prädiktorvariable mit der Outcome- und der potentiellen Mediationsvariable (siehe Abschnitt 2.3). Da sich in den vorangegangenen Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Ereignissen gezeigt hatte, wurde die Morbidität als Outcome-Parameter der Mediationsanalysen gewählt. Da bisherige Forschungsergebnisse die Bedeutung von chronischer Exposition für die Auswirkungen früher Stresserfahrungen unterstreichen,^{13,16} wurden in der folgenden Analyse Frauen untersucht, die mehrfach frühem Stress ausgesetzt gewesen waren. Entsprechend der Grundannahmen von Baron und Kenny wurden diejenigen Variablen als potentielle Mediatoren in das Modell aufgenommen, die signifikant sowohl mit frühen Stresserfahrungen als auch mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert waren (siehe Abschnitt 3.2). Die Ergebnisse der partiellen Korrelationen, die zu diesem Zweck durchgeführt wurden, sind in Tabelle 20 aufgeführt. Auf diese Weise wurden Depressivität und Leukozytenzahl als potentielle Mediatoren identifiziert.

Tabelle 20. Assoziation von Rauchen, Tot Chol/HDL Quotient, Depressivität, sozialer Unterstützung und Leukozytenzahl mit kardiovaskulären Ereignissen: Partialkorrelationen (Pearson's r)

	Rauchen	Tot Chol/HDL	Depressivität ^(a)	Soziale Unterstützung	Leukozyten
Kardiovaskuläre Ereignisse	,061	,049	,115***	-,032	,085*

Anmerkungen:

* p < ,05; ***p < ,001

(a) Transformierte Variable

Adjustiert für Alter und Bildung

Die Ergebnisse der Mediationsanalyse werden durch die Abbildungen 10 und 11 graphisch dargestellt.

Der vermutete indirekte Effekt von multiple Stresserfahrungen über Depressivität auf kardiovaskuläre Morbidität konnte bestätigt werden (Abbildung 10). Es zeigte sich außerdem, dass der durch Depressivität vermittelte indirekte Effekt von multiplen frühen Stresserfahrungen auf kardiovaskuläre Ereignisse einen Anteil von 18,6% am totalen Effekt hatte. Da der direkte Effekt von multiple Stresserfahrungen auf kardiovaskuläre Ereignisse hochsignifikant blieb, lag eine partielle Mediation durch Depressivität vor.

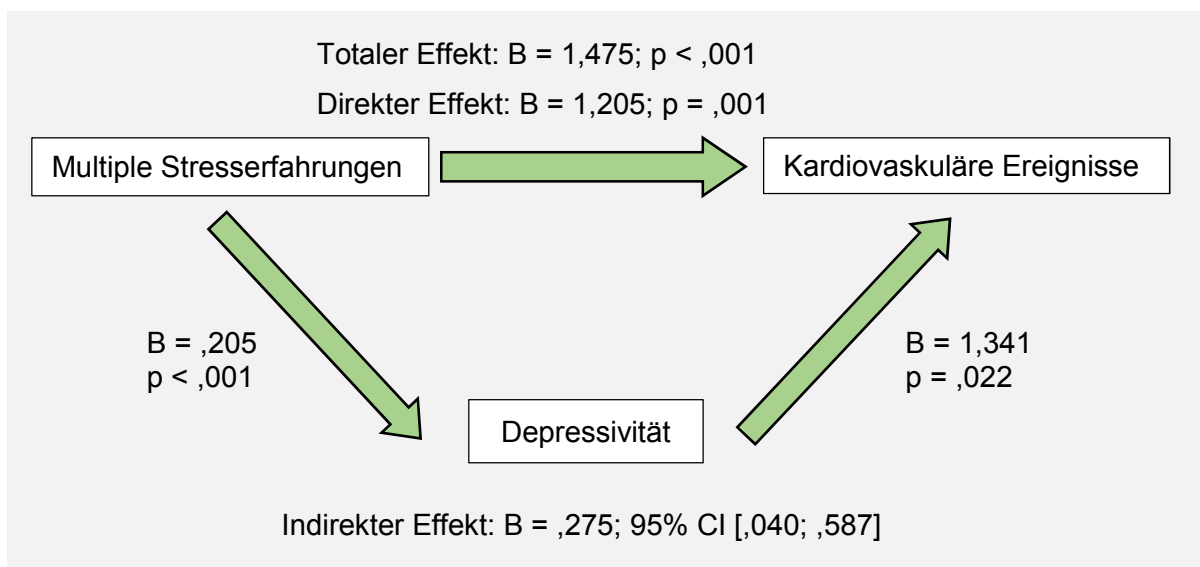


Abbildung 10. Mediation des Zusammenhangs zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Ereignissen durch Depressivität^(a)

Anmerkungen:

(a) Transformierte Variable

Kovariaten: Alter und Bildung

Da Rauchen nicht nur signifikant mit frühen Stresserfahrungen assoziiert ist (siehe 3.3.1), sondern auch die Leukozytenzahl entscheidend beeinflusst (siehe 3.3.3), wurde Rauchen als zusätzliche Kovariate in die folgende Mediationsanalyse aufgenommen. In diesem Modell war der indirekte Effekt der Leukozytenzahl auf die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen nicht signifikant (Abbildung 11). Die Leukozytenzahl bestätigte sich demzufolge nicht als Mediationsvariable des Zusammenhangs zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Ereignissen.

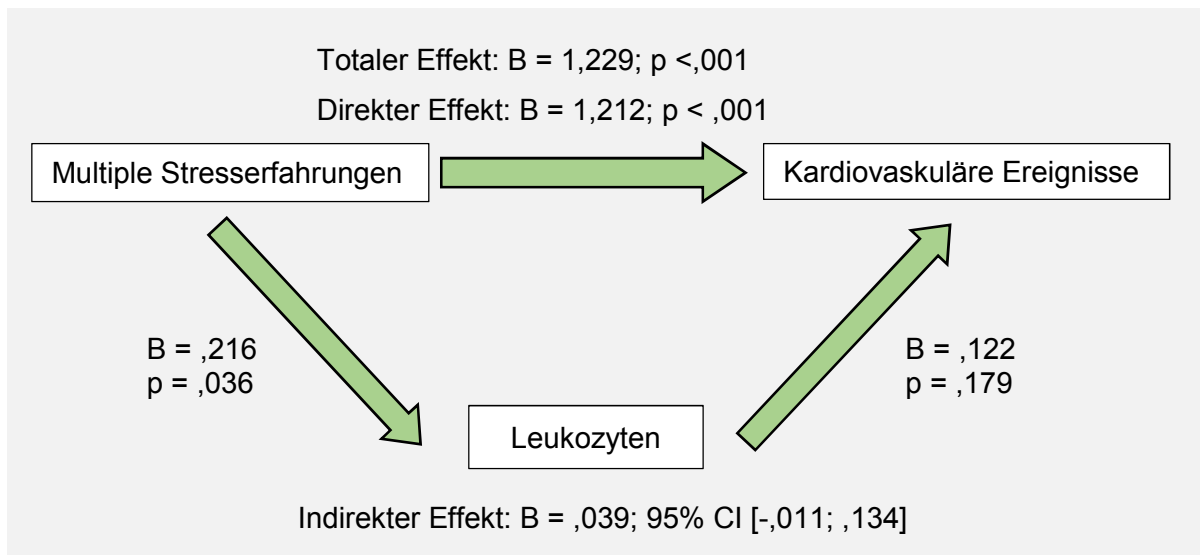


Abbildung 11. Mediation des Zusammenhangs zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Ereignissen durch Leukozytenzahl

Anmerkungen:

(a) Transformierte Variable

Kovariaten: Alter, Bildung und Rauchen

3.5 Interaktionseffekt von frühem Stress und psychosozialen Faktoren auf kardiovaskuläre Gesundheit

Auf der Grundlage der engen Verknüpfung zwischen frühen Stresserfahrungen und psychosozialen Faktoren wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Es wurde überprüft, ob frühe Stresserfahrungen in der Interaktion mit psychosozialen Faktoren die kardiovaskuläre Gesundheit im Erwachsenenalter beeinflussen (Abbildung 12).

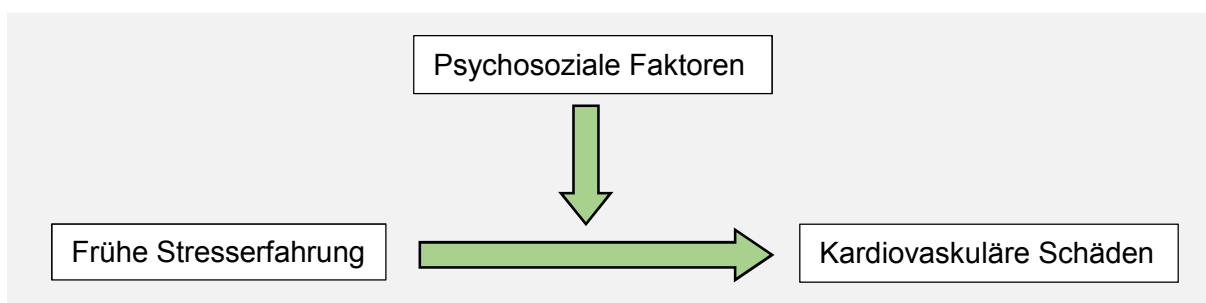


Abbildung 12. Moderationsmodell

Dabei konnte gezeigt werden, dass der Interaktionsterm von sozialer Unterstützung und frühen Stresserfahrungen hinsichtlich der Vorhersage der Pulswellengeschwindigkeit

zusätzliche Varianz aufklärt (Tabelle 21). Zur weiterführenden Untersuchung dieses Zusammenhangs wurde in simple-slopes-Analysen getestet, wie sich der Effekt des Interaktionsterms bei hoher (M+SD), durchschnittlicher (M) oder niedriger Ausprägung (M-SD) des Kriteriums verhält. Während bei durchschnittlichen Werten für soziale Unterstützung der Interaktionsterm keinen signifikanten Effekt auf die arterielle Gefäßsteifigkeit hatte ($b < ,001$, 95% CI [-,015; ,016], $t = ,047$, $p = ,963$), lag sowohl für niedrige als auch für hohe Werte ein signifikanter Moderationseffekt vor. In der Interaktion mit niedriger sozialer Unterstützung ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und Pulswellengeschwindigkeit ($b = ,025$, 95% CI [,007; ,042], $t = 2,760$, $p = ,006$), hohe Werte sozialer Unterstützung dagegen sagten bei Frauen mit multiplen frühen Stresserfahrungen eine niedrigere Pulswellengeschwindigkeit voraus ($b = -,024$, 95% CI [-,047, -,001], $t = -2,019$, $p = ,044$).

Da diesen Ergebnissen eine explorative Datenanalyse zugrunde liegt, sind diese nur begrenzt zu interpretieren. Sie unterstreichen jedoch das komplexe Zusammenspiel von frühen Erfahrungen, psychosozialen Faktoren und körperlicher Gesundheit im Erwachsenenalter.

Tabelle 21. Auswirkung der Interaktion von sozialer Unterstützung mit multiplen frühen Stresserfahrungen auf die PWV^(a): Moderationsanalyse (lineares Modell)

	B	SE	t	p
Alter	,004	<,001	18,455	<,001
Bildung	-,016	,006	-2,669	,008
Soziale Unterstützung (zentriert)	,002	,001	2,210	,027
Multiple frühe Stresserfahrungen (zentriert)	,148	,041	3,658	<,001
Soziale Unterstützung x multiple frühe Stresserfahrungen	-,007	,002	-3,520	,001

Anmerkungen:

(a) Transformierte Variable

PWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit

4 DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit lassen sich im Wesentlichen in vier Punkten zusammenfassen (Abbildung 13). Erstens, frühe Stresserfahrungen hatten eine hohe Prävalenz in der untersuchten Studienpopulation (siehe Abschnitt 3.1). Zweitens, multiple frühe Stresserfahrungen waren signifikant mit kardiovaskulären Ereignissen im Erwachsenenalter assoziiert (Pfad a, Abbildung 13). Dieser Zusammenhang erwies sich als stabil gegenüber der Anpassung an klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abschnitt 3.2). Drittens, Depressivität war ein Mediator der Beziehung zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 3.4, entspricht Pfad b in Abbildung 13). Viertens, soziale Unterstützung moderierte den Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und Gefäßsteifigkeit (Pfad c, Abbildung 13). Frauen, die über frühe Stresserfahrungen berichten und geringe soziale Unterstützung erfahren, hatten eine signifikant erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit (siehe Abschnitt 3.5).

Diese Leitbefunde werden im Folgenden in den Kontext aktueller Forschung eingeordnet und im Zusammenhang mit bisherigen Forschungsarbeiten diskutiert. Des Weiteren werden methodologische Überlegungen, zentrale Limitationen sowie klinische und wissenschaftliche Implikationen der Forschungsergebnisse dargestellt.

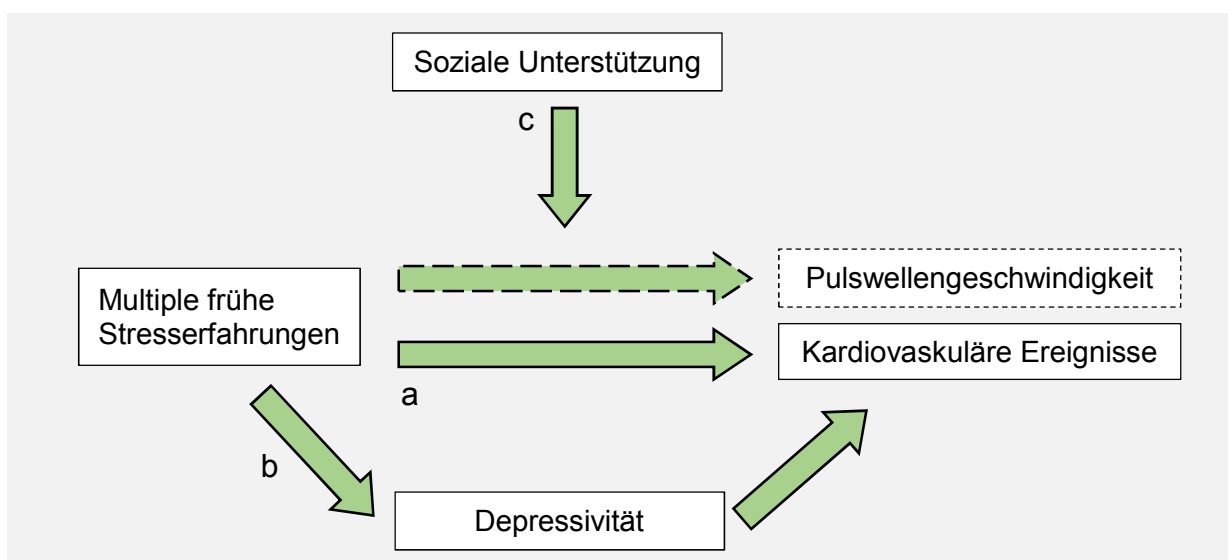


Abbildung 13. Übersicht über zentrale Forschungsergebnisse

Anmerkungen:

Pfad c, Moderationsanalyse: Die gestrichelten Linien zeigen den Zusammenhang von frühem Stress und Pulswellengeschwindigkeit in der Interaktion mit sozialer Unterstützung.

4.1 Prävalenz früher Stresserfahrungen

Bezogen auf die untersuchte Stichprobe von über 1000 Frauen zwischen 25 und 74 Jahren aus Berlin konnte eine Prävalenz für moderate bis extreme Stresserfahrungen von 31,8% ermittelt werden. Mehr als die Hälfte dieser Frauen (18,0%) erfuhr mehrere Formen von frühem Stress. Am häufigsten wurden emotionale und körperliche Vernachlässigung angegeben (20,1% und 15,2%), am seltensten wurde über körperliche Misshandlung berichtet (8,8%).

Bei Angaben zur Häufigkeit von Kindesmisshandlung und –vernachlässigung wird grundsätzlich von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen.¹² Dies erschwert den Vergleich der ermittelten Häufigkeiten von Studien mit unterschiedlichen Erfassungsmethoden sowie aus offiziellen Quellen (z.B. Kriminalstatistik). Da Jungen und Mädchen außerdem ein unterschiedliches Risiko für frühen Stress (und dessen verschiedene Kategorien) haben,¹² muss das Geschlecht auch im Vergleich der Häufigkeiten berücksichtigt werden. Trotz dieser Einschränkungen soll ein Eindruck hinsichtlich der Prävalenz früher Stresserfahrungen in Deutschland und anderen europäischen Ländern vermittelt werden. Häuser et al. befragten 2010 ca. 2500 Personen (53,2% weiblich) einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung mittels des CTQ zu frühen Stresserfahrungen. Ähnlich den Ergebnissen der BEFRI-Studie wurden moderate bis extreme körperliche und emotionale Vernachlässigung am häufigsten angegeben (28,8% und 13,8%). Bis auf körperliche Vernachlässigung waren die Häufigkeiten früher Stresserfahrungen jedoch geringer. Über emotionale Misshandlung wurde nur von 4,6% der Personen berichtet.¹² Eine Metaanalyse von 50 Studien zur Prävalenz von Kindesmisshandlung und –vernachlässigung in Europa und weltweit ermittelte für Europa eine Prävalenz von sexuellem Kindesmissbrauch von 9,6% (im Vergleich BEFRI-Studie: 9,3%). Die Angaben zu körperlicher und emotionaler Misshandlung waren im Mittel weit höher als die Ergebnisse von Häuser et al. sowie der BEFRI-Studie (körperliche Misshandlung: 22,9%; emotionale Misshandlung: 29,1%). Die teilweise erheblichen Konfidenzintervalle spiegeln jedoch neben kulturellen auch maßgebliche methodische Unterschiede hinsichtlich der Erhebung und Beurteilung von Kindesmisshandlung und -vernachlässigung wider.⁹¹ Ein direkter Vergleich der in dieser Arbeit dargestellten Prävalenz früher Stresserfahrungen mit den Ergebnissen anderer Studien aus dem europäischen Raum kann aus den bereits genannten Gründen nicht vorgenommen werden. Hinsichtlich der Angaben von Häuser et al. zur Häufigkeit früher aversiver Erfahrungen scheinen die in

der BEFRI-Studie gefundenen Prävalenzen jedoch plausibel. Darüber hinaus verbessert die vorliegende Arbeit den Kenntnisstand über die Häufigkeit von Kindesmisshandlung und -vernachlässigung in Deutschland. Die Verwendung des CTQ als standardisiertes und valides Messinstrument früher Stresserfahrungen trägt dazu maßgeblich bei.

4.2 Hypothesenbezogene Ergebnisdiskussion

4.2.1 Auswirkung von frühem Stress auf kardiovaskuläre Ereignisse und präklinische Parameter

In der vorliegenden Arbeit stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen dar. Diese Assoziation betraf multiple Stresserfahrungen und Vernachlässigung in der Kindheit (körperliche und emotionale) und blieb auch nach der Anpassung an Alter, Bildung sowie an klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen, Übergewicht, Blutzucker, Hypertonie, Blutfettprofil) signifikant. Den stärksten unabhängigen Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter zeigte dabei das Vorliegen multipler Formen früher Stresserfahrungen.

Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit zahlreichen internationalen Studien, die auf diesen epidemiologischen Zusammenhang hinweisen. In einer Metaanalyse von 24 Studien über die Effekte von frühen Stresserfahrungen auf die Gesundheit der betroffenen Erwachsenen zeigte sich insgesamt ein moderater Effekt auf kardiovaskuläre Störungen.²³ In der Adverse Child Experiences Study (n = 17.337) wurde im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie festgestellt, dass multiple frühe Stresserfahrungen das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung im Erwachsenenalter mehr als dreifach erhöhen.²⁶ Batten et al. konnten in ihrer Auswertung des U.S. National Comorbidity Survey (n = 5.877) dieses Ergebnis replizieren.²⁹ Auch eine auf Grundlage der Helsinki Birth Cohort 1934-44 Study (n = 2.003) durchgeführte Untersuchung von Alastalo et al. zeigte eine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nach frühem Stress.²⁸ Nach Anpassung an kardiovaskuläre Risikofaktoren war der Zusammenhang in den genannten Studien zwar schwächer, aber weiterhin signifikant. Eine weitere Gemeinsamkeit ist das Dosis-Wirkungs-Prinzip: Je schwerer früher Stress aufgetreten war und je mehr Kategorien (z.B. Misshandlung und Vernachlässigung, körperlich und emotional) betroffen waren, desto stärker war die Beziehung zu der späteren kardiovaskulären Gesundheit.^{26,28,29}

Durch die Ergebnisse aus der BEFRI-Studie wird ebenfalls die Bedeutung des Ausmaßes von frühen Stresserfahrungen in den Vordergrund gestellt. Während Frauen, die nur in einem bestimmten Bereich frühen Stress erfuhren, nicht notwendigerweise ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, konnte für Frauen, die in mehrerer Hinsicht frühem Stress exponiert gewesen waren, ein um mehr als dreifach erhöhte Risiko ermittelt werden. Der geringe Anteil an Varianz, der spezifisch durch frühe Stresserfahrungen aufgeklärt werden konnte, sowie die kleine Fallzahl von Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen, die sich durch das breite Altersspektrum der BEFRI-Studie ergibt, begrenzt jedoch die Aussagekraft dieses Ergebnisses (siehe Abschnitt 4.5).

Präklinische kardiovaskuläre Parameter bei Frauen mit frühen Stresserfahrungen

Ein Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkungen von frühen Stresserfahrungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit durch die Integration von präklinischen Parametern sichtbar zu machen. Da erstens das Alter ein entscheidender Risikofaktor für die Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen ist⁷ und zweitens die Erstmanifestation kardiovaskulärer Erkrankungen letal verlaufen kann, erscheint die rein epidemiologische Betrachtung dieses Zusammenhangs mit nur einem Datenerhebungszeitpunkt als zu grob. Um die anamnestischen Angaben zu kardiovaskulären Ereignissen zu ergänzen und um präklinische Informationen zu erweitern, wurden laborchemische, oszillometrische und echokardiographische Parameter in die Datenanalysen mit einbezogen. Darüber hinaus sind frühe Marker kardiovaskulärer Schäden in diesem Zusammenhang auch hinsichtlich potentieller Interventionen von Belang.

In der BEFRI-Studie zeigte sich jedoch kein systematischer direkter Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und den erhobenen präklinischen kardiovaskulären Parametern. Die vorhandenen signifikanten Korrelationen konnten nicht durch darauf folgende Regressionsanalysen bestätigt werden. Da die Datenauswertung hypothesengeleitet durchgeführt wurde, war trotz der multiplen Testungen auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni verzichtet worden (siehe Abschnitt 2.3). Hinsichtlich der erwähnten einzelnen signifikanten Korrelationen müssen jedoch falsch-positive Ergebnisse durchaus in Betracht gezogen werden. Aus diesen Gründen ist eine Interpretation der signifikanten Korrelationen präklinischer Marker mit frühen Stresserfahrungen nicht möglich.

Zurzeit sind nur wenige Studien publiziert, in denen präklinische kardiovaskuläre Marker bei Personen mit frühen Stresserfahrungen erhoben wurden. Ein Beispiel dafür ist die

Arbeit von Su et al. (2014), die bei Personen mit frühen Stresserfahrungen unter anderem eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit, erhöhte Werte für den totalen peripheren Widerstand und für Plasma-Endothelin feststellte. Diese Befunde korrelierten außerdem positiv mit dem Ausmaß frühen Stresses und waren unabhängig von unter anderem Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status und BMI.³⁷ Ähnliche Ergebnisse hatten im Vor herein Untersuchungen am Tiermodell ergeben.³⁶

Es gibt mehrere potentielle Gründe, warum in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und präklinischen kardiovaskulären Veränderungen nachgewiesen konnte. Einerseits könnte die Stichprobe, an der die Untersuchung durchgeführt wurde, nicht groß genug gewesen sein, um auch geringe Effekte zu detektieren (siehe Abschnitt 4.5). Andererseits ist es möglich, dass früher Stress die kardiovaskuläre Morbidität auf eine andere Art und Weise beeinflusst als die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese erhöhen das Risiko für atherosklerotische Gefäßveränderungen und die Entwicklung einer kardialen Funktionseinschränkung (siehe Abschnitt 1.1), auf deren Erfassung die oszillometrischen und arteriographischen Messungen abzielten. Angesichts des vielfach gezeigten epidemiologischen Zusammenhangs ist jedoch zu bedenken, ob frühe Stresserfahrung die kardiovaskuläre Morbidität nicht im Rahmen der atheroklerotischen Pathogenese sondern durch andere Mechanismen, zum Beispiel autonome Dysregulation beeinflusst. Hinweise darauf finden sich in einer Arbeit von Heim et al. (2000), in der bei Frauen, die in ihrer Kindheit sexuell missbraucht wurden waren, eine verstärkte autonome Reaktion auf einen Stresstest gefunden wurde.³⁵ Auch im Mausmodell zeigte sich eine gesteigerte autonome Stressreaktion nach frühem Stress, während sich jedoch die hämodynamischen Parameter in Ruhe nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden.³⁶ Eine autonome Dysregulation könnte bei Personen mit frühen Stresserfahrungen plausibel zu der erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse beitragen, ohne dass jedoch bei funktionellen Messungen in Ruhe, wie in der vorliegenden Studie, pathologische Veränderungen nachweisbar sind.

4.2.2 Mediatoren kardiovaskulärer Gesundheit nach frühem Stress

Neben dem signifikanten Zusammenhang zwischen frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulärer Morbidität konnte gezeigt werden, dass fast 20% dieses Gesamteffekts auf den Einfluss von Depressivität zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 3.4). Obwohl auch zahlreiche andere Risikofaktoren mit frühen Stresserfahrungen assoziiert waren, konnte allein Depressivität als Mediatorvariable des Zusammenhangs zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Schäden identifiziert werden.

Zunächst bestätigen diese Befunde Depression als einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung unter anderem mit der INTERHEART-Studie, in der für Depressivität ein populationsattributales Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von 9%⁹² und für psychosoziale Faktoren insgesamt ein populationsattributales Risiko 32,5%³ ermittelt wurde. Für Patienten und Patientinnen mit Depression und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren werden aus diesem Grund bereits psychosoziale beziehungsweise gegebenenfalls psychopharmakologische Interventionen zur Stressreduktion und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse empfohlen.⁸

Dieses Ergebnis unterstreicht des Weiteren die kritische Verbindung zwischen frühen Stresserfahrungen und Psychopathologien im Erwachsenenalter (siehe Abschnitt 1.2.1). Insbesondere das Risiko für depressive Störungen ist nach frühen Stresserfahrungen um ein Vielfaches erhöht: Die hohe Korrelation zwischen frühem Stress und Depressivität in der vorliegenden Arbeit repliziert die Befunde früherer Studien, die neben der drastisch höheren Prävalenz von Depression unter Personen mit frühen Stresserfahrungen außerdem ein jüngeres Erkrankungsalter¹⁹ und einen schwereren Krankheitsverlauf nach frühem Stress darstellen konnten.⁹³ Ein weiteres Merkmal dieses Kollektivs ist ein verändertes Therapieansprechen. Eine Metaanalyse von zehn klinischen Studien zeigte eine verminderte Antwort von Personen mit frühen Stresserfahrungen und Depression auf sowohl psychotherapeutische als auch psychopharmakologische beziehungsweise kombinierte Interventionen.⁹³ Nemeroff et al. konnten jedoch darstellen, dass Psychotherapie bei frühem Stress und Depressivität im Erwachsenenalter der Pharmakotherapie signifikant überlegen war. Eine Kombinationstherapie verbesserte das Outcome nur marginal.⁹⁴ Auch neurobiologische Studien deuten darauf hin, dass Depressivität nach frühen Stresserfahrungen eine eigenständige Subgruppe innerhalb der depressiven Störungen darstellt. So wurde beispielsweise bei Patienten mit Depression und frühen

Stresserfahrungen neben neuroendokrinen Veränderungen⁹⁵ auch ein signifikant vermindertes Hippocampus-Volumen gemessen.⁹⁶

Diese Ergebnisse sind Hinweise auf die Existenz einer Subform der Krankheitsentität „Depression“, die ätiologisch eng mit der Exposition gegenüber lebensgeschichtlich frühen aversiven Erfahrungen verbunden ist.⁹⁷ Die Identifikation dieses spezifischen Kollektivs depressiver Patienten und Patientinnen hat für die optimale Behandlung der depressiven Symptomatik und etwaiger Komorbiditäten auf der Grundlage der neurobiologischen Besonderheit dieser Subgruppe eine hohe klinische Relevanz.

Immunologische Risikofaktoren nach frühen Stresserfahrungen

Neben Depressivität konnte in der vorliegenden Arbeit auch ein stabiler Zusammenhang zwischen zahlreichen Parametern früher Stresserfahrungen und Leukozytenzahl herausgestellt werden. Insbesondere bei Frauen, die in ihrer Kindheit körperlich misshandelt oder sexuell missbraucht worden waren, zeigten sich hochsignifikant erhöhte Leukozytenkonzentrationen. Körperliche Misshandlung in der Kindheit war außerdem signifikant mit verschiedenen Maßzahlen der Cortisol-Aufwachreaktion assoziiert und prädiizierte eine verstärkte Cortisol-Ausschüttung innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen. Ein Zusammenhang zwischen weiteren Formen oder kumulativen Markern früher Stresserfahrungen und der Cortisol-Aufwachreaktion sowie zwischen frühem Stress und CRP-Konzentrationen insgesamt konnte nicht bestätigt werden (Abschnitt 3.3.3).

Die Assoziation von frühen Stresserfahrungen und pro-inflammatorischen Markern ist bereits mehrfach beschrieben. Danese et al. (2007) fanden im Rahmen der Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study (N = 1037) bei Personen mit frühen Stresserfahrungen signifikant höhere Werte für CRP, Fibrinogen und Leukozyten.³⁸ Auch erhöhte Konzentrationen pro-inflammatorischer Cytokine^{40,44} und eine veränderte Cortisolsekretion⁵³ nach frühem Stress konnten in mehreren Studien dargestellt werden. In einer zweistufigen Studie erfassten Cohen et al. bei 176 Personen zunächst Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz (GCR) sowie immunologische Kontrollvariablen, führten dann einen viralen Belastungstest durch und überprüften anschließend den Verbindung zwischen der immunologischen Antwort und dem Ausmaß der GCR. Auf diese Weise konnte sowohl der Zusammenhang zwischen frühem Stress und GCR als auch die Assoziation von GCR und erhöhten Konzentrationen pro-inflammatorischer Marker aufgezeigt werden.⁴⁴ In einer Übersichtsarbeit führt Ehlert (2013) die Befunde zu

frühem Stress und neuroimmunologischen Veränderungen zusammen und stellt unter anderem die Bedeutung genetischer Prädisposition, epigenetischer Modifikationen und sensitiver Zeitfenster heraus.⁹⁸

In dieser Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen frühem Stress und CRP-Konzentration. Ein möglicher Grund dafür ist, dass keine Informationen zu einem etwaigen Infekt der Studienteilnehmerinnen vorlagen. Ein aktuelles oder in der jüngsten Vergangenheit vorliegendes Infektgeschehen kann jedoch die CRP-Konzentration im Serum so empfindlich beeinflussen, dass die Berücksichtigung dieses Faktors als Kontrollvariable notwendig gewesen wäre.

Des Weiteren konnte die Verbindung von frühen Stresserfahrungen mit der Cortisol-Aufwachreaktion im Erwachsenenalter nur bedingt gezeigt werden. Diese Ergebnisse können zum Teil auf die im Verhältnis zur Gesamtstichprobe relativ kleine Stichprobe der Frauen zurückgeführt werden, die an der Speichelcortisol-Bestimmung teilnahmen ($n = 377$). Es ist möglich, dass die Gruppen von Frauen mit frühen Stresserfahrungen, insbesondere jene zur Differenzierung von frühem Stress, zu klein waren, um geringe Unterschiede zwischen den Gruppen zu detektieren. Außerdem könnte der ungekühlte und mehrtägige Transport von den Studienteilnehmerinnen zum Labor die Qualität der Speichelproben beeinflusst haben. Zwar gilt Cortisol grundsätzlich als stabil gegenüber einer Lagerung der Speichelproben bei Zimmertemperatur,⁹⁹ eine übermäßige Sonneneinstrahlung oder Kontamination der Proben mit Erregern bei zum Teil längerer Transportdauer ist jedoch nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde in vorhergegangenen Studien sowohl über erhöhte als auch über verminderte Cortisol-Konzentrationen nach frühen Stresserfahrungen berichtet.^{53,54} Diese Befunde sind möglicherweise abhängig von bestehenden Komorbiditäten, die hierdurch in der vorliegenden Arbeit den Effekt von frühem Stress auf Veränderungen der Cortisol-Aufwachreaktion verdeckt haben könnten.

4.2.3 Interaktionseffekt von sozialer Unterstützung und frühem Stress

Soziale Unterstützung war in der Interaktion mit multiplen frühen Stresserfahrungen mit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit assoziiert. Dieser Zusammenhang bestand in beide Richtungen: Während geringe soziale Unterstützung bei Frauen mit frühen Stresserfahrungen eine signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeit voraussagten, hatten Frauen mit großer sozialer Unterstützung nach frühem Stress eine signifikant niedrigere Pulswellengeschwindigkeit.

Die hier beschriebene Assoziation von frühen Stresserfahrungen und geringer sozialer Unterstützung repliziert die Befunde vorheriger Arbeiten, die ebenfalls eine enge Verknüpfung zwischen frühem Stress und wahrgenommener sozialer Unterstützung im Erwachsenenalter aufzeigen.^{100,101} Diese Ergebnisse stehen außerdem in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien, die geringe soziale Unterstützung bereits als kardiovaskulären Risikofaktor identifizieren konnten. Geringe soziale Unterstützung erhöht demnach die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.^{59,60} Darüber hinaus konnten Nagayoshi et al. im Rahmen einer longitudinalen Studie (N = 13.686) zeigen, dass Personen mit kleinem sozialen Netzwerk ein um 44% erhöhtes Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden. Dieser Zusammenhang wird teils auf behaviorale Faktoren, teils auf eine Aktivierung der HHNA zurückgeführt.¹⁰² Auch in dem kürzlich erschienenen Review von Inoue (2014) wird die Assoziation von geringer sozialer Unterstützung und kardiovaskulärem Outcome in Verbindung mit einer Aktivierung der HHNA und des sympathischen Nervensystems gebracht. Inoue bewertet geringe soziale Unterstützung dabei als einen chronischen sozialen Stressor. Als ein solcher kann geringe soziale Unterstützung unter anderem mittels inflammatorischer Prozesse und erhöhtem oxidativen Stress zur Entwicklung von Atherosklerose beitragen.¹⁰³

In der vorliegenden Arbeit wird zum ersten Mal die Bedeutung der Interaktion von frühem Stress und sozialer Unterstützung auf die kardiovaskuläre Gesundheit im Erwachsenenalter dargestellt. Da die Befunde jedoch auf der Grundlage einer hypothesengestützten explorativen Datenanalyse erhoben wurden, ist ihre Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Trotzdem sind sie wichtige Hinweise auf die entscheidende Rolle psychosozialer Faktoren hinsichtlich der Auswirkungen früher Stresserfahrungen im Erwachsenenalter. Zukünftige Forschung sollte diese Ergebnisse verfolgen und erweitern, um auf diese Weise den Weg für späte Interventionen nach kritischen Stresserfahrungen im Kindesalter zu bereiten.

4.3 Limitationen

Es bestehen einige Limitationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Datenqualität, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Diese Limitationen betreffen (1) das Studiendesign, (2) die Messinstrumente, (3) die Repräsentativität und (4) die Stichprobengröße.

(1) Die verwendeten Daten stammen aus der BEFRI-Studie, einer Fall-Kontroll-Studie mit einem Erhebungszeitpunkt. 1062 Studienteilnehmerinnen aus Berlin wurden einmalig ausführlich kardiovaskulär untersucht und in einem umfangreichen Fragebogen unter anderem zu Vorerkrankungen, Risikofaktoren und psychosozialen Faktoren befragt. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit weisen darauf hin, dass frühen Stresserfahrungen mit kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter assoziiert sind, obwohl sich frühe kardiovaskuläre Schäden (wie zum Beispiel arterielle Gefäßsteifigkeit) durch die verwendeten apparativen Methoden nicht nachweisen ließen. Der Krankheitsfortschritt und insbesondere die kardiovaskuläre Mortalität von Personen, die frühem Stress ausgesetzt waren, kann jedoch nicht beurteilt werden. Zur Untersuchung der kausalen pathogenetischen Mechanismen, insbesondere inflammatorischer Vorgänge und psychosozialer Faktoren, sowie zur Beobachtung von Krankheitsentwicklung und –verlauf ist eine prospektive Studie mit multiplen Datenerhebungen über einen längeren Zeitraum, gegebenenfalls bis ins hohe Erwachsenenalter notwendig.

(2) Das Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ist ein eigenständig auszufüllender Fragebogen zur retrospektiven Erfassung früher Stresserfahrungen. Aufgrund der rangskalierten Antwortmöglichkeiten und der möglichen Unterscheidung zwischen verschiedenen Formen von frühem Stress eignet sich der CTQ insbesondere zur differenzierten Erhebung früher aversiver Erfahrungen.⁷³ Ein grundsätzliches Problem von Fragebögen besteht in diesem Kontext jedoch darin, dass zur Beantwortung lediglich auf die eigenen, gegebenenfalls verzerrten Erinnerungen zurückgegriffen werden muss. Erlebnisse gelten jedoch erst ab dem dritten Lebensjahr als überhaupt erinnerbar¹⁰⁴ – es ist also wahrscheinlich, dass Stresserfahrungen vor dem dritten Lebensjahr durch einen Fragebogen nicht erfasst werden. Nicht nur werden jedoch Kinder in genau diesem Lebensabschnitt häufig Opfer von extremer Misshandlung oder Vernachlässigung,¹ extremer Stress in diesem jungen Alter gilt in Übereinstimmung mit dem Konzept der frühen Programmierung auch als besonders einflussstark.³²

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus dem Umstand, dass früher Stress anders als beispielweise Depression nicht einheitlich definiert ist. Durch den CTQ wird demnach ein Konzept von frühen Stresserfahrungen im Allgemeinen und von Misshandlung und Vernachlässigung im Speziellen abgebildet, das sich sowohl von dem anderer Erfassungsmethoden als auch von der Wahrnehmung der befragten Personen potentiell unterscheidet. Dies schränkt zum einen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein und lässt zum anderen offen, inwieweit die Ergebnisse des CTQ der subjektiven Betroffenheit durch frühe Stresserlebnisse entsprechen.

Depressivität wurde in der vorliegenden Studie durch das Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ),⁷⁶ soziale Unterstützung durch das ENRICH Social Support Inventory (ESSI)⁷⁹ erfasst. Obwohl es sich bei beiden Fragebögen um etablierte psychometrische Messinstrumente handelt, kann insbesondere der PHQ keine zuverlässige Diagnostik leisten. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der Begriff (Major) *Depression* vermieden und durch den *Depressivität* ersetzt.

(3) Für die BEFRI-Studie wurden ausschließlich Frauen rekrutiert, um angesichts der weiterhin männlichen Konnotation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen die kardiovaskuläre Gesundheit der Teilnehmerinnen mit der Selbsteinschätzung ihres persönlichen Risikos abzugleichen.⁶² Dieser Umstand schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit ein. Andererseits konnte durch die Rekrutierungsstrategie der BEFRI-Studie eine Studienpopulation erreicht werden, die repräsentativ die weibliche Bevölkerung Berlins mit Berücksichtigung der unterschiedlichen Stadtteile abbildete.

(4) Obwohl die Gesamtpopulation der Studie 1062 Teilnehmerinnen umfasste, waren die Stichproben der zusätzlichen Untersuchungen (Messung der Gefäßsteifigkeit, Echokardiographie, Cortisolmessungen) relativ klein (siehe Abschnitt 2.4.1). Es ist denkbar, dass die Power dieser Stichproben zu gering war, um auch kleine Unterschiede zwischen den Gruppen zu detektieren. Darüber hinaus gab es nur wenige Studienteilnehmerinnen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (n = 54). Dies ist wahrscheinlich durch den niedrigen Altersdurchschnitt (M = 50,26) sowie durch den Umstand bedingt, dass kardiovaskulär erkrankte Frauen möglicherweise einer Studienteilnahme und den damit verbundenen Unannehmlichkeiten seltener zustimmten.

4.4 Klinisch-praktische Implikationen

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zum Verständnis der späten Auswirkungen früher Stresserfahrungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit. Folgende Implikationen lassen sich aus den Forschungsergebnissen für die klinische Praxis ableiten.

(1) *Ein erheblicher Anteil von Frauen ist von frühen Stresserfahrungen betroffen.* Fast ein Drittel der befragten Frauen geben an, in ihrer Kindheit moderatem bis extremem Stress ausgesetzt gewesen zu sein. Damit hat dieser Risikofaktor, der mit zahlreichen psychischen und physischen Erkrankungen assoziiert ist (siehe Abschnitt 1.2), eine hohe Prävalenz. Die Folgen früher Stresserfahrungen insbesondere auf psychische Erkrankungen sind beträchtlich: Frühe Stresserfahrungen erhöhen das Lebenszeitrisko für eine schwere Depression um 75%¹⁹ und verfünffachen das Risiko für einen Suizidversuch.²⁰ Es besteht daher die Notwendigkeit, frühe Stresserfahrungen als signifikante Einflussgrößen psychischer und physischer Gesundheit stärker zu berücksichtigen und im klinischen Alltag z.B. im Rahmen der Sozialanamnese zu erfassen. Entscheidend dafür ist zunächst ein öffentlicher und fachbezogener Diskurs über Kindesmisshandlung und -vernachlässigung in Deutschland. Ein Beispiel dafür ist die kürzlich erschienene Streitschrift aus der rechtsmedizinischen Abteilung der Charité von Michael Tsokos und Saskia Guddat, die dieses nach wie vor tabuisierte Thema gesellschaftspolitisch verhandelt.¹ Andererseits sollte medizinisches Fachpersonal für die Bedeutung früher Stresserfahrungen sensibilisiert und im Umgang mit betroffenen Personen geschult sein. Diese Maßnahmen könnten im Sinne einer ganzheitlichen Medizin die Einschätzung des individuellen Risikoprofils von Patientinnen und Patienten verbessern und gegebenenfalls den Weg für frühe Interventionen bereiten.

(2) *Frauen mit frühen Stresserfahrungen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.* Frauen, die in mehrfacher Hinsicht frühem Stress ausgesetzt waren, litten mit einer im Vergleich zur Kontrollgruppe vierfach erhöhten Wahrscheinlichkeit an einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Anpassung an klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren minderte die Effektstärke nur geringfügig (OR: 3,60; CI 95%: 1,53-8,47; p = ,003). Anhand dieser Befunde zeigt sich eine besonders gefährdete Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen. Betroffene Personen sollten in der klinischen Praxis über ihr Risiko aufgeklärt und gegebenenfalls Früherkennungsmaßnahmen zugeführt werden. Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass sich der Zusammenhang von frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulären Erkrankungen möglicherweise nicht (nur) in

atherosklerotischen Veränderungen ausdrückt, sondern andere pathophysiologischen Mechanismen wie zum Beispiel die autonome Dysregulation betrifft (siehe Abschnitt 4.2). Diese und andere Arbeiten liefern Hinweise darauf, dass Personen mit frühen Stresserfahrungen eine eigene Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen bilden, die sich maßgeblich auf der Grundlage einer veränderten neuroendokrinen und autonomen Aktivierung konstituiert. Die daraus folgenden spezifischen pathogenetischen Vorgänge, die schließlich zu der Manifestation kardiovaskulärer Ereignisse führen können, machen möglicherweise die Konzeption neuartiger Präventions-, Früherkennungs- und Behandlungsprogramme für diese besonders belastete Risikogruppe notwendig.

(3) *Psychosoziale Faktoren beeinflussen kritisch die Auswirkungen früher Stresserfahrungen.* Diese Forschungsarbeit zeigt anhand sozialer Unterstützung und Depressivität beispielhaft die besondere Relevanz psychosozialer Faktoren nach frühen Stresserfahrungen auf. Depressive Störungen sind eine häufige Komorbidität nach schweren Stresserfahrungen in der Kindheit.¹⁶ Viele Befunde sprechen außerdem dafür, dass depressive Personen mit frühen Stresserfahrungen eine Subgruppe innerhalb depressiver Patientinnen und Patienten bilden, die sowohl spezielle pathophysiologische als auch klinische Eigenschaften aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.2). In der klinischen Praxis ist es demzufolge einerseits notwendig, für Personen mit frühen Stresserfahrungen routinemäßig ein Depressionsscreening durchzuführen und die Behandlung an die besonderen Merkmale dieser Subgruppe anzupassen.⁹⁴ Andererseits sollte berücksichtigt werden, dass Depressivität bei Personen mit frühen Stresserfahrungen unter anderem das Gesundheitsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zusätzlich erhöhen kann. Personen, die auf diese Art und Weise mehrfach belastet sind, sollten darüber aufgeklärt und risikoadaptiert in Vorsorgeprogramme integriert werden.

Geringe wahrgenommene soziale Unterstützung unter Personen mit frühen Stresserfahrungen ist ein weiterer Aspekt, der zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beitragen könnte. In einer Übersichtsarbeit konnten Lett et al. (2005) darstellen, dass geringe soziale Unterstützung das kardiovaskuläre Risiko erhöht.⁶⁰ Weitere Befunde weisen außerdem darauf hin, dass hohe soziale Unterstützung einen protektiven Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit hat.⁶¹ Dies ist klinisch-praktisch von besonderem Interesse, weil soziale Unterstützung in der Gegenwart von extern beeinflussbar ist. Während die Exposition gegenüber frühem Stress nicht rückgängig gemacht werden kann, könnte die Aktivierung sozialer Ressourcen dazu beitragen, dass

die gesundheitlichen Auswirkungen früher Stresserfahrungen gemindert werden. Psychotherapeutische Interventionen und die gezielte Förderung der sozialen Einbindung könnten auch im Erwachsenenalter auf diese Weise wirkungsvoll dem Erkrankungsrisiko durch frühen Stress entgegenwirken.

4.5 Wissenschaftliche Implikationen

Neben den dargestellten klinischen Implikationen kann diese Arbeit auch wichtige wissenschaftliche Impulse liefern. Der folgende Abschnitt skizziert auf der Grundlage zentraler Ergebnisse zwei Forschungsthemen, deren Bearbeitung sich logisch an die vorliegende Studie anschließt, und gibt damit einen konkreten Ausblick auf zukünftige Forschungsschwerpunkte.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine markante Diskrepanz zwischen dem epidemiologischen Zusammenhang von frühen Stresserfahrungen und kardiovaskulärer Morbidität und der Darstellbarkeit präklinischer Atherosklerose. Während die Assoziation von frühem Stress mit kardiovaskulären Erkrankungen repliziert werden konnte, waren die Parameter atherosklerotischer Veränderungen unter Frauen mit frühen Stresserfahrungen nicht signifikant erhöht. Diese Befunde implizieren in der Zusammenschau mit bisherigen Forschungsergebnissen zu kardiovaskulären Parametern nach frühen Stresserfahrungen,^{35,36} dass sich kardiovaskuläre Erkrankungen in diesem Kollektiv nicht (ausschließlich) auf der Grundlage atherosklerotischer Veränderungen manifestieren. Stattdessen wäre es denkbar, dass eine autonome Dysregulation nach frühem Stress entscheidend zur kardiovaskulären Pathogenese beitragen könnte. Zur Überprüfung dieser Hypothese sollten im Rahmen zukünftiger Studien nicht nur präklinische kardiovaskuläre Parameter in Ruhe, sondern auch in Reaktion auf akuten Stress erhoben werden. Dabei sollte sowohl der Ausmaß als auch die Dynamik der autonomen Reaktion erfasst und getestet werden, inwiefern diese den Zusammenhang zwischen frühem Stress und kardiovaskulären Erkrankungen vermittelt. Hinsichtlich der Entwicklung wirkungsvoller Interventionen ist es außerdem entscheidend, zu differenzieren, welchen Effekt physischer im Vergleich zu psychischer Stress auf die autonome Reaktion bei Personen mit lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen hat.

Außerdem wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass es sich bei Frauen mit frühen Stresserfahrungen um eine spezifische Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen handelt, die sich unter anderem hinsichtlich psychosozialer und inflammatorischer

Merkmale von der Kontrollgruppe unterscheidet. In einem Review über Kindesmisshandlung und psychopathologische Folgen fordern Teicher und Samson (2013) die Einführung des Zusatzes „with early life stress“ zu klinischen Diagnosen, um eine effektive Erforschung und Behandlung dieser Subgruppen zu erzielen. Diese Forderung steht im Zusammenhang mit dem Konzept von Eco-Phänotypen, das eine phänotypische Spezialisierung aufgrund von Umweltbedingungen bezeichnet. Dabei wird proklamiert, dass Umwelteinflüsse auf der Grundlage genetischer Prädisposition abhängig von Typ, Schweregrad und Zeitpunkt der Exposition das individuelle Erkrankungsrisiko formen.⁹⁷ Am Beispiel der Major Depression nach frühen Stresserfahrungen wird deutlich, dass innerhalb einer Krankheitsentität Subgruppen existieren, die sich signifikant hinsichtlich ihres ätiologischen Hintergrunds, biologischer Merkmale und assoziierter Komorbiditäten unterscheiden. Es ist plausibel, dass sich diese Gruppen folglich auch in Hinblick auf ihren Krankheitsverlauf und den Behandlungserfolg unterscheiden (siehe Abschnitt 4.2.2).

Durch die konsequente Erfragung des Vorliegens früher Stresserfahrungen im klinischen Alltag könnten zukünftig große Populationen spezifischer Subgruppen erforscht und der Einfluss individueller Umwelterfahrungen auf die pathophysiologische Genese und klinische Präsentation von Krankheiten untersucht werden. Eine systemorientierte klinische Forschung ermöglicht so neue Perspektiven auf scheinbar bekannte Sachverhalte und fördert die Integration dieser in ein Modell multifaktorieller Krankheitsentstehung. Ein solches ganzheitliches Konzept von Gesundheit bildet die Grundlage für die Entwicklung und Etablierung personalisierter Medizin.

Das Ziel künftiger Forschung sollte sein, die neurobiologischen Mechanismen kritischer Umwelteinflüsse zu untersuchen und die Ergebnisse unter dem Anspruch einer modernen, personalisierten Medizin in die klinische Anwendung zu bringen. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse ermöglicht in Zukunft die strategische Konzeption früher Interventionen, risikoadaptierter Diagnostik und effektiver Behandlung assoziierter Komorbiditäten im Erwachsenenalter.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Tsokos M, Guddat S. Deutschland misshandelt seine Kinder. München: Droemer Verlag; 2014.
2. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
4. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
5. Todesursachen. Anzahl der Gestorbenen nach ausgewählten Todesursachen 2012. . 2013. (Accessed 03.11.2014, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursache/n/Tabellen/EckdatenTU.html;jsessionid=8862D0998267FC7364418DB472C45E41.cae2.>)
6. Krankheitskosten. Tabellen zur Krankheitskostenrechnung mit methodischer Beschreibung des Rechensystems für die Jahre 2002, 2004, 2006 und 2008 (Fachserie 12, 7.2). 2010. (Accessed 03.11.2014, at https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.pdf?__blob=publicationFile.)
7. Wilson P. Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease. In: Cannon C, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2015.
8. Tofler G. Psychosocial factors in acute myocardial infarction. In: Silver J, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2015.
9. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7S-14S.
10. Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. C-reactive protein induces release of both endothelial microparticles and circulating endothelial cells in vitro and in vivo: further evidence of endothelial dysfunction. *Clin Chem* 2011;57:1757-61.
11. Laurent S, Alivon M, Beausssier H, Boutouyrie P. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann Med* 2012;44 Suppl 1:S93-7.
12. Häuser W, Schmutzer G, Brahler E, Glaesmer H. Maltreatment in childhood and adolescence: results from a survey of a representative sample of the German population. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:287-94.
13. Edwards VJ, Holden GW, Felitti VJ, Anda RF. Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents:

results from the adverse childhood experiences study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1453-60.

14. Fang X, Brown DS, Florence CS, Mercy JA. The economic burden of child maltreatment in the United States and implications for prevention. *Child Abuse Negl* 2012;36:156-65.

15. Mullen PE, Romans-Clarkson SE, Walton VA, Herbison GP. Impact of sexual and physical abuse on women's mental health. *Lancet* 1988;1:841-5.

16. Wise LA, Zierler S, Krieger N, Harlow BL. Adult onset of major depressive disorder in relation to early life violent victimisation: a case-control study. *Lancet* 2001;358:881-7.

17. Danese A, Moffitt TE, Harrington H, et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:1135-43.

18. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, et al. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA* 1997;277:1362-8.

19. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:49-56.

20. Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA* 2001;286:3089-96.

21. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001349.

22. Mullen PE, Martin JL, Anderson JC, Romans SE, Herbison GP. The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study. *Child Abuse Negl* 1996;20:7-21.

23. Wegman HL, Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med* 2009;71:805-12.

24. Korkeila J, Vahtera J, Korkeila K, et al. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart* 2010;96:298-303.

25. Halonen JI, Stenholm S, Pentti J, et al. Childhood Psychosocial Adversity and Adult Neighborhood Disadvantage as Predictors of Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Circulation* 2015.

26. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, et al. Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation* 2004;110:1761-6.

27. Riley EH, Wright RJ, Jun HJ, Hibert EN, Rich-Edwards JW. Hypertension in adult survivors of child abuse: observations from the Nurses' Health Study II. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:413-8.
28. Alastalo H, Raikkonen K, Pesonen AK, et al. Cardiovascular health of Finnish war evacuees 60 years later. *Ann Med* 2009;41:66-72.
29. Batten SV, Aslan M, Maciejewski PK, Mazure CM. Childhood maltreatment as a risk factor for adult cardiovascular disease and depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:249-54.
30. Dorner G. [Possible significance of prenatal and-or perinatal nutrition for the pathogenesis of obesity]. *Acta biologica et medica Germanica* 1973;30:K19-22.
31. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359:61-73.
32. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:434-45.
33. Kaffman A, Meaney MJ. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:224-44.
34. Meaney MJ. Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child development* 2010;81:41-79.
35. Heim C, Newport DJ, Heit S, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000;284:592-7.
36. Loria AS, D'Angelo G, Pollock DM, Pollock JS. Early life stress downregulates endothelin receptor expression and enhances acute stress-mediated blood pressure responses in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299:R185-91.
37. Su S, Wang X, Kapuku GK, et al. Adverse childhood experiences are associated with detrimental hemodynamics and elevated circulating endothelin-1 in adolescents and young adults. *Hypertension* 2014;64:201-7.
38. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1319-24.
39. Danese A, Caspi A, Williams B, et al. Biological embedding of stress through inflammation processes in childhood. *Mol Psychiatry* 2011;16:244-6.
40. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, Karlson EW, Rich-Edwards JW. Inflammation and early-life abuse in women. *Am J Prev Med* 2012;43:611-20.
41. Klengel T, Mehta D, Anacker C, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 2013;16:33-41.

42. Radtke KM, Schauer M, Gunter HM, et al. Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Transl Psychiatry* 2015;5:e571.
43. Pace TW, Wingefeld K, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim CM. Increased peripheral NF-kappaB pathway activity in women with childhood abuse-related posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun* 2012;26:13-7.
44. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:5995-9.
45. Heim C, Miller AH. Depression. In: Ehlert U, von Känel R, eds. *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
46. Nieman L. Measurement of cortisol in serum and saliva. In: Lacroix A, ed. *UpToDate*. Waltham, Ma: UpToDate; 2015.
47. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 1997;61:2539-49.
48. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:313-33.
49. Heim C, Nater UM, Maloney E, Boneva R, Jones JF, Reeves WC. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:72-80.
50. Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:745-51.
51. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:617-26.
52. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;182:54-7.
53. Meinlschmidt G, Heim C. Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:568-76.
54. Gunnar MR, Morison SJ, Chisholm K, Schuder M. Salivary cortisol levels in children adopted from romanian orphanages. *Dev Psychopathol* 2001;13:611-28.
55. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.

56. Charlson FJ, Stapelberg NJ, Baxter AJ, Whiteford HA. Should global burden of disease estimates include depression as a risk factor for coronary heart disease? *BMC Med* 2011;9:47.
57. Otte C, Neylan TC, Pipkin SS, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 2005;162:2139-45.
58. Shimbo D, Davidson KW, Haas DC, Fuster V, Badimon JJ. Negative impact of depression on outcomes in patients with coronary artery disease: mechanisms, treatment considerations, and future directions. *J Thromb Haemost* 2005;3:897-908.
59. Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J Intern Med* 2000;247:629-39.
60. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med* 2005;67:869-78.
61. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Social support and prognosis in patients at increased psychosocial risk recovering from myocardial infarction. *Health Psychol* 2007;26:418-27.
62. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, et al. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women--the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med* 2015;13:52.
63. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:403-19.
64. McCulloch D, Hayward R. Screening for type 2 diabetes mellitus. In: Nathan D, Elmore J, eds. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2015.
65. Vijan S. Screening for lipid disorders. In: Freeman M, Elmore J, eds. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2015.
66. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res* 2014;37:999-1007.
67. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
68. Colucci W, Chen H. Natriuretic peptide measurement in heart failure. In: Gottlieb S, Jaffe A, eds. *UpToDate*. Waltham, Ma: UpToDate; 2015.
69. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A, et al. German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* 2012;12:730.

70. Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C, et al. [The German version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): preliminary psychometric properties]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2010;60:442-50.
71. Wingenfeld K, Schafer I, Terfehr K, et al. [The reliable, valid and economic assessment of early traumatization: first psychometric characteristics of the German version of the Adverse Childhood Experiences Questionnaire (ACE)]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2011;61:e10-4.
72. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 1994;151:1132-6.
73. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 2003;27:169-90.
74. Paivio SC, Cramer KM. Factor structure and reliability of the Childhood Trauma Questionnaire in a Canadian undergraduate student sample. *Child Abuse Negl* 2004;28:889-904.
75. Klinitzke G, Romppel M, Hauser W, Braehler E, Glaesmer H. [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2012;62:47-51.
76. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999;282:1737-44.
77. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem „Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 2004;50:171-81.
78. Lyness J. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. In: Roye-Byrne P, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2015.
79. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med* 2001;63:747-55.
80. Cordes A, Herrmann-Lingen C, Büchner B. Repräsentative Normierung des ENRICHD-Social-Support-Instrument (ESSI) – Deutsche Version. *Klinische Diagnostik und Evaluation* 2009;2:16-32.
81. Kendel F, Spaderna H, Sieverding M, et al. Eine deutsche Adaptation des ENRICHD Social Support Inventory (ESSI). *Diagnostica* 2011;57:99-106.
82. Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD): study design and methods. The ENRICHD investigators. *Am Heart J* 2000;139:1-9.
83. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone

- concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:916-31.
84. Fekedulegn DB, Andrew ME, Burchfiel CM, et al. Area under the curve and other summary indicators of repeated waking cortisol measurements. *Psychosom Med* 2007;69:651-9.
85. Smyth N, Clow A, Thorn L, Hucklebridge F, Evans P. Delays of 5-15 min between awakening and the start of saliva sampling matter in assessment of the cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1476-83.
86. Griefahn B, Robens S. Cortisol awakening response: are sampling delays of 15 minutes acceptable? *Int J Psychophysiol* 2011;82:202-5.
87. Okun ML, Krafty RT, Buysse DJ, et al. What constitutes too long of a delay? Determining the cortisol awakening response (CAR) using self-report and PSG-assessed wake time. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:460-8.
88. Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*: SAGE Publications; 2013.
89. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986;51:1173-82.
90. Rink L. *Einflüsse auf das Immunsystem. Immunologie für Einsteiger*: Springer Berlin Heidelberg; 2015:207-19.
91. Sehti D, Bellis M, Hughes K, Gilbert R, Mitis F, Galea G. *European report on preventing child maltreatment*. World Health Organization; 2013.
92. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
93. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012;169:141-51.
94. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:14293-6.
95. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry* 2008;63:398-405.
96. Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:2072-80.

97. Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 2013;170:1114-33.
98. Ehler U. Enduring psychobiological effects of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1850-7.
99. Nalla AA, Thomsen G, Knudsen GM, Frokjaer VG. The effect of storage conditions on salivary cortisol concentrations using an enzyme immunoassay. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2015;75:92-5.
100. Sperry DM, Widom CS. Child abuse and neglect, social support, and psychopathology in adulthood: a prospective investigation. *Child Abuse Negl* 2013;37:415-25.
101. Horan JM, Widom CS. From Childhood Maltreatment to Allostatic Load in Adulthood: The Role of Social Support. *Child Maltreat* 2015.
102. Nagayoshi M, Everson-Rose SA, Iso H, Mosley TH, Jr., Rose KM, Lutsey PL. Social network, social support, and risk of incident stroke: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;45:2868-73.
103. Inoue N. Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2014;21:391-401.
104. Epstein MA, Bottoms BL. Explaining the forgetting and recovery of abuse and trauma memories: possible mechanisms. *Child Maltreat* 2002;7:210-25.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Jana Wesselmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen nach lebensgeschichtlich frühen Stresserfahrungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autor_innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

16.12.2015

Datum

Jana Wesselmann

Anteilserklärung an Publikationen

Jana Wesselmann hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation1: Kendel F, Wesselmann J, Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V, Gaissmaier W. Do women underestimate or overestimate their cardiovascular risk?
(Publikation in Vorbereitung)

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Beteiligung an der Auswertung der Ergebnisse, Mitarbeit an der Konzeption und an der Anfertigung des Manuskripts.

Publikation 2: Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rücke M, Flöel A, Gaissmaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women – The BEFRI Study: a randomized cross-sectional study. BMC Med 2015;13:52.
(Im Acknowledgement der Publikation erwähnt)

Beitrag im Einzelnen: Organisation und Durchführung der Cortisol-Bestimmung im Speichel, Auswertung der Cortisol-Daten und der psychosozialen Variablen.

DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Christine Heim. Ihr umfassendes Interesse an psychobiologischen Fragestellungen und ihre fachliche Kompetenz auf dem Gebiet der frühen Programmierung von Krankheitsvulnerabilität haben diese Arbeit inspiriert und begleitet. Ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten war während dieser Zeit ein enormer Ansporn.

Große Unterstützung erfuhr ich außerdem durch PD Dr. Friederike Kendel. Ihr aufmerksamer und kritischer Blick und ihre fachlichen und persönlichen Ratschläge waren für mich eine wertvolle Bereicherung.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich darüber hinaus bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Psychologie für die angenehme und kollegiale Arbeitsumgebung und im Besonderen bei Heiko Klawitter und Karin de Punder für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Durchführung der Cortisol Immunoassays bedanken. Cordula Rackwitz war zu jeder Zeit eine hilfsbereite Ansprechpartnerin für mich.

Diese Arbeit ist im Rahmen eines interdisziplinären Forschungsprojekts entstanden. Ein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek für die Planung und Realisierung der Berliner Frauen Risikoevaluation (BEFRI) Studie. Für die fruchtbare interdisziplinäre Zusammenarbeit möchte ich mich ganz besonders bei Prof. Dr. Verena Stangl aus der medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité bedanken. Ich danke außerdem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern vom Institut für Geschlechterforschung in der Medizin, die an der Durchführung der BEFRI-Studie beteiligt waren, insbesondere Dr. Sabine Oertelt-Prigione, Mirjam Rücke und Dr. Ute Seeland.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht entstanden wäre.

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.