

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bestehen Störungen im Glukosestoffwechsel und ein metabolisches
Risikoprofil bei gesunden Probandinnen mit lebensgeschichtlich früher
Traumatisierung?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Michaela Stenzel

aus Essen

Datum der Promotion: 21.06.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Wingenfeld K, Kuehl LK, Boeker A, Schultebrucks K, Schulz A, Stenzel J, Spitzer C, Otte C. Are adverse childhood experiences and depression associated with impaired glucose tolerance in females? An experimental study. *Journal of Psychiatric Research*. 2017.

Mein Beitrag dazu war die Rekrutierung und das Screening der gesunden Kontrollprobandinnen sowie die Organisation und Terminierung der Untersuchungstermine, die Durchführung des oralen Glukosetoleranztests, die venöse Blutentnahme zur Bestimmung weiterer laborchemischer Parameter und die körperliche Untersuchung.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	3
1. Einleitung	4
1.1. Problemstellung	4
1.2. Theoretischer Hintergrund	5
1.2.1. Definition von Trauma.....	5
1.2.2. Frühe traumatische Erlebnisse	6
1.2.3. Psychische und somatische Folgen früher Traumatisierung	8
1.2.4. Das metabolische Syndrom und frühe Traumatisierung.....	10
1.2.5. Der Glukosestoffwechsel und lebensgeschichtlich frühe Traumatisierung	14
1.3. Erklärungsmodelle metabolischer Folgen von frühem traumatischem Stress	16
1.3.1. Stress und die physiologische Stressreaktion.....	16
1.3.2. Veränderungen der Stressantwort durch traumatische Erlebnisse	18
1.3.3. Allostase.....	20
1.3.4. Neuroimmunologische Netzwerk-Hypothese	21
1.3.5. Weitere biologische Veränderungen nach früher Traumatisierung	22
1.4. Zusammenführung der Erkenntnisse	23
1.5. Zielsetzung und Fragestellungen der Untersuchung	24
2. Material und Methoden	25
2.1. Untersuchungsdesign	25
2.2. Stichprobe	25
2.3. Untersuchungsverfahren	27
2.3.1. Psychometrische Diagnostik	27
2.3.2. Oraler Glukosetoleranztest und laborchemische Parameter	28
2.3.3. Beurteilung der laborchemischen Parameter	29
2.3.4. Klinische Untersuchung.....	31
2.4. Statistische Analysen	33
3. Ergebnisse	34
3.1. Die Stichprobe	34
3.2. Oraler Glukosetoleranztest	35
3.3. Matsuda-Index	38
3.4. HOMA-Index	38
3.5. HbA1c	39
3.6. Metabolisches Syndrom	39

3.7. Korrelationen	40
4. Diskussion.....	42
4.1. Frühe traumatische Erlebnisse und eine gestörte Glukosetoleranz.....	43
4.2. Frühe traumatische Erlebnisse und das metabolische Syndrom	51
4.3. Methodenkritische Diskussion.....	52
4.4. Zusammenfassung	53
5. Literaturverzeichnis	55
6. Abkürzungsverzeichnis	68
7. Abbildungsverzeichnis	69
8. Tabellenverzeichnis	70
9. Eidesstattliche Versicherung	71
10. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	72
11. Lebenslauf	73
12. Publikationsliste.....	74
13. Danksagung.....	75

Zusammenfassung

Einleitung: Jeder dritte Mensch in Deutschland ist von einer Form des Kindesmissbrauchs betroffen. Seit der Pionierarbeit der Adverse Childhood Experiences Study ist erwiesen, dass frühe traumatische Erlebnisse (early life stress, ELS) bis ins Erwachsenenalter wirken und die Entstehung von somatischen und psychischen Erkrankungen begünstigen. Aktuelle Studien weisen auch auf einen Zusammenhang zwischen frühen Traumata und Diabetes mellitus Typ 2 im Erwachsenenalter hin, welcher unabhängig von Adipositas und psychischen Komorbiditäten bestehen könnte. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob bei somatisch und psychisch gesunden Frauen mit ELS Veränderungen im Glukosemetabolismus und eine erhöhte Prävalenz weiterer Risikofaktoren des metabolischen Syndroms vorliegen.

Material und Methoden: Insgesamt wurden 21 Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen und 36 Frauen ohne Traumatisierung in die Studie eingeschlossen. Alle Probandinnen wurden mittels klinischer Interviews auf Traumata und psychische Erkrankungen untersucht. Daraufhin erfolgte die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT), die Bestimmung laborchemischer Parameter und weiterer Risikofaktoren für das metabolische Syndrom. Die Datenauswertung erfolgte mittels des statistischen Bearbeitungssystems Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 23. Die Glukose- und Insulinkonzentration im oGTT wurde durch Varianzanalysen mit Messwiederholung analysiert. Es wurde ein alpha-Niveau von .05 gewählt. Für die Analyse von Korrelationen wurde die Fläche unter der Kurve für die Glukose- und Insulinkonzentration im oGTT berechnet und mit der Schwere des Kindheitstraumas und den metabolischen Risikofaktoren korreliert. Die Berechnung soziodemographischer und klinischer Daten erfolgte mit dem t-Test für unabhängige Stichproben und dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Daten.

Ergebnisse: Probandinnen mit frühen traumatischen Erlebnissen wiesen einen signifikant höheren BMI auf als die Kontrollgruppe. Im oGTT zeigte sich jedoch für die Glukose- und Insulinkonzentration kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch bei Kontrolle für den BMI änderte sich dieses Ergebnis nicht. Frauen mit ELS wiesen signifikant häufiger erhöhte Triglyzeride auf, während für weitere Risikofaktoren des metabolischen Syndroms kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der Glukose- und Insulinkonzentration im oGTT. Der BMI war positiv korreliert mit der Gesamtsumme des Childhood Trauma Questionnaire, für weitere Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms zeigten sich jedoch keine Korrelationen.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Anhalt für eine gestörte Glukosetoleranz oder eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei somatisch und psychisch gesunden Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen. Es lässt sich vermuten, dass es keinen vom Gewicht und psychischen Komorbiditäten unabhängigen Zusammenhang zwischen ELS und Diabetes mellitus Typ 2 und dem metabolischen Syndrom gibt.

Abstract

Introduction: Every third person in Germany is affected by one kind of child abuse. Since the pioneering work of the Adverse Childhood Experiences Study, it has been shown that early life stress (ELS) effects the individual into adulthood and promotes the development of somatic and mental illnesses. Recent studies suggest an association between early trauma and type 2 diabetes mellitus (DM2), which may be independent of obesity and psychological comorbidities. Aim of this study is to investigate whether there is a change in glucose metabolism and a higher prevalence for risk factors of the metabolic syndrome in somatically and mentally healthy women with ELS.

Material and Methods: A total of 21 women with ELS and 36 women without trauma were enrolled in the study. All subjects were interviewed for traumatic experiences and mental illnesses. Followed by an oral glucose tolerance test (oGTT), examination of laboratory parameters and physical examination for the risk factors of the metabolic syndrome. Data was analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23. Concentration of Glucose and insulin during oGTT was analyzed by repeated measures of variance analysis. An alpha level of .05 was chosen. For the analysis of correlations the area under the curve for glucose and insulin concentration in oGTT was calculated and correlated with severity of childhood trauma and prevalence of metabolic risk factors. Sociodemographic and clinical data were calculated using the t-test for independent samples and the chi-square test for categorical data.

Results: Subjects with ELS had a significantly higher BMI than the controls. In the oGTT, however, there was no significant difference for the concentrations of glucose and insulin. Even after controlling for BMI, this result did not change. Women with ELS were significantly more likely to have elevated triglycerides, while there was no significant difference between the groups for other risk factors of the metabolic syndrome. There was no significant correlation between severity of the trauma and concentration of glucose and insulin in the oGTT. BMI was positively correlated with the sum in the Childhood Trauma Questionnaire, but further diagnostic criteria for the metabolic syndrome showed no positive correlation.

Conclusion: Somatically and psychologically healthy women with ELS showed no evidence of impaired glucose tolerance or higher prevalence of the metabolic syndrome. It can be assumed that there is no relationship between ELS and DM2 and the metabolic syndrome, which is independent from weight and psychological comorbidities.

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Wenn wir von traumatisierten Kindern hören, macht uns das wütend, sprachlos, nachdenklich. Es bedeutet, dass ein Mensch in jungen Jahren Erfahrungen machen musste, die seine Bewältigungsstrategien und Verarbeitungsmechanismen überfordert haben, ihn überwältigenden Stress und eventuell sogar eine Bedrohung seiner Existenz haben erleben lassen. Und auch wenn die bedrohliche Situation längst vorüber ist, wirkt das Erlebte nach. Frühe traumatische Erlebnisse (early life stress, ELS) führen zu einem erhöhten Risiko für psychische, aber auch somatische Erkrankungen im Erwachsenenalter. Spätestens nach Veröffentlichung der „Adverse Childhood Experience“ (ACE) Studie (1) wurde dem Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und dessen umfassenden Folgen in Hinblick auf die körperliche und psychische Gesundheit mehr Aufmerksamkeit geschenkt und es folgten weitere Forschungsarbeiten, die ihn empirisch bestätigten.

Sowohl psychische Störungen, wie Depressionen, Suizid, Angststörungen, Abhängigkeitserkrankungen, Essstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen und manche Persönlichkeitsstörungen (2-4) als auch viele körperliche Erkrankungen und Beschwerden sind mit ELS assoziiert. Dazu gehören Infektionskrankheiten, chronische Schmerzen, Fatigue, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Asthma, kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht, chronische Entzündungen und ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand (5-8). Weitere Folgen von frühen traumatischen Erlebnissen sind gesundheitsschädliches Verhalten, wie vermehrter Alkoholkonsum, Rauchen, Gewalttätigkeit, geringere körperliche Aktivität, erhöhtes Risikoverhalten und ein verminderter Konsum von Obst und Gemüse (9, 10), sowie ein geringerer sozioökonomischer Status durch einen verminderten Bildungsgrad und ein niedrigeres Einkommen (11, 12).

Viele aktuelle Studien weisen auch auf einen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms und lebensgeschichtlich früher Traumatisierung hin. Dazu gehören die bauchbetonte Adipositas, Bluthochdruck und erhöhte Blutfettwerte, sowie eine Insulinresistenz oder ein Diabetes mellitus Typ 2 (Definition der International Diabetes Foundation, IDF). Im speziellen wurde in aktuellen Meta-Analysen auch der Zusammenhang zwischen frühen traumatischen Erlebnissen und dem Diabetes mellitus Typ 2 im Erwachsenenalter beschrieben (13, 14). Unklar ist bis heute, welche Mechanismen zu dieser Assoziation führen und ob es direkte oder indirekte Beziehungen sind. Es liegt zu meinem besten Wissen bisher noch keine Arbeit vor, die den Versuch unternimmt, den

Glukosestoffwechsel nach ELS unabhängig von somatischen und psychischen Erkrankungen zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei somatisch und psychisch gesunden Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt und die Prävalenz von Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob bei klinisch gesunden Probandinnen mit ELS Veränderungen im Glukosestoffwechsel vorliegen. Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden durch meine Arbeitsgruppe veröffentlicht in: Wingenfeld et al. Are adverse childhood experiences and depression associated with impaired glucose tolerance in females? An experimental study. *Journal of Psychiatric Research*, 2017 (15).

1.2. Theoretischer Hintergrund

1.2.1. Definition von Trauma

Die erste Beschreibung von Symptomen posttraumatischer Belastung findet sich bereits in einer der ältesten überlieferten Schriften, dem Gilgamesch-Epos. Doch erst mit dem zeitlichen Zusammenfall der Entstehung einer moderneren und wissenschaftlicheren Psychiatrie und des Ersten Weltkrieges erfolgte in der Neuzeit die systematische Beobachtung und Erforschung der Folgen seelischer Traumatisierung (16). Es kehrten immer mehr Soldaten des ersten Weltkrieges als sogenannte „Kriegszitterer“ zurück (17), die Symptome wie unkontrollierbares Weinen, Lähmungen, Verstummen oder Stottern, Ertauben, starkes Schwitzen und quälende Alpträume aufwiesen (18). Der amerikanische Psychiater Abram Kardiner untersuchte die Rückkehrer und bezeichnete das Zusammentreffen von somatischen und psychologischen Symptomen als „physioneurosis“ und prägte damit 1941 die Grundlage für das Konzept der Posttraumatischen Belastungsstörung (19). Doch erst 1980, nachdem sich auch bei den Soldaten des Zweiten Weltkrieges, Rückkehrern des Vietnamkrieges und den Überlebenden der Konzentrationslager ähnliche Symptome gezeigt hatten, wurde die Posttraumatische Belastungsstörung definiert und als Diagnose in den DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, zu deutsch: Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen) aufgenommen.

Heute wird ein traumatisches Erlebnis in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10, International Statistical

Classification of Diseases and Related Health Problems) definiert als „ein belastendes Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer, mit einem außergewöhnlichen bedrohlichen oder katastrophalen Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde (z.B. Naturkatastrophe oder menschlich verursachtes schweres Unheil („man made disaster“), Kampfeinsatz, schwerer Unfall, Beobachtung des gewaltsamen Todes Anderer oder Opfersein von Folter, Terrorismus, Vergewaltigung, Misshandlungen oder anderen Verbrechen)“ (20). Kinder sind aufgrund ihrer Abhängigkeit, Verletzlichkeit und relativen sozialen Unsichtbarkeit besonders gefährdet für Misshandlung (21) und belastenden Situationen, die ihre Bewältigungsstrategien übersteigen in besonderem Maße ausgeliefert. In Folge dessen bedarf es einer besonderen Definition und Beachtung von traumatischen Erlebnissen im Kindesalter.

1.2.2. Frühe traumatische Erlebnisse

Allgemein werden frühe traumatische Erlebnisse unter dem Begriff des Kindesmissbrauchs zusammengefasst. Dieser wird von der Weltgesundheitsorganisation in ihrem Bericht zur Prävention von Kindesmisshandlung wie folgt definiert: „Kindesmissbrauch oder Kindesmisshandlung umfasst alle Formen des körperlichen und/oder emotionalen Missbrauchs, des sexuellen Missbrauchs, der Verwahrlosung, der Vernachlässigung oder der kommerziellen oder anderen Ausbeutung, die zu einer tatsächlichen oder potenziellen Gefährdung der kindlichen Gesundheit, des Überlebens, der Entwicklung oder der Würde führen“ (21).

Die gesellschaftliche Wahrnehmung von und die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Traumatisierung im Kindesalter erfolgte über lange Zeit nur unzulänglich. Anna Freud, John Bowlby und René Spitz waren im 20. Jahrhundert bedeutende Wissenschaftler, die die Forschung und Erkenntnisse auf dem Gebiet der Psychotraumatologie bei Kindern wesentlich vorantrieben und mit bahnbrechender Forschung unter anderem zur Bindungstheorie das gesellschaftliche und wissenschaftliche Interesse an frühen Kindheitserlebnissen weckten. Seither setzten sich mehr Forscherinnen und Forscher mit ELS auseinander mit dem Ergebnis eines nunmehr großen Bestandes an Arbeiten zu Bedeutung, Mechanismen und Folgen von frühkindlicher Traumatisierung.

Dass die Beschäftigung mit Kindesmissbrauch auch heute noch von Bedeutung ist, zeigt eine aktuelle Studie zur Prävalenz von Kindesmisshandlung in Deutschland. Witt und Kollegen befragten im Jahr 2016 von September bis November 2.570 Personen zwischen 14 und 94 Jahren in Deutschland mittels der Kurzversion des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) zu traumatischen Erlebnissen in der Kindheit (12). 31 % der Befragten gaben an mindestens eine

Form des Kindesmissbrauchs erlebt zu haben. Von diesen hatten 58 % nur eine Form von Kindesmissbrauch erfahren, während die übrigen mindestens zwei Formen und unter diesen 4% alle fünf Formen der Kindesmisshandlung erlitten hatten. Frauen waren signifikant häufiger von emotionalem und sexuellem Missbrauch in der Kindheit betroffen, während sich für die anderen Formen der Misshandlung keine Geschlechtsunterschiede zeigten. Bezüglich des Alters unterschieden sich die Prävalenz und die Art der Misshandlung signifikant. So berichteten von mindestens einer Form der Misshandlung 50,4 % der über 70-Jährigen, 24,3 % bis 33,8% der Befragten zwischen 20 und 69 Jahren und 13,4 % der 14 bis 19-Jährigen. Dabei hatten die Ältesten (> 70 Jahre) deutlich häufiger unter körperlicher Vernachlässigung gelitten (46 %) als die anderen Altersgruppen (17,1 % - 22,6 % der 20- bis 69-Jährigen und 5,6 % der 14- bis 19-Jährigen) (12). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Prävalenz über alle eingeschlossenen Altersgruppen hinweg.

Tabelle 1: Prävalenz von Kindesmisshandlung in Deutschland bei Befragten im Alter von 14 bis 94 Jahren nach Witt et al., 2017 (12)

Art des Kindesmissbrauchs	gering bis moderat (N (%))	schwer (N (%))
Emotionale Vernachlässigung	833 (33,2)	177 (7,1)
Körperliche Vernachlässigung	818 (32,6)	226 (9)
Emotionaler Missbrauch	400 (15,9)	65 (2,6)
Körperlicher Missbrauch	228 (9,1)	84 (3,3)
Sexueller Missbrauch	291 (11,6)	57 (2,3)

Im Vergleich zu Häuser und Kollegen, die 2011 die Prävalenz von traumatischen Erlebnissen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland untersuchten und an deren Studienprotokoll die Arbeit von Witt und Kollegen angelehnt war, zeigte sich eine annähernd konstante Prävalenz (22).

Das Auftreten von Kindesmisshandlung ist demnach immer noch keine Ausnahme, sondern betrifft in unterschiedlichen Formen jeden dritten Menschen in Deutschland. Diese frühen belastenden und überfordernden Erlebnisse wirken sich nicht nur vorübergehend auf die Entwicklung und das Wohlbefinden des Kindes aus, sondern können zu (Stress-)Reaktionen führen, die sich biologisch und psychologisch manifestieren und Folgen bis ins Erwachsenenalter nach sich ziehen.

1.2.3. Psychische und somatische Folgen früher Traumatisierung

Die „Adverse Childhood Experience“ (ACE) Studie von Felitti und Kollegen aus dem Jahr 1998 zählt zu den Pionierarbeiten für die Bedeutung von lebensgeschichtlich frühem Stress für den Gesundheitszustand im Erwachsenenalter. In einer Population von 9.508 Erwachsenen wurden die Zusammenhänge der Anzahl belastender Erlebnisse in der Kindheit mit dem Risikoverhalten, dem Gesundheitszustand und dem Auftreten spezifischer Erkrankungen im Erwachsenenalter untersucht. Die Studie erfasste sieben Kategorien der Belastung: psychischen, körperlichen und sexuellen Missbrauch, das Erleben von Gewalt gegen die Mutter und das Zusammenleben mit einem substanzabhängigen, psychisch kranken, suizidalen oder jemals inhaftierten Familienmitglied. Die Auswertung zeigte, dass je mehr belastende Erlebnisse berichtet wurden, desto öfter traten gesundheitsschädliches Risikoverhalten und Erkrankungen auf. Personen mit belastenden Erlebnissen in mehr als vier der sieben Kategorien hatten ein erhöhtes Risiko für eine Alkoholabhängigkeit (7,4-fach), Drogenmissbrauch (10,3-fach), eine Depression (4,6-fach) und Suizidversuche (12-fach), eine 2- bis 3-fach erhöhte Prävalenz für Tabakkonsum und über 50 verschiedene Sexualpartner und sexuell übertragbare Erkrankungen zu haben. Des Weiteren bewerteten sie ihren Gesundheitszustand schlechter (2,2-fach), waren eher physisch inaktiv (1,3-fach) und litten häufiger unter schwerer Adipositas (1,6-fach). Auch die Anzahl der somatischen Erkrankungen im Erwachsenenalter stieg mit der Anzahl der Kategorien erlebter Belastungen. Dazu gehörten die koronare Herzkrankheit, maligne Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Knochenbrüche und Lebererkrankungen. In der abschließenden Zusammenfassung betonten Felitti und Kollegen, dass das Risikoverhalten und die Erkrankungen für die sie eine erhöhte Prävalenz nach lebensgeschichtlich früher Traumatisierung sahen, die führenden Gründe für die Morbidität und Mortalität in den USA darstellten (1).

Mit der Veröffentlichung dieser Ergebnisse wurde das Interesse der Forschung geweckt und es folgten weitere Untersuchungen, die die Assoziation zwischen Kindesmisshandlung und diversen körperlichen und psychischen Erkrankungen untersuchten. So konnten Norman et al. (23) in ihrer 2012 publizierten systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse 124 Studien einschließen, welche die Folgen von Kindesmisshandlung auf die Gesundheit im Erwachsenenalter untersuchten. Dabei berücksichtigten die Autoren Studien, die körperlichen, emotionalen und psychischen Missbrauch sowie Vernachlässigung eingeschlossen hatten. Studien, die auch sexuellen Missbrauch untersucht hatten, wurden ausgeschlossen. In ihrer Analyse zeigten sich robuste Ergebnisse für den Zusammenhang zwischen frühen

traumatischen Erlebnissen in der Kindheit und Depressionen, Angststörungen, Essstörungen, Verhaltensstörungen, Substanzmissbrauch, suizidalem Verhalten, sexuell übertragbaren Erkrankungen und riskantem Sexualverhalten. Für den Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, Bluthochdruck, Rauchen, gastrointestinalen Ulzera, Arthritis, neurologischen Erkrankungen, Malignomen und riskantem Alkoholkonsum ergaben sich ebenfalls statistische Hinweise auf einen positiven Zusammenhang, jedoch mit einem geringeren Effekt als für die psychischen Erkrankungen.

Eine aktuelle Meta-Analyse von Hughes und Kollegen aus dem Jahr 2017 (13) bestätigte die Ergebnisse von Felitti und Norman. Sie untersuchten insbesondere die Evidenzlage zur Auswirkung von vier und mehr belastenden Erlebnissen auf die Gesundheit im Erwachsenenalter. Auch sie fanden in ihrer Analyse von 37 Studien mit insgesamt 253.719 Probanden starke Assoziationen zwischen ELS und psychischen Erkrankungen und gesundheitslichem Risikoverhalten wie suizidalem Verhalten, Drogenabusus, sexuell übertragbaren Krankheiten, Alkoholabhängigkeit, Depression, eine geringe Lebenszufriedenheit und Angststörungen (Odds Ratio zwischen 3,7 (Angststörung) und 30,1 (Suizidversuch)). Hinsichtlich somatischer Erkrankungen zeigte sich ebenfalls eine große Evidenz bei jedoch geringerem Effekt als für psychische Folgeerkrankungen. Tabelle 2 führt die Odds Ratios für somatische Erkrankungen nach frühen traumatischen Erlebnissen auf.

Tabelle 2: Odds Ratio für somatische Erkrankungen nach Hughes et al. 2017 (21)

Somatische Erkrankungen/Risikofaktoren	Odds Ratio
Körperliche Inaktivität	1,25 (1,03 – 1,52)
Übergewicht oder Adipositas	1,39 (1,13 – 1,71)
Diabetes	1,52 (1,23 – 1,89)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	2,07 (1,66 – 2,59)
schlechte Gesundheit (Selbstbewertung)	2,24 (1,97 – 2,54)
Malignome	2,31 (1,82 – 2,95)
Leber-/Gastrointestinale Erkrankung	2,76 (2,25 – 3,38)
Rauchen	2,82 (2,38 – 3,34)
Erkrankungen der Atemwege	3,05 (2,47 – 3,77)

Wenn auch mit einer geringeren statistischen Korrelation als für psychische Erkrankungen zeigt sich eine klare Evidenz für den Zusammenhang zwischen frühen traumatischen Erlebnissen und somatischen Erkrankungen im Erwachsenenalter. Thema dieser Arbeit ist insbesondere der

Zusammenhang zwischen ELS und Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) und weiteren Risikofaktoren des metabolischen Syndroms.

1.2.4. Das metabolische Syndrom und frühe Traumatisierung

Aktuelle Meta-Analysen (14, 24, 25) und weitere Studien (26-31) weisen darauf hin, dass die Prävalenz der einzelnen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms nach früher Traumatisierung steigt.

Das metabolische Syndrom ist ein Komplex aus zusammenhängenden Risikofaktoren metabolischen Ursprungs, die unter anderem zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 führen. Zu diesen Risikofaktoren werden zuvorderst die abdominelle Adipositas und ein BMI über 30 kg/m², eine Insulinresistenz, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, aber auch physische Inaktivität und hormonelle Störungen gezählt (32, 33). Die Insulinresistenz ist ein wesentlicher Bestandteil der allgemein angenommenen Pathophysiologie (34). In dem umfassenden Grundlagenwerk der Inneren Medizin „Harrisons Internal Medicine“ wird der Pathomechanismus wie folgt dargestellt: Überschüssige zirkulierende Fettsäuren, oxidativer Stress und proinflammatorische Zytokine induzieren über verschiedene Mechanismen eine Insulinresistenz. Die Insulinresistenz führt wiederum zur Anreicherung von Lipiden in der Leber und der Skelett- und Herzmuskulatur und einer vermehrten Glukoseproduktion, wodurch eine Dyslipidämie und eine pathologische Glukosetoleranz begünstigt werden. Die überschüssige Fettzellmasse produziert vermehrt proinflammatorische Zytokine (u.a. IL-6, TNF-alpha), welche die Insulinresistenz verstärken. Des Weiteren führt die Insulinresistenz zu einer erhöhten Natriumreabsorption in der Niere und folglich zur Hypertonie (35). Es resultieren unter anderem Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, Diabetes mellitus Typ 2, die nicht alkoholische Steatosis hepatis, Hyperurikämie und Gicht, das polyzystische Ovarsyndrom und die obstruktive Schlafapnoe mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität (35-38).

Eine deutschlandweite Erhebung der metabolischen Risikofaktoren unter 35.869 Patienten und Patientinnen in hausärztlichen Praxen ergab eine Prävalenz des metabolischen Syndroms von 18 % für Frauen und 22,7 % für Männer (39). Unter den Frauen waren der Bluthochdruck und der erhöhte Taillenumfang sowohl im ehemaligen West- wie Ostdeutschland die am häufigsten erfüllten Kriterien (Hypertonie: Ost 56,7%, West 52,1 %, Taillenumfang: Ost 45,8 %, West

40,5 %). Eine Hyperglykämie lag bei 22 (Ost) bzw. 16,6 % (West) der befragten Frauen vor (39).

In einer weiteren repräsentativen bundesweiten Studie zur Prävalenz von acht kardiovaskulären Risikofaktoren (mangelnde körperliche Aktivität, riskanter Alkoholkonsum, Rauchen, geringer Obst- und Gemüsekonsum, Adipositas, Hypertonie, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen) wiesen 26,6 % der weiblichen Bevölkerung drei oder mehr dieser Risikofaktoren auf (40). Eine Erhebung aus den USA zeigte, dass zwischen den Jahren 2003 bis 2012 ein Drittel der über 20-Jährigen ein metabolisches Syndrom aufwies (41). Die über 60 Jahre alten Männer und Frauen hatten sogar eine Prävalenz von 46,7 % (41). Sowohl die alternde Gesellschaft als auch die zunehmende Industrialisierung und das vermehrte Auftreten von Adipositas im Kindesalter lassen weltweit einen weiteren Anstieg der Prävalenz des metabolischen Syndroms erwarten (42).

Immer mehr Studien weisen darauf hin, dass das Erleben von frühem traumatischen Stress die Entstehung eines metabolischen Syndroms begünstigt. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die empirische Evidenz.

Exemplarisch herausgegriffen zeigten Tomasdottir und Kollegen in ihrer Querschnittstudie HUNT3 mit 37.612 Probanden einen Zusammenhang zwischen der subjektiven Qualität der Kindheit und einem metabolischen Risikoprofil im Erwachsenenalter (30). Die Teilnehmer bewerteten ihre Kindheit als „sehr gut“, „gut“, „durchschnittlich“, „schwierig“ oder „sehr schwierig“. Die Individuen, die ihre Kindheit als sehr gut beschrieben, hatten die geringste Anzahl an Erkrankungen. Von diesen waren 44,8 % multimorbide, während das Vorkommen von Multimorbidität mit der schlechteren Bewertung der Kindheit auf 77,1 % bei Personen mit sehr schwieriger Kindheit anstieg. Auch die Prävalenz für Übergewicht, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus stieg mit der schlechteren Bewertung der Kindheit. Probandinnen und Probanden mit schwieriger oder sehr schwieriger Kindheit zeigten im Durchschnitt eine geringere Körpergröße, einen größeren Taillenumfang, einen höheren Taillen-Hüft-Quotienten und einen höheren BMI, einen höheren Ruhepuls, einen geringeren systolischen Blutdruck und einen niedrigeren Pulsdruck als die anderen Gruppen. Frauen, aber nicht Männer, mit berichteter schwieriger Kindheit hatten einen höheren Blutzuckerspiegel (nicht nüchtern erhoben) (30).

Tabelle 3: Studien zur Assoziation zwischen früher Traumatisierung und somatischer Erkrankungen.

Erstautor (Referenz)	Studiendesign/ - population	Form des ELS	Begünstigte metabolische Risikofaktoren im Erwachsenenalter
Afifi (26)	Querschnittsstudie, N = 23.395	Körperlicher und sexueller Missbrauch, Exposition gegenüber Gewalt in Paarbeziehung	Übergewicht, Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes
Campbell (8)	Querschnittsstudie, N = 48.526	Körperlicher/ sexueller/ verbaler Missbrauch, psychische Erkrankung im Wohnumfeld, häusliche Gewalt, Einsperren	Rauschtrinken, Rauchen, Diabetes, Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, Apoplex
Danese (24)	Meta-Analyse, N = 190.285	Körperlicher, sexueller, emotionaler Missbrauch, Vernachlässigung, Gewalt in der Familie	Adipositas
Gunstad (27)	Brain Resource International Database, N = 696	Körperlicher und sexueller Missbrauch, Gewalt in der Familie, Kriegserlebnisse, Trennung der Eltern, Trennung von der Familie	Übergewicht (bei Männern, jedoch nicht bei Frauen)
Hemmings- son (25)	Meta-Analyse, N = 112.708	Körperlicher, emotionaler, sexueller und genereller Missbrauch	Adipositas
Huang (14)	Meta-Analyse, N = 87.251	Körperlicher, sexueller Missbrauch, Vernachlässigung, Trennung von der Familie	Diabetes mellitus Typ 2
Kamiya (43)	Längsschnittstudie, N = 8.178	Sexueller Missbrauch	schlechterer Gesundheitszustand, höheres Cholesterin und Low-Density Lipoprotein (LDL)
LeTendre (44)	Querschnittsstudie, N = 11.279	Körperlicher, emotionaler und sexueller Missbrauch	Alkohol- und anderer Drogenmissbrauch
Midei (28)	Übersichtsarbeit, N = 138.746	Körperlicher und sexueller Missbrauch, Gewalt in der Familie, Mobbing, Kriminalität	Übergewicht

Erstautor (Referenz)	Studiendesign/ - population	Form des ELS	Begünstigte metabolische Risikofaktoren im Erwachsenenalter
		und Sicherheit in der Wohnumgebung	
Monnat (45)	Querschnittsstudie, N = 52.250	Körperlicher/ sexueller/ verbaler Missbrauch, häusliche Gewalt, Trennung der Eltern, psychische Erkrankung im Wohnumfeld	schlechtere Selbstbewertung der Gesundheit, Diabetes, Myokardinfarkt, Rauchen, Übergewicht
Su (46)	Längsschnittstudie, N = 394	Körperlicher, emotionaler und sexueller Missbrauch, Vernachlässigung, unsicheres Wohn-/Familienumfeld	höherer systolischer und diastolischer Blutdruck, Rauchen
Thomas (29)	Prospektive Längsschnittstudie, N = 9.310	Emotionale und körperliche Vernachlässigung, dysfunktionale Familienstruktur, Missbrauch	Adipositas, HbA1c \geq 6 %
Tomas- dottir (30)	Querschnittsstudie, N = 37.612	Subjektive Bewertung der Kindheit als schwer oder sehr schwer	Rauchen, weniger physische Aktivität, größerer Taillenumfang, größerer Taillen-Hüft-Quotient, höherer BMI, höherer Ruhepuls, niedrigerer systolischer Blutdruck, geringerer Pulsdruck, nur Frauen: höherer Nüchtern- Blutzucker
Vamosi (31)	Übersichtsarbeit, N = 31.086	psychosoziale Probleme	Übergewicht

Eine Vielzahl von Studien weist somit auf einen Zusammenhang zwischen dem Erleben früher traumatischer Ereignisse und der Prävalenz von Risikofaktoren des metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter hin. Dazu gehört auch der Diabetes mellitus Typ 2, respektive eine gestörte Glukosetoleranz, die im Rahmen dieser Studie genauer untersucht werden soll.

1.2.5. Der Glukosestoffwechsel und lebensgeschichtlich frühe Traumatisierung

Der Diabetes Mellitus Typ 2 ist eine weit verbreitete Erkrankung mit steigender Prävalenz. In Deutschland stieg die Anzahl der Erkrankten von 2000 bis 2009 um 49 % von 5,36 auf 7,95 Millionen. Das entsprach 9,7 % der Deutschen im Jahr 2009. Die direkten Kosten der Behandlung erkannter Diabetiker und Diabetikerinnen in dieser Zeit in Deutschland stiegen gar um 70,4 % (47). Auch weltweit hat sich die Prävalenz von Diabetes zwischen 1964 und 2000 verfünffacht und nach weiteren zehn Jahren noch einmal verdoppelt (48). Regional, national und global angelegte Studien erwarten in den nächsten Jahrzehnten einen weiteren Anstieg der Prävalenz und der Kosten durch Diabetes mellitus in Deutschland und auf der ganzen Welt (49, 50).

Der Diabetes mellitus selbst und seine Folgeerkrankungen schränken die Lebensqualität der Betroffenen deutlich ein und verkürzen die Lebenserwartung. Insbesondere die Gefäße leiden unter der chronischen Hyperglykämie und es resultieren mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, wie die koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und die arterielle Verschlusskrankheit, sowie die diabetische Retino-, Neuro- und Nephropathie (51). Neben den allgemein bekannten Ursachen und Risikofaktoren wie Adipositas, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel, Hypertonie, dem genetischen Risiko, dem Alter und der Ethnizität (52) weisen immer mehr Studien auch auf die Bedeutung von psychosozialen Risikofaktoren, wie einer verminderten Stressresistenz (53) und dem Erleben frühen traumatischen Stresses (5, 8, 9, 14, 29, 45, 54-59), für die Entwicklung von Diabetes mellitus hin.

Vor allem Menschen, die mehr als drei oder vier verschiedene Formen des Kindesmissbrauchs erlitten, wiesen in Studien ein erhöhtes Risiko dafür auf, im Erwachsenenalter an Diabetes mellitus zu erkranken, sodass von einem kumulativen Effekt ausgegangen wird (8, 9, 13, 14, 29, 58, 60). Daneben gibt es auch Evidenz für unterschiedliche Effektstärken in Abhängigkeit von der Form (6, 8, 45, 54, 55, 61-63) und der Schwere des Missbrauchs (58).

Die Einführung von Kovariaten weist erwartungsgemäß darauf hin, dass Faktoren wie das Gewicht, Depression, das gesundheitliche Risikoverhalten und der sozioökonomische Status einen bedeutenden Einfluss auf die Entwicklung von Diabetes mellitus im Erwachsenenalter haben und die Effektstärke von ELS nach Kontrolle für diese Variablen geringer wird.

Zum Beispiel war in der Arbeit von Rich-Edwards und Kollegen bei der statistischen Kontrolle für BMI, Rauchen und Alkoholmissbrauch die Assoziation zwischen ELS und DM2 nur noch bei schwerem sexuellem Missbrauch und dem gemeinsamen Erleben von körperlichem und

sexuellem Missbrauch signifikant (58). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Monnat und Kollegen, in deren Untersuchung bei Kontrolle von Übergewicht ebenfalls nur der sexuelle Missbrauch mit Diabetes im Erwachsenenalter assoziiert blieb (45). In derselben Arbeit zeigten sie, dass auch der sozioökonomische Status im Erwachsenenalter einen starken Effekt auf die Entwicklung von Diabetes hatte und nach dessen Kontrolle die Assoziation zwischen körperlicher und häuslicher Gewalt und Diabetes nicht signifikant blieb.

Die Studie von Campbell und Kollegen wies wiederum auf eine beständige Assoziation auch bei Kontrolle von Alter, Geschlecht, Ethnizität, Familienstatus, Bildungsstand, Wohnort und Einkommen hin (64). Zwei weitere Studien, die für den Einfluss psychischer Erkrankungen, wie Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen kontrollierten, zeigten eine unabhängig von diesen bestehende Assoziation zwischen ELS und Diabetes (6, 65).

In einer Arbeit von Heim und Kollegen zeigten Individuen mit ELS und Depressionen eine höhere Ausschüttung von Kortisol im Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormone-Test, während Individuen mit Depression ohne Kindheitstrauma keinen signifikanten Unterschied zu der gesunden Kontrollgruppe aufwiesen (66). Diese Ergebnisse weisen auf eine vermittelnde Rolle des Traumas im Kindesalter hin. Eine große Kohortenstudie bestätigt diese direkte Mediation, indem sie zeigte, dass Erwachsene, die in der Kindheit während des Krieges vorübergehend in Pflegefamilien untergebracht waren, eine höhere Prävalenz an Diabetes Mellitus Typ 2 hatten, während sie sich im Hinblick auf den BMI, die Triglyzeride und das High-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte, HDL) nicht unterschieden (67). Und auch bei Duncan und Kollegen, welche eine große Studienkohorte von 14.500 Probanden untersuchten, zeigte sich eine vom BMI unabhängige Assoziation zwischen sexuellem Missbrauch und Diabetes bei Männern (68). Zuletzt wiesen die Ergebnisse von Li und Kollegen ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Kindesmissbrauch und einer gestörten Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest bei Individuen mit ELS unabhängig von dem Vorliegen einer Depression und dem BMI hin (57).

Auch wenn somit nicht alle Studien auf einen direkten Zusammenhang hinweisen, gibt es Evidenz dafür, dass es unabhängig vom Gewicht, dem gesundheitlichen Risikoverhalten, der Psychopathologie und dem sozioökonomischen Status Mechanismen gibt, die nach lebensgeschichtlich frühem Stress zu einem gestörten Glukosestoffwechsel im Erwachsenenalter führen. Über welche Mechanismen dieser Zusammenhang vermittelt werden könnte ist Gegenstand aktueller Forschung, welche im folgenden Kapitel dargestellt wird.

1.3. Erklärungsmodelle metabolischer Folgen von frühem traumatischem Stress

Über welche Mechanismen früher traumatischer Stress zu Diabetes mellitus im Erwachsenenalter führt, ist noch nicht hinreichend geklärt. Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen der physiologischen Stressreaktion und Veränderungen dieser nach ELS erläutert. Darauf folgt die Darstellung richtungsweisender Erkenntnisse und Hypothesen, welche entwickelt wurden, um die verschiedenen biologischen und morphologischen Veränderungen nach ELS in ein Modell zu integrieren und die beobachteten Folgen für das Erwachsenenalter zu erklären.

1.3.1. Stress und die physiologische Stressreaktion

Stress wird definiert als „ein subjektiv intensiv unangenehmer Spannungszustand, der aus der Befürchtung entsteht, dass eine stark aversive, subjektiv zeitlich nahe (oder bereits eingetretene), subjektiv lang andauernde Situation sehr wahrscheinlich nicht vollständig kontrollierbar ist, deren Vermeidung aber subjektiv wichtig erscheint.“ (69). Diese subjektiv als aversiv bewertete Situation kann verschiedener Genese sein (physikalischer Stress (wie Hitze, Kälte, Lärm, Nässe), somatischer Stress (wie Krankheit, Schmerz, Hunger), Leistungsstress (wie Zeitdruck, Prüfungssituationen, quantitative und/oder qualitative Überforderung) und sozialer Stress (wie Konkurrenz, Konflikte, Trennung, Isolation)) (70). Doch unabhängig davon aus welcher Ursache ein Individuum Stress erlebt, die physische und biochemische Stressreaktion bleibt dieselbe und wurde schon 1936 von Hans Selye, dem Begründer der Stressforschung, beschrieben als „die unspezifische, stereotype Reaktion des Organismus auf jede Anforderung.“ (69).

Diese unspezifische Reaktion auf Stress wird maßgeblich von drei Systemen gesteuert - dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). Die sich anatomisch und physiologisch unterscheidenden Systeme sind über einen Komplex aus neuroendokrinen Rückkopplungsmechanismen eng miteinander verknüpft und können als ein funktionelles System betrachtet werden (71). Dieses „Stresssystem“ ist somit in der Lage in bedrohlichen Situationen wichtige physiologische Adaptationsmechanismen zu aktivieren, um einem Stressor oder einer möglichen Gefahr zu begegnen. Dabei reagieren das autonome Nervensystem und die HHNA unterschiedlich schnell auf Stress.

Zunächst wird innerhalb von Sekunden das parasympathische Nervensystem, welches den Gegenspieler des sympathischen Nervensystems darstellt und insbesondere vegetative Funktionen vermittelt und zur körperlichen Entspannung und mentalem Fokus führt, herunterreguliert (72). Ist diese Hemmung des parasympathischen Nervensystems nicht ausreichend, wird über den im Hirnstamm gelegenen Locus caeruleus das sympathische Nervensystem aktiviert, welches über die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin unter anderem zu einer höheren Herzfrequenz, einer schnelleren Atmung, einer Weitung der Bronchien, einer verbesserten Durchblutung der Skelettmuskulatur, einer Bereitstellung von Glukose und einer Unterdrückung der vegetativen Funktionen führt (72). Wenn diese schnellen und kurzfristigen Reaktionen des autonomen Nervensystems nicht ausreichen, um dem Stressor zu begegnen, folgt die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Sie wird vor allem bei unvorhergesehenen, nicht kontrollierbaren Herausforderungen und der Gefährdung von sozialen und affektiven Beziehungen rekrutiert und vermittelt über die Ausschüttung von Kortisol eine langfristige Reaktion auf den Stress (72). Der für diese Reaktion bedeutsame Hypothalamus ist eine zentrale Struktur des Gehirns, welche Informationen aus dem Kortex und anderen Subzentren des Hirns, dem Rückenmark und über Chemorezeptoren aus dem Blut erhält und lebenserhaltende Funktionen wie die Verdauung und den Metabolismus, die Temperaturregulation, die Stimmung, die Immunfunktion, die Sexualfunktionen, das Verhalten und Denken reguliert (73). In einer Stressreaktion schütten die Neuronen des paraventriculären Nucleus des Hypothalamus das Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) aus, welches über den Portalkreislauf zum Hypophysenvorderlappen gelangt und dort an seine Rezeptoren bindet. Daraufhin werden das Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) und Beta-Endorphine in den Blutkreislauf freigesetzt (74). Während die Beta-Endorphine über Opiatrezeptoren einen analgetischen Effekt vermitteln, der physischen und emotionalen Schmerz mindert (75), bindet das ACTH an Rezeptoren der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, welche das dort gebildete Kortisol freisetzt (73). Kortisol, allgemein bekannt als das Stresshormon des Menschen, hat mannigfaltige Wirkungen. Pränatal führt es zur Organreifung, postnatal beeinflusst es den Kohlenhydrat-, Protein-, und Fettstoffwechsel, erhöht die Kontraktionskraft des Herzens und erhöht den Blutdruck, supprimiert das Immunsystem, hemmt die Entzündungsreaktion und wirkt auf das zentrale Nervensystem, wo es zu gesteigerter Aufmerksamkeit und Lernbereitschaft, bei hohen Konzentrationen aber auch zu Depression und Lernschwierigkeiten kommen kann (76). Auf den Stoffwechsel wirkt das Kortisol vor allem katabol. Durch die Förderung der Glukoneogenese und die Aktivierung der Glykogensynthese, die Förderung der Proteo- und Lipolyse zugunsten der Glukoneogenese und

die Stimulierung des Appetits (76) wird dem Körper Energie bereitgestellt, um Stress zu bewältigen.

Unter physiologischen Bedingungen bewirkt die suffiziente Konzentration von Kortisol im Blut eine Hemmung der Freisetzung von CRH und ACTH im Hypothalamus und im Hypophysenvorderlappen und die durch ebendiese Hormone vermittelte Stressreaktion wird beendet (71). Unter chronischer oder sehr starker Stressexposition kann es allerdings zur Störung dieses streng regulierten Mechanismus kommen, was zu den schädigenden Effekten einer anhaltenden Aktivität des Stresssystems führt (71).

1.3.2. Veränderungen der Stressantwort durch traumatische Erlebnisse

Die Literatur weist verlässlich darauf hin, dass frühe traumatische Erlebnisse zu einer Dysregulation der HHNA führen (77, 78). Während der größere Teil der Evidenz auf eine verminderte Reaktivität der HHNA mit abgeschwächter Kortisolausschüttung bei Erwachsenen mit frühen traumatischen Erlebnissen hinweist (79), gibt es jedoch auch Arbeiten, die eine Hyperreaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit erhöhten Kortisolspiegeln in Individuen mit ELS zeigten (80-82). Interessanterweise wurde sowohl eine chronische Aktivierung (83) als auch eine gestörte Funktion der HHNA mit konsekutivem Hypokortisolismus (84) mit der Entstehung des metabolischen Syndroms assoziiert.

Wie zuvor ausgeführt, führt Kortisol u.a. zur Bereitstellung von Energie, sodass es bei einem chronischen Hyperkortisolismus zu einer Störung des Metabolismus und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms kommt (83). Tabelle 4 fasst die Folgen der chronischen Aktivierung der Stressantwort mit konsekutivem Hyperkortisolismus zusammen.

Tabelle 4: Konsequenzen der chronischen Aktivierung des Stresssystems nach Chrousos (82)

HHNA-Aktivierung/Kortisol	
ZNS-Wirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Dysfunktion der negativen Feedback-Hemmung im Hippocampus ↑ Reaktivität der Amygdala/Angstreaktion ↑ Dysfunktion des mesokortikolimbischen Systems ↓ Leptin, ↓ GH/IGF-1, ↓ LH/Testosteron/Östrogen, ↓ TSH/T3
Erhöhter Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Vasokonstriktion, ↑ Salzretention, ↑ Renin ↓ Vasodilatation
Viszerale Adipositas und Insulinresistenz	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Glukoneogenese, ↑ Viszerale Fettmasse ↓ Periphere Glukoseverfügbarkeit ↑ Insulinkonzentration ↑ Glukoseintoleranz ↑ Cholesterol, LDL, VLDL, freie Fettsäuren, Triglyzeride, ↓ HDL ↑ Thrombin-Koagulation, ↓ Thrombolyse ↓ Insulin-vermittelte Vasodilatation ↓ Insulinsekretion
Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Osteoblastenaktivität
Immundysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ↓ IL-12, Th1

Abkürzungen: GH/IGF-1 = Growth hormone/Insulin-like growth factor 1, LH = Luteinisierendes Hormon, TSH/T3 = Thyreoidea-stimulierendes Hormon/Triiodthyronin, VLDL = very low-density lipoprotein, IL-12 = Interleukin 12, Th1 = Typ1-T-Helferzellen

Neben erhöhten Kortisolspiegeln wurde auch ein Hypokortisolismus, zum Beispiel bedingt durch eine verminderte Reaktivität der HHNA bzw. einer verminderten Kortisolausschüttung der Nebenniere auf die Stimulation mit ACTH, mit der Entstehung eines metabolischen Syndroms assoziiert (85). So zeigte sich bei erwachsenen Männern mit einer geringeren Varianz der Kortisolspiegel über den Tag und einer verminderten Kortisolkonzentration am Morgen eine stärkere, signifikante Korrelation mit dem Bestehen von Risikofaktoren für das metabolische Syndrom als bei Männern mit einer höheren Kortisolkonzentration am Morgen und einer größeren Varianz des Kortisolspiegels über den Tag (84). In einer weiteren Studie war die verminderte Aktivierung des serotonergen Systems, welches eine zentrale Rolle in der Aktivierung der Stressantwort spielt (86), assoziiert mit einem höheren BMI, abdominaler Adipositas, Bluthochdruck, einem riskanten Lipidprofil und Insulinresistenz (87). Unterstützend kamen Raison und Miller in einer aktuellen Übersichtsarbeit zu dem Schluss,

dass die durch den Hypokortisolismus hervorgerufene Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen die Entstehung einer Insulinresistenz begünstigt (88).

Wann es zu einem Hypo- und wann zu einem Hyperkortisolismus nach frühen traumatischen Erlebnissen kommt, ist noch nicht hinreichend geklärt. Eine aktuelle Übersichtsarbeit weist zum Beispiel auf die Bedeutung des Alters bei Traumaexposition und die Art des Traumas hin (89).

Neben der pathophysiologisch bedeutsamen und viel diskutierten Dysregulation der HHNA nach traumatischen Erlebnissen führt ELS zu weiteren biologischen, morphologischen und Verhaltensänderungen, welche die Entstehung von somatischen Erkrankungen im Erwachsenenalter begünstigen. Im Folgenden werden Übersichtsarbeiten dargestellt, welche die bestehenden Erkenntnisse zusammenfassen und in Modelle integrieren.

1.3.3. Allostase

Der Begriff der Allostasis wurde 1988 von Peter Sterling und Joseph Eyer definiert und sollte das vorherrschende Konzept der Homöostase ergänzen (90). Allostasis bezeichnet das Vermögen eines Organismus unter unterschiedlichen inneren und äußeren Bedingungen Stabilität und Funktionalität zu erhalten. Nach dieser Theorie ist der Organismus davon abhängig, interne (physiologische) und externe (umweltbedingte) Veränderungen wahrzunehmen und entsprechende Adaptationsmechanismen zu aktivieren. Im menschlichen Organismus haben laut Sterling und Eyer vor allem das Nervensystem, das endokrine System und das Immunsystem diese Fähigkeiten inne und werden von ihnen als das allostatic System beschrieben. Sie hängen eng zusammen und interagieren miteinander, um den Körper auf unterschiedliche (Stress-)Situationen einzustellen. Unter physiologischen Bedingungen kommt es zur gegenseitigen Hemmung und Beendigung der Aktivierung des allostatic Systems und der Stressantwort. Hält die Aktivierung jedoch an, wie z.B. durch eine chronische oder sehr starke Stressexposition, kommt es zu anhaltenden pathologischen Veränderungen der beteiligten Systeme – *allostatic load* oder *allostatic overload* genannt (90).

Danese und McEwen untersuchten 2011 die Studienlage zu den biologischen Manifestationen von frühen traumatischen Erlebnissen im allostatic System und den Folgen des *allostatic load* (80). In ihrer systematischen Übersichtsarbeit kamen sie zu dem Ergebnis, dass ELS unmittelbar im Kindesalter zu

- einer Verkürzung der Dendriten im präfrontalen Kortex und verminderter Aufmerksamkeitsspanne und schlechterer Emotionsregulation,
- einem Wachstum der Dendriten der Amygdala und einer verstärkten Angstreaktion,
- einer Volumenreduktion des Hippocampus und schlechterem deklarativen, kontextuellen und räumlichen Denken,
- einer vermehrten Ausschüttung von CRH und folglich zu einer verstärkten Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) und
- einer erhöhten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führt (80).

Da sich das Nerven-, Immun- und endokrine System im Kindesalter noch bedeutsam entwickeln, sind sie besonders anfällig für schädigende Einflüsse, wie z.B. Stress. Dies könnte laut Danese und McEwen eine Erklärung dafür sein, dass ELS zu anhaltenden biologischen Veränderungen der an der allostatischen Reaktion beteiligten Systeme bis in das Erwachsenenalter führt. So zeigten Erwachsene mit frühen traumatischen Erlebnissen

- ein geringeres Volumen des Präfrontalen Kortexes und des Hippocampus,
- eine chronische Aktivierung der HHNA und
- einen erhöhten Blutspiegel von CrP, Interleukin-6, TNF-alpha, Fibrinogen und Leukozyten (80).

Laut der Theorie des Allostatic load manifestieren sich traumatische Erlebnisse somit biologisch vor allem in den zentralen Systemen der Stressantwort und führen über eine Dysregulation (allostatic overload) dieser zu Erkrankungen bis ins Erwachsenenalter.

In den folgenden Jahren wurden weitere Forschungsarbeiten zu den biologischen Manifestationen von ELS auch außerhalb des allostatischen Systems veröffentlicht und von Nusslock und Miller 2016 mit dem Ziel eines heuristischen Rahmenkonzepts in ihrer „Neuroimmune Network Hypothesis“ (zu Deutsch etwa: Neuroimmunologische Netzwerk-Hypothese) zusammengefasst (91).

1.3.4. Neuroimmunologische Netzwerk-Hypothese

Nusslock und Miller postulieren in ihrem Modell, dass frühe traumatische Erlebnisse vor allem über die Veränderung neuroimmunologischer Verschaltungen zu Erkrankungen im Erwachsenenalter führen. Zusammenfassend dargestellt sind laut den Autoren Individuen mit

frühen traumatischen Erfahrungen durch morphologische Veränderungen von Kortex und Amygdala sensibilisiert für die Wahrnehmung von Stress und bedrohlichen Situationen. Das in einer Stressreaktion durch die Amygdala und den Hypothalamus aktivierte Immunsystem weist in Individuen mit ELS eine gesteigerte Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen auf, welche den Organismus in Alarmbereitschaft versetzen und auf Dauer schädigen und wiederum im zentralen Nervensystem die Angstreaktion verstärken. Des Weiteren ist das zentrale Belohnungssystem nach frühen traumatischen Erlebnissen weniger sensibel, sodass zu dessen Aktivierung stärkere Reize notwendig sind, welche der Gesundheit schaden und wiederum entzündungsfördernd sind. Dieser Teufelskreislauf führe zu den verschiedenen Erkrankungen nach frühen traumatischen Erlebnissen.

Um ihre Hypothese zu belegen, zitieren sie Arbeiten, die zeigten, dass

1. ELS die neuronale Verschaltung zwischen Kortex und Basalganglien und Kortex und Amygdala beeinträchtigt, sodass es zu einer defizitären Emotionsregulation und Impulskontrolle und einer Sensibilisierung für Angst-auslösende Stimuli kommt.
2. ELS pro-inflammatorische Immunzellen (Monozyten und Makrophagen) sensibilisiert, sodass diese bei Infektionen und Verletzungen überdurchschnittlich mehr Zytokine ausschütten.
3. Pro-inflammatorische Zytokine ins zentrale Nervensystem gelangen und die Aktivierung der Amygdala auf Angst-bezogene Stimuli verstärken.
4. Sowohl ELS als auch pro-inflammatorische Zytokine zu einer verminderten Sensitivität des Belohnungssystems führen.
5. Individuen mit ELS häufiger ein Verhalten der Selbstmedikation wie Nikotinabusus, Drogenkonsum und den Konsum zuckerhaltiger, hochkalorischer Nahrung aufweisen (91).

Die Hypothese von Nusslock und Miller unterstützend finden sich Arbeiten, die zeigen, dass eine leichte chronische Entzündung zum metabolischen Syndrom und seinen Folgeerkrankungen, wie dem Diabetes mellitus Typ 2 führt (92).

1.3.5. Weitere biologische Veränderungen nach früher Traumatisierung

Eine weitere aktuelle Übersichtsarbeit führt ebenfalls die genannten Mechanismen von Nusslock und Miller an und beschreibt zwei weitere biologische Manifestationen von ELS, die ebenfalls zu einem höheren Risiko für Übergewicht und Inflammation führen:

1. Eine gestörte Regulation des Hunger- und Sättigungsgefühls mit vermehrter Kalorienaufnahme.
2. Eine Veränderung der mikrobiotischen Darmflora, welche die Entstehung von Übergewicht und einer chronischen Inflammation fördert (77).

Des Weiteren wird aktuell diskutiert, dass ELS zu einer vorzeitigen Zellalterung führt und hierüber die erhöhte Morbidität im Erwachsenenalter entsteht. So zeigte sich nach frühen traumatischen Erlebnissen eine veränderte DNA-Methylierung und eine Verkürzung der Telomere (93-95), welche unter anderem mit kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall, Krebs, Demenz, Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind (96).

1.4. Zusammenführung der Erkenntnisse

Frühe traumatische Erlebnisse betreffen auch heute noch viele Menschen weltweit und erhöhen die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter. Unter anderem zeigt sich eine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 und weiteren Risikofaktoren des metabolischen Syndroms. Die aktuelle Studienlage weist auf verschiedene Mechanismen hin, wie ELS zur Störung des Glukosestoffwechsels und der Entstehung von DM2 führen kann. Wie zuvor dargestellt sind sowohl eine Alteration der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit einer gestörten Glukokortikoidsekretion als auch eine gestörte Emotionsregulation mit gesundheitsschädlichen Bewältigungsmechanismen wie Nikotinabusus und vermehrter Kalorienaufnahme, eine verminderte körperliche Betätigung und die Förderung der Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen mit der Folge einer leichten chronischen Entzündung sowie eine vorzeitige Zellalterung durch epigenetische Veränderungen diskutierte Vermittler. Dabei bleibt unklar, ob sich der Diabetes mellitus manifestiert aufgrund der vermehrten Risikofaktoren, die Menschen mit frühen traumatischen Erlebnissen aufweisen, wie Adipositas, Nikotinabusus und Depressionen, oder ob der frühe Stress auch unabhängig von diesen zu einer Störung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität führt. Wenn auch noch nicht experimentell bestätigt, gibt es Hinweise auf eine solche direkte Assoziation zwischen ELS und Diabetes, die unabhängig ist von den allgemein bekannten Risikofaktoren.

1.5. Zielsetzung und Fragestellungen der Untersuchung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es somit, zu untersuchen, ob bei somatisch und psychisch gesunden, nicht adipösen, erwachsenen Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen eine Veränderung des Glukosemetabolismus im oralen Glukosetoleranztest im Vergleich zu gesunden Frauen ohne traumatische Erlebnisse besteht.

Aufgrund der empirischen Datenlage und den ausgeführten theoretischen Überlegungen ergeben sich folgende Hypothesen:

Hypothese 1:

Im oralen Glukosetoleranztest zeigen gesunde Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen eine höhere Glukosekonzentration und eine verminderte Insulinsensitivität im Vergleich zu Nicht-Traumatisierten.

Hypothese 2:

Gesunde Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen weisen eine höhere Prävalenz an Risikofaktoren des metabolischen Syndroms auf als nicht traumatisierte Frauen.

Zu meinem besten Wissen liegt außerhalb der Studie meiner Arbeitsgruppe, in welcher Teilergebnisse der vorliegenden Studie veröffentlicht wurden (15), bisher keine wissenschaftliche Arbeit vor, die körperlich und psychisch gesunde Erwachsene mit frühen traumatischen Erlebnissen auf Veränderungen im Glukosestoffwechsel untersucht, sodass die vorliegende Arbeit einen wertvollen Beitrag zur aktuellen Evidenzlage liefert.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchungsdesign

Bei der Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie mit quasi-experimentellem Studiendesign. Es wurden nur Frauen in die Studie eingeschlossen. Probandinnen mit frühen traumatischen Erlebnissen in der Kindheit wurden gegenüber einer hinsichtlich des Alters, Ausbildungsstandes und Hormonstatus parallelisierten Kontrollgruppe untersucht.

Die Untersuchungen der Probandinnen fanden jeweils an zwei Testtagen statt. Die Aufklärung über die Studie, sowie die Diagnostik psychischer Störungen und traumatischer Erlebnisse fand an Testtag eins statt, woraufhin am zweiten Testtag eine venöse Blutentnahme, der orale Glukosetoleranz-Test und eine klinische Untersuchung durchgeführt wurden.

2.2. Stichprobe

Die Stichprobe wurde mittels Internetanzeigen, Aushängen in Berliner Universitäten und dem öffentlichen Raum in der Umgebung der Klinik und über die psychiatrische Ambulanz des Campus Benjamin Franklin der Charité angeworben. Die Interessentinnen nahmen daraufhin alle an einem 20 bis 30-minütigen standardisierten Telefoninterview zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien teil und wurden bei entsprechender Eignung zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Die Gesamtstichprobe umfasste 57 Teilnehmerinnen und bestand aus zwei Gruppen, 21 Frauen mit frühen traumatischen Erfahrungen in der ELS-Gruppe („Early Life stress“, ELS) und 36 gesunden Frauen in der Kontrollgruppe (KG).

Die Einschlusskriterien der ELS-Gruppe wurden mithilfe der deutschsprachigen Kurzversion des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ) (97, 98) sowie des Early Trauma Interviews (ETI) (99, 100) überprüft. Das Vorliegen einer frühen Traumatisierung wurde in Anlehnung an Heim und Kollegen (101) definiert als wiederholter (mindestens einmal pro Monat über mindestens ein Jahr), moderater bis schwerer sexueller oder körperlicher Missbrauch, gekennzeichnet durch das Erleben nachfolgend genannter Ereignisse vor dem 18. Lebensjahr:

- erzwungene Berührung der Geschlechtsorgane einer erwachsenen Person
- sexuelle Berührung der eigenen Geschlechtsorgane durch eine andere Person
- versuchter oder vollzogener vaginaler, oraler und/oder analer Geschlechtsverkehr
- Schläge, Stöße, Würgen, Bedrohung oder Verletzung mit einer Waffe, Einsperren und Fesseln (101).

Ausschlusskriterien für Probandinnen der ELS-Gruppe waren das Vorliegen einer posttraumatischen Belastungsstörung, einer Achse-II Störung (Persönlichkeitsstörung oder geistige Behinderung), psychotischer Störungen, Abhängigkeitserkrankungen, einer akuten oder remittierten depressiven Störung oder einer Anorexia nervosa. Andere subsyndromal bestehende oder leichte Achse-I Störungen führten nicht zum Ausschluss.

Zudem wurde eine gesunde Kontrollgruppe rekrutiert, die kein Kriterium früher traumatischer Erfahrungen nach Heim (101) erfüllten. Des Weiteren galten das Erleben von gravierendem Stress in Kindheit und Jugend (langfristige Trennung von den Eltern, Vernachlässigung, Tod oder Scheidung der Eltern, Adoption, schwere Unfälle und Erkrankungen, Naturkatastrophen) und eine manifeste Störung der Achse-I oder Achse-II nach DSM-IV (auch in der Vergangenheit) als weitere Ausschlusskriterien.

Somatische Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren: Erkrankungen des zentralen Nervensystems, ein Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte, schwerwiegende somatische Erkrankungen, wie z.B. maligne Tumoren, HIV-Infektion, höhergradige Herzrhythmusstörungen, sowie Herzinfarkte, instabiler Bluthochdruck, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, organisch bedingte Veränderungen der Kortisolsekretion, Einnahme oraler oder inhalativer Glukokortikoide, ein Body-Mass-Index über 30 kg/m², aktuelle Schwangerschaft oder Stillen. Für alle Probandinnen galt eine Altersbegrenzung von 18 bis 60 Jahren.

Nach der ausführlichen Aufklärung über Ziele, Inhalt, geplante Untersuchungen und den zeitlichen Ablauf der Studie, gaben alle Probandinnen ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Diese Arbeit ist Teil einer größeren DFG geförderten Studie mit dem Thema „Stressregulation durch Nahrungsaufnahme? Die Relevanz einer veränderten Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse in Folge lebensgeschichtlich früher Traumatisierungen“ WI 3396/2-3. Im Rahmen dieser erhielten die gesunden Kontrollprobandinnen eine Aufwandsentschädigung von 200 €.

2.3. Untersuchungsverfahren

2.3.1. Psychometrische Diagnostik

Die Erhebung und Diagnostik psychischer Störungen erfolgte durch geschulte Psychologinnen der Forschungsgruppe am ersten Testtag. Zur Diagnostik psychischer Störungen diente das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II (102)). Zusammengesetzt aus einem Screenings-Fragebogen und einem strukturierten Interview erfasst das Verfahren psychische Syndrome und Störungen der Achse-I und II. Dazu gehören affektive Störungen, psychotische Störungen, somatoforme Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen, sowie die zwölf im DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen. Die Störungen werden durch das SKID im Längs- sowie im Querschnitt beurteilt.

Die Erfassung der lebensgeschichtlich frühen traumatischen Erfahrungen erfolgte mittels der Kurzform des Childhood Trauma Questionnaire in der deutschsprachigen Version (97, 98) und des Early Trauma Inventory (99, 100). Die Kurzform des CTQ erfasst in 28 Items eines Fragebogens die Aspekte kindlichen Missbrauchs (sexuell, emotional und körperlich) und kindlicher Vernachlässigung (körperlich und emotional) mittels einer 5-stufigen Likert-Skala ((1) überhaupt nicht bis (5) sehr häufig). Des Weiteren beinhaltet er drei Items zur Beurteilung der Tendenz traumatische Erfahrungen zu leugnen oder zu bagatellisieren (74, 75). Das ETI besteht aus einem halbstrukturierten Interview mit 55 Items und einem freien Interviewteil. Es unterscheidet das Erleiden von „Generellen Traumata“ wie Trennungserfahrungen, Todesfällen und Erkrankungen, „Erzieherischer/Körperlicher Bestrafung“, „Emotionalen Erfahrungen“ und „Sexuellen Erlebnissen“. Dabei werden zudem die Ursache, die Dauer, die Auftretenshäufigkeit und die Auswirkungen auf die Person erhoben und für die Auswertung der einzelnen Skalen berücksichtigt (99, 100).

Zusätzlich zum SKID-I Interview erfolgte eine weitere Untersuchung auf Depressivität mittels des Beck Depression Inventory (BDI) (103) und der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (104), um eine Depression auszuschließen. Eine Gesamtsumme über 13 Punkte im BDI und über 6 Punkte im MADRS führte zum Ausschluss aus der Studie.

2.3.2. Oraler Glukosetoleranztest und laborchemische Parameter

Am zweiten Testtag erfolgten der orale Glukosetoleranztest (oGTT) und weitere Laboranalysen zur Bestimmung des metabolischen Risikoprofils. Der oGTT stellt das Standardverfahren zur Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2 dar und untersucht die Geschwindigkeit der Absorption oral applizierter Glukose in die Blutbahn und der Aufnahme in die Zellen, respektive der Elimination der Glukose aus dem Blut. Eine Erhöhung der Glukosekonzentration im definierten Zeitraum erlaubt die Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz bzw. eines manifesten Diabetes mellitus. Die Insulinkonzentration im oGTT ist eine orientierende Größe für das Vorliegen einer Insulinresistenz und geht in die Berechnung des Matsuda-Index ein (siehe 2.3.3). Es wurden bei jeder Probandin insgesamt sechs venöse Blutentnahmen durchgeführt. Dafür wurde ein venöser Zugang gelegt über den zunächst eine Blutentnahme zur Bestimmung des Gesamtcholesterins, LDLs, HDLs, der Triglyzeride und des Glykohämoglobins (HbA1c) erfolgte (siehe Tabelle 5). Daraufhin folgte eine Ruhezeit von ca. 30 Minuten in der die Probandinnen saßen oder lagen. Um 9 Uhr erfolgte für alle Probandinnen die Durchführung des oGTT mit der Nüchternblutentnahme von Blutzucker- und Insulinspiegel (letzte Kalorienaufnahme in flüssiger oder fester Form vor mindestens 10 Stunden) und der Einnahme des oGTT-Saft. Es wurde die Glukoselösung von Accu-Check Dextrose O.G.-T. 300 ml Saft N1 mit 75 g Glukose verwendet, die die Probandinnen innerhalb von fünf Minuten trinken mussten. Im Abstand von 30 Minuten erfolgten vier weitere Blutabnahmen zur Bestimmung des Blutzucker- und Insulinspiegels bis 120 Minuten nach Nüchternabnahme (9.30 Uhr, 10 Uhr, 10.30 Uhr und 11 Uhr). Die Probandinnen ruhten während der Testphase auf einer Liege oder saßen. Es war durchgehend eine versuchsleitende Person anwesend. Zwischen den Abnahmen wurde kontinuierlich Sterofundin (125 ml/h) als Infusionslösung infundiert, um Clottings zu vermeiden und den venösen Zugang durchgängig zu halten. Vor jeder Blutabnahme wurden daher 5 ml Blut aus dem venösen Zugang abgezogen und verworfen, um eine Verfälschung der Werte durch die Infusionslösung zu vermeiden.

Tabelle 5: Verwendete BD Vacutainer Röhrchen

BD Vacutainer	Größe	Parameter
Heparin	4 ml	Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride
Na-Flourid + Na ₂ EDTA	4 ml	Plasmaglukose
Serum	8,5 ml	Insulin im Vollblut
EDTA	4 ml	HbA1c

2.3.3. Beurteilung der laborchemischen Parameter

Glukose

Zur Beurteilung des Glukosemetabolismus wurde die Nüchternglukose sowie die Glukosekonzentration im oralen Glukosetoleranztest bestimmt und nach den Stadien der Glukosetoleranz der Deutschen Diabetes Gesellschaft beurteilt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Stadien der Glukosetoleranz im oGTT in Abhängigkeit der Plasmaglukose (105)

	regelrechte Glukosetoleranz	gestörte Nüchternglukose	gestörte Glukosetoleranz	Diabetes mellitus
Nüchtern- Plasmaglukose	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l)	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
2-h-Plasmaglukose	< 140 mg/dl (<7,8 mmol/l)	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

Insulin

Zur Beurteilung der Insulinresistenz gibt es verschiedene Indices. Zunächst lassen die absoluten Werte des Insulinspiegels im oGTT eine erste Einschätzung der Insulinresistenz zu (siehe Tabelle 7). Die Methode mit der höchsten Sensitivität zur Abschätzung der Insulinsensitivität ermöglicht der Matsuda-Index (106). Dieser wird nach Matsuda und DeFronzo (107) berechnet wie folgt:

$$\frac{10000}{\sqrt{((\text{Nüchternglukosekonzentration} \times \text{Nüchterninsulinkonzentration}) \times (\text{mittlere} - \text{oGTT} - \text{Glukosekonzentration} \times \text{mittlere} - \text{oGTT} - \text{Insulinkonzentration}))}}$$

Der HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment (108)) weist zwar eine geringere Sensitivität auf, ist jedoch einfacher als der Matsuda-Index aus dem Nüchternwert für Glukose und Insulin zu bestimmen und wird daher klinisch häufig verwendet. Er wird wie folgt berechnet:

$$(\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405).$$

Die Bewertung von Matsuda- und HOMA-Index ist dargestellt in den Tabellen 8 und 9.

Tabelle 7: Insulinspiegel im oGTT 75 g (109)

Zeitpunkt im oGTT 75g	Normwerte für nicht Adipöse	erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus
0, nüchtern	2,6 - 11,1 mU/l	> 25 mU/l
1 h	etwa 6-facher Anstieg bis 60 mU/l	> 60 mU/l
2 h	etwa 6-facher Anstieg bis 60 mU/l	> 60 mU/l

Tabelle 8: Matsuda-Index (106)

Matsuda-Index	Beurteilung
> 6	normal
4 – 6	grenzwertig erniedrigt
< 4	pathologisch

Tabelle 9: HOMA-Index (108)

HOMA-Index	Beurteilung
≤ 1	normal
> 2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
> 2,5	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
> 5,0	Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

HbA1c

Der HbA1c ist ein Maß für den Anteil des glykosylierten Hämoglobins im Blut, welcher bei chronischer Hyperglykämie ansteigt. Er wurde aus der Nüchternblutentnahme bestimmt und nach den Kriterien der Deutschen Diabetes Gesellschaft beurteilt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: HbA1c (105)

HbA1c	Beurteilung
< 5,7 % (< 39 mmol/mol Hb)	Diabetes mellitus unwahrscheinlich
5,7 – 6,4 % (39 – 47 mmol/mol Hb)	Diabetes mellitus möglich
$\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol Hb)	Definitiver Diabetes mellitus

Cholesterin und Triglyzeride

Erhöhtes LDL-Cholesterin und erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie erhöhte Triglyzeride sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms (35). Sie wurden in der Nüchternblutentnahme bestimmt und bewertet (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Cholesterin und Triglyzeride (110)

	Normwert
Gesamtcholesterin	< 200 mg/dl (5,16 mmol/l)
HDL-Cholesterin	≥ 45 mg/dl (1,16 mmol/l) für Frauen
LDL-Cholesterin	< 160 mg/dl (4,2 mmol/l)
Triglyzeride	< 200 mg/dl (2,26 mmol/l)

2.3.4. Klinische Untersuchung

Zur Beurteilung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustandes erfolgte am zweiten Testtag eine orientierende klinische Untersuchung aller Probandinnen. Von besonderem Interesse waren dabei die Risikofaktoren für eine gestörte Glukosetoleranz und das metabolische Syndrom. Dazu gehören:

- Bluthochdruck,
- Übergewicht,
- abdominelles Fett (Taillenumfang) und
- makrovaskuläre/kardiovaskuläre Erkrankungen (35).

Zur Erhebung dieser wurden der Blutdruck, Gewicht, Körpergröße und Taillenumfang bestimmt (siehe unten) und Herz und Karotiden auskultiert sowie die peripheren Pulse (A. radialis, A. femoralis, A. fibularis post., A. dorsalis pedis) getastet. Des Weiteren umfasste die Untersuchung die Inspektion von Haut, Mundschleimhaut und Skleren, die Palpation der zervikalen Lymphknoten und der Schilddrüse; die Auskultation und Perkussion der Lungen; die Auskultation des Abdomens mit Palpation von Leber und Milz; eine Untersuchung auf Ödeme der Beine sowie eine orientierende neurologische Untersuchung mit Erhebung des Hirnnervenstatus, der Muskeigenreflexe und der Beurteilung von Sensibilität, Koordination und Kraft.

Blutdruck

Die Hypertonie ist ein Kriterium für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms. Der Blutdruck wurde bei allen Probandinnen nach mindestens fünf Minuten körperlicher Ruhe bestimmt und entsprechend der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology) eingeteilt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Definition und Klassifikation der Hypertonie (111)

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad I	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad II	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad III	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Body Mass Index

Der Body Mass Index ist ein Maß für die Beurteilung des Ernährungszustandes und wurde bei allen Probandinnen erhoben. Dazu wurde das Gewicht bestimmt und die Größe erfragt und der

BMI berechnet: $\left(\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}\right)$.

Klassifiziert wurde der BMI gemäß der WHO-Kriterien, welche in Tabelle 13 dargestellt sind.

Tabelle 13: Klassifikation des BMI bei Erwachsenen (112)

Kategorie	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,99
Übergewicht	≥ 25
Adipositas	25 - 29,99
Adipositas Grad I	30 - 34,99
Adipositas Grad II	35 - 39,99
Adipositas Grad III	≥ 40

Taillenumfang

Ein abdominelles Fettverteilungsmuster stellt ein Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen dar (113) und geht mittels des Taillenumfangs als Kriterium in die Definition des metabolischen Syndroms ein. Um das abdominelle Fettdepot zu bestimmen, wurde bei allen Frauen der Taillenumfang in der Mitte zwischen Beckenkamm und unterstem Rippenbogen gemessen und nach den Ergebnissen der Studie von Lean et al. (114) bewertet (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte Komplikationen (114)

Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen	Taillenumfang (in cm) (Frauen)
erhöht	≥ 80
deutlich erhöht	≥ 88

Metabolisches Syndrom

Die definierenden Parameter des metabolischen Syndroms bei Frauen wurden erhoben und entsprechend der Kriterien der „International Diabetes Foundation“ (IDF) beurteilt (32). Diese sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Definition des metabolischen Syndroms (32)

Zentrale Adipositas (Taillenumfang ≥ 80 cm)	und mindestens zwei der folgenden Faktoren
	- systolischer Blutdruck ≥ 130 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mmHg
	- Triglyzeride ≥ 150 mg/dl
	- HDL < 50 mg/dl
	- Nüchtern glukose ≥ 100 mg/dl

2.4. Statistische Analysen

Die Auswertung der erfassten Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS (Version 23 für Mac). Die Berechnung der soziodemographischen und klinischen Daten erfolgte mit dem t-Test für unabhängige Stichproben und dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Daten.

Die Glukose- und Insulinausschüttung im oGTT wurde durch Varianzanalysen mit Messwiederholung analysiert. Es wurde eine 5x2 Varianzanalyse mit den Faktoren Messzeitpunkt (9 Uhr, 9.30 Uhr, 10 Uhr, 10.30 Uhr, 11 Uhr) und Gruppe (ELS-Gruppe vs. KG) berechnet. Es wurde ein alpha-Niveau von .05 gewählt. Für post-hoc Tests wurde das Signifikanzniveau entsprechend der Bonferroni-Korrektur angepasst. War die Sphärizitätsannahme nach dem Mauchly-Test nicht gegeben, wurde die Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser vorgenommen.

Für die Analyse von Korrelationen wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) im oGTT für Glukose und Insulin berechnet (115). Die Korrelationen nach Pearson wurden bestimmt für die AUC-Glukose und AUC-Insulin und die Schwere des Kindheitstraumas, den BMI, das Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL und LDL, HbA1c und Blutdruck.

3. Ergebnisse

3.1. Die Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus insgesamt 57 Frauen, davon 21 mit frühen traumatischen Erfahrungen (Early-Life-Stress - ELS-Gruppe) und 36 ohne frühe traumatische Erfahrungen (Kontrollgruppe - KG). Die beiden Untersuchungsgruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Body Mass Index. Keinen signifikanten Unterschied zeigten sie bezogen auf das Alter, die Anzahl der Schuljahre, den Familienstand, das Rauchen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Befinden in der Postmenopause. Tabelle 16 zeigt die Zusammenfassung der Analyse der soziodemographischen Variablen.

Tabelle 16: Soziodemografische Daten beider Gruppen

	ELS-Gruppe (N = 21)	Kontrollgruppe (N = 36)	Statistische Analysen
Alter MW(SD)	35,6 (11,8)	34,0 (12,6)	$t_{54} = .48, p = .64$
BMI MW(SD)	23,9 (3,3)	21,9 (2,9)	$t_{38} = 2.4, p = .02$
Schulabschluss N(%)			$X_{23} = 3.66, p = .30$
Hauptschule	1 (5,3 %)	0	
Realschule	6 (31,6 %)	7 (22,6 %)	
Fachhochschule	7 (36,8 %)	9 (29 %)	
Abitur	5 (26,3 %)	15 (48,4 %)	
Familienstand N(%)			$X_{22} = 2.85, p = .25$
ledig	16 (80 %)	20 (58,8 %)	
verheiratet/Partnerschaft	1 (5 %)	6 (17,6 %)	
geschieden/getrennt	3 (15 %)	8 (23,5 %)	
Raucher N(%)	6 (28,6 %)	12 (33,3 %)	$X_{21} = .139, p = .78$
Orale Kontrazeptiva N(%)	5 (23,8 %)	10 (27,8 %)	$X_{21} = .108, p = .77$
Postmenopause N(%)	5 (23,8 %)	7 (19,4 %)	$X_{21} = .152, p = .74$

Anmerkung: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien zeigten die Probandinnen der ELS-Gruppe signifikant höhere Werte im Childhood Trauma Questionnaire und dem Early Trauma Inventory als die Kontrollgruppe.

Hinsichtlich der Depressivität unterschieden sich die Gruppen signifikant im Beck Depression Inventory (BDI) und der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (jeweils $p = .001$). Die Ergebnisse der durchgeführten psychometrischen Tests für Traumatisierung und Depression sind gruppenweise in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Frühe traumatische Erlebnisse und Depression

	ELS-Gruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=36)	Statistische Analysen
ETI MW(SD)			
Gesamtsumme	704 (342)	55 (122)	$t_{23} = 10.35, p < .001$
Generelles Trauma	124 (86)	16 (36)	$t_{24} = 5.46, p < .001$
Körperlicher Missbrauch	175 (119)	8 (17)	$t_{20} = 6.39, p < .001$
Emotionaler Missbrauch	367 (214)	31 (101)	$t_{25} = 6.76, p < .001$
Sexueller Missbrauch	38 (54)	1 (4)	$t_{20} = 3.13, p = .005$
CTQ MW(SD)			
Gesamtsumme	64,1 (17,8)	31,1 (6,9)	$t_{24} = 8.13, p < .001$
Emotionaler Missbrauch	15,9 (5,8)	6,6 (2,5)	$t_{25} = 7.05, p < .001$
Körperlicher Missbrauch	11,7 (5,1)	5,4 (1,1)	$t_{21} = 5.58, p < .001$
Sexueller Missbrauch	9,7 (5,2)	5,1 (0,4)	$t_{19} = 3.88, p = .001$
Emotionale Vernachlässigung	16,8 (4,8)	8,0 (3,3)	$t_{31} = 7.35, p < .001$
Körperliche Vernachlässigung	10,5 (4,1)	6,2 (1,9)	$t_{25} = 4.44, p < .001$
BDI MW(SD)	8,8 (6,7)	2,6 (2,9)	$t_{23} = 3.91, p = .001$
MADRS MW(SD)	2,6 (2,3)	0,6 (1,1)	$t_{25} = 3.84, p = .001$

Anmerkung: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.2. Oraler Glukosetoleranztest

In der Auswertung des oralen Glukosetoleranztests gab es fehlende Messwerte für die Glukosekonzentration bei zwei Frauen aus der Kontrollgruppe und für die Insulin-konzentration bei drei Frauen aus der ELS-Gruppe. Diese wurden aus der Analyse des oralen Glukosetoleranztests ausgeschlossen.

Für die Analyse der Glukose- und Insulinkonzentration im oralen Glukosetoleranztest wurde eine 5x2 Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt (Faktoren Messzeitpunkt: 9 Uhr, 9.30 Uhr, 10 Uhr, 10.30 Uhr, 11 Uhr und Gruppe: ELS-Gruppe vs. KG).

Hinsichtlich der Glukosekonzentration ergab die Analyse einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit (Glukose: $F_{3,157} = 70.41$, $p < .001$). Wie in Abbildung 1 dargestellt, zeigte sich ein Anstieg zwischen 9 und 9.30 Uhr und abfallende Glukosekonzentrationen zwischen 9.30 Uhr und 10 Uhr, 10 Uhr und 10.30 Uhr und 10.30 Uhr und 11 Uhr. Es zeigte sich kein Effekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F_{1,53} = 0.28$, $p = .596$) und keinen signifikanten Interaktionseffekt (Gruppe x Zeit: $F_{3,157} = 1.26$, $p = .291$). In der Post-hoc Analyse mit der Anpassung nach Bonferroni für Mehrfachvergleiche zeigten sich für die Glukoseausschüttung signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten 1 und 2, 2 und 3, sowie 3 und 4.

Die Varianzanalyse für die Insulinkonzentration ergab ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F_{2,107} = 32.88$, $p < .001$), nicht aber für den Faktor Gruppe ($F_{1,52} = 0.66$, $p = .422$) und keinen signifikanten Interaktionseffekt (Gruppe x Zeit: $F_{2,106} = 1.34$, $p = .27$). Zwischen 9 Uhr und 9.30 Uhr zeigte sich in der Post-hoc Analyse der Messzeitpunkt 1 signifikant verschieden zu Messzeitpunkt 2. In Abbildung 2 ist der Konzentrationsverlauf des Insulins dargestellt.

Abbildung 1: Glukosekonzentration im oralen Glukosetoleranztest

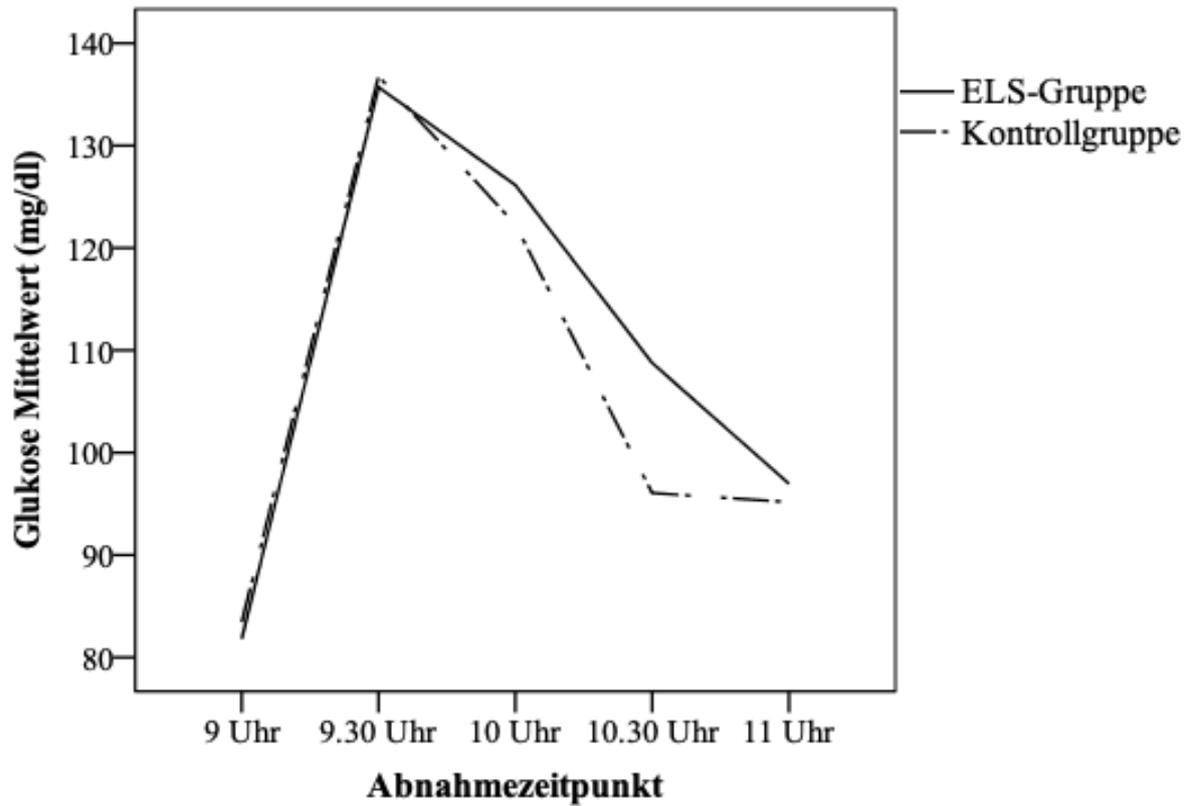
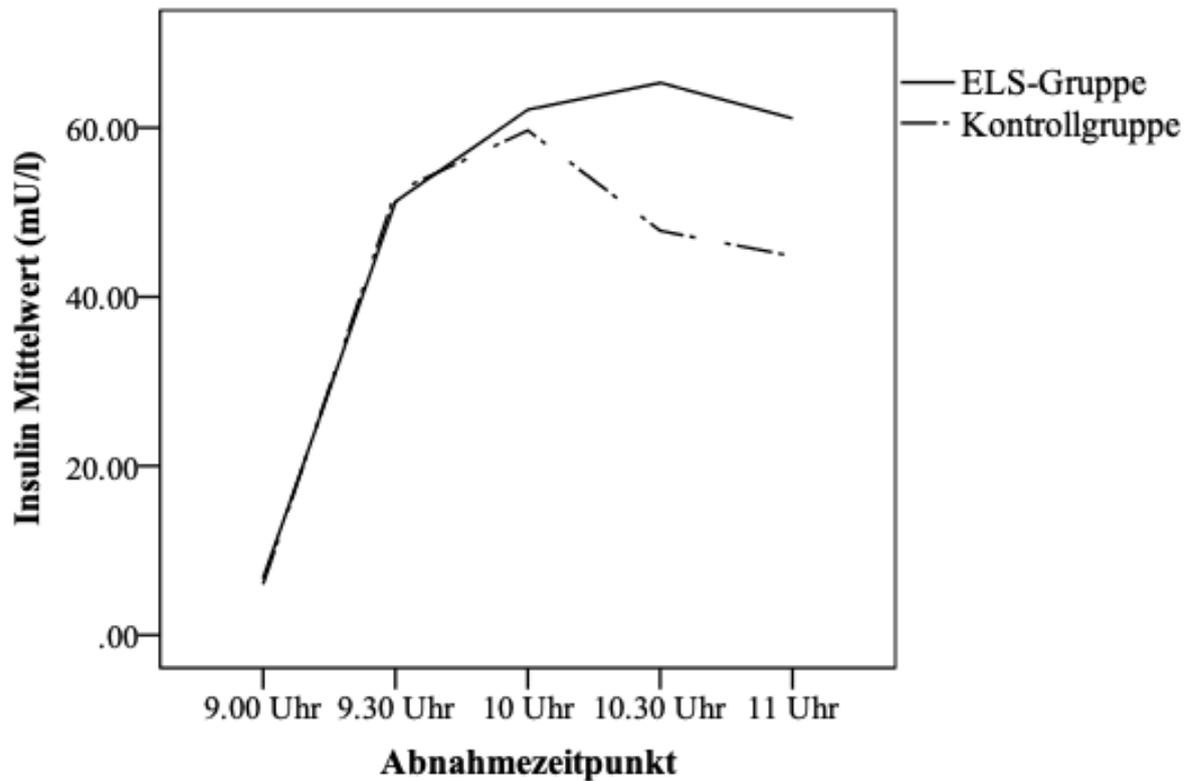


Abbildung 2: Insulinkonzentration im oralen Glukosetoleranztest



Kovariate

Da die beiden Gruppen sich signifikant im Body Mass Index unterschieden, wurde der BMI als Kovariate eingeführt. Es zeigte sich auch unabhängig vom BMI kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Glukose- und Insulinausschüttung im oralen Glukosetoleranztest (Glukose: $F_{3,154} = .06$, $p = .979$, Insulin: $F_{2,107} = 2.1$, $p = .125$).

3.3. Matsuda-Index

Hinsichtlich des Matsuda-Index ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hinweise auf eine verminderte Insulinsensitivität ergaben sich bei zwei Frauen aus der ELS-Gruppe und vier Frauen der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Matsuda-Index

Matsuda-Index	ELS-Gruppe (N=19) N (%)	Kontrollgruppe (N=34) N (%)
> 6	14 (77,8)	24 (70,6)
4 – 6	2 (11,1)	6 (17,6)
< 4	2 (11,1)	4 (11,8)

3.4. HOMA-Index

Bezüglich des HOMA-Index zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Hinweise auf eine Insulinresistenz (HOMA-Index > 2) ergaben sich im HOMA-Index bei insgesamt zwei Frauen der ELS-Gruppe (9,5 %) und sechs Frauen der Kontrollgruppe (16,7 %). Tabelle 19 zeigt eine detaillierte Übersicht.

Tabelle 19: HOMA-Index

HOMA-Index	ELS-Gruppe (N=21) N (%)	Kontrollgruppe (N=36) N (%)
≤ 1	9 (42,9)	16 (44,4)
2 - 2,49	0 (0)	3 (8,3)
2,5 – 4,99	1 (4,8)	3 (8,3)
> 5	1 (4,8)	0 (0)

3.5. HbA1c

Auch der HbA1c unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 20). Keine der Probandinnen wies einen HbA1c-Wert über 6,5 % auf.

Tabelle 20: HbA1c

	ELS-Gruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=35)	Statistische Analysen
HbA1c	5,21 % (0,32)	5,08 % (0,26)	$t_{35} = 1.57, p = .12$
MW(SD)			

Anmerkung: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.6. Metabolisches Syndrom

Die detaillierten Ergebnisse für die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms nach Gruppenzugehörigkeit sind in Tabelle 21 dargestellt.

In der ELS-Gruppe zeigte sich ein signifikant höherer BMI als in der Kontrollgruppe. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant in Bezug auf den Taillenumfang, das Gesamtcholesterin, das LDL und HDL und den systolischen und diastolischen Blutdruck. Die Kriterien für das metabolische Syndrom erfüllten nach IDF insgesamt drei Probandinnen. Darunter waren zwei Frauen aus der ELS-Gruppe (9,5 %) und eine Frau aus der Kontrollgruppe (2,7 %). Als einzigen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Risikofaktoren für das metabolische Syndrom zeigte die ELS-Gruppe häufiger erhöhte Triglyzeride über 150 mg/dl als die Kontrollgruppe.

Tabelle 21: Risikofaktoren des metabolischen Syndroms

	ELS-Gruppe (N=21)	Kontroll- gruppe (N=36)	Statistische Analysen
BMI (kg/m²) MW(SD)	23,9 (3,3)	21,9 (2,9)	t₃₈ = 2.4, p = .02
Taillenumfang MW(SD)	79,8 (10,5)	77 (9,1)	t ₃₇ = 1.1, p = .41
Gesamtcholesterin (mg/dl) MW(SD)	179,8 (41)	181,5 (43)	t ₄₄ = -.15, p = .88
LDL (mg/dl) MW(SD)	107,4 (31)	103,9 (39)	t ₅₀ = .37, p = .71
HDL (mg/dl) MW(SD)	58,8 (14)	68,2 (16)	t ₃₉ = -2.5, p = .16
Triglyzeride (mg/dl) MW(SD)	111 (104)	76,4 (28)	t ₂₂ = 1.4, p = .15
Blutdruck (mmHg) MW(SD)			
systolisch	116 (9)	118 (12)	t ₅₀ = -.76, p = .45
diastolisch	74 (9)	75 (9)	t ₄₅ = -.11, p = .91
Metabolisches Syndrom* N(%)			
Definition erfüllt	2 (9,5)	1 (2,7)	X ₂₁ = .81, p = .37
Taillenumfang	9 (42,9)	13 (36,1)	X ₂₁ = .26, p = .61
Triglyzeride	5 (23,8)	1 (2,8)	X₂₁ = 6.23, p = .01
HDL	3 (14,3)	3 (8,3)	X ₂₁ = .50, p = .48
Blutdruck	3 (14,3)	6 (18,2)	X ₂₁ = .14, p = .71
Nüchtern glukose	0 (0)	1 (2,8)	X ₂₁ = .59, p = .44

* Taillenumfang \geq 80 cm, Triglyzeride \geq 150 mg/dl, HDL $<$ 50 mg/dl, systolischer Blutdruck \geq 130 mmHg oder diastolischer Blutdruck \geq 85 mmHg, Nüchtern glukose \geq 100 mg/dl

Anmerkung: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.7. Korrelationen

Die Glukose- und Insulinkonzentration im oralen Glukosetoleranztest war interkorreliert ($r = .4$, $p = .003$). Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Glukose- und Insulinausschüttung im oGTT und der Schwere des Traumas. Ebenso war die Anzahl der erfüllten Kriterien für das metabolische Syndrom nach IDF nicht mit frühen traumatischen Erlebnissen korreliert. Allerdings zeigte sich der BMI positiv korreliert mit der Gesamtsumme des Childhood Trauma Questionnaire ($r = .28$, $p = .037$) und des BDI ($r = .31$, $p = .019$), nicht jedoch mit der Gesamtsumme des ETI ($r = .11$, $p = .41$).

Für die AUC-Glukose und AUC-Insulin im oGTT zeigten sich Korrelationen mit weiteren Risikofaktoren für das metabolische Syndrom wie dem BMI, dem Taillenumfang, dem systolischen Blutdruck, dem Gesamtcholesterin, den Triglyzeriden, dem LDL, dem HDL, der Nüchtern glukose und dem Nüchtern insulin. Und auch ein zunehmendes Alter war korreliert mit einem Anstieg des BMIs ($r = .33, p = .013$), der Nüchtern glukose ($r = .33, p = .015$), des HbA1c ($r = .53, p < .001$), des Gesamtcholesterins ($r = .56, p < .001$) und des LDLs ($r = .55, p < .001$). Eine detaillierte Darstellung der berechneten Korrelationen ist in Tabelle 22 ersichtlich.

Tabelle 22: Korrelationen

	AUC-Glukose	AUC-Insulin	Anzahl der erfüllten IDF-Kriterien
CTQ Gesamtsumme	$r = .06, p = .692$	$r = -.20, p = .884$	$r = .12, p = .379$
ETI Gesamtsumme	$r = .03, p = .822$	$r < .01, p = .985$	$r = .02, p = .863$
BMI	$r = .21, p = .125$	$r = .34, p = .001$	
Taillenumfang	$r = .16, p = .248$	$r = .33, p = .015$	
systolischer Blutdruck	$r = .33, p = .019$	$r = .14, p = .315$	
Gesamtcholesterin	$r = .40, p = .003$	$r = .31, p = .028$	
LDL	$r = .34, p = .011$	$r = .27, p = .051$	
HDL	$r = -.16, p = .243$	$r = -.36, p = .007$	
Triglyzeride	$r = .41, p = .002$	$r = .70, p < .001$	
Nüchtern glukose	$r = .31, p = .02$	$r = .11, p = .452$	

Zusammenfassend zeigten sich außer für den BMI und die Triglyzeride keine signifikanten Unterschiede im Glukosestoffwechsel und metabolischen Risikoprofil bei gesunden Frauen mit und ohne frühe traumatische Erlebnisse. Zwar war die Gesamtsumme im CTQ und BDI positiv mit dem BMI korreliert, die eingangs formulierten Hypothesen wurden jedoch durch die Ergebnisse dieser Studie nicht bestätigt.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss früher traumatischer Erlebnisse auf den Glukosestoffwechsel und das metabolische Risikoprofil bei physisch und psychisch gesunden erwachsenen Frauen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen ohne frühe traumatische Erlebnisse zu untersuchen. Hierzu wurden die Probandinnen mittels standardisierter Tests auf traumatische Kindheitserlebnisse untersucht und in die ELS- bzw. Kontrollgruppe eingeschlossen. Daraufhin erfolgte eine Untersuchung des Glukosestoffwechsels mittels des oralen Glukosetoleranztests, sowie eine Nüchternblutentnahme zur Bestimmung laborchemischer Parameter und eine körperliche Untersuchung zur Bestimmung der Marker des metabolischen Syndroms. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden statistisch ausgewertet und für die beiden Gruppen verglichen.

Entgegen der eingangs aufgestellten Hypothesen zeigte die Auswertung der Ergebnisse im oralen Glukosetoleranztest sowohl für die Konzentration der Glukose als auch des Insulins keinen signifikanten Unterschied zwischen der ELS- und der Kontrollgruppe. Die Kontrolle für den BMI, der in der ELS-Gruppe signifikant höher war, führte zu keiner Veränderung dieses Ergebnisses. Die Insulinsensitivität, bestimmt über den Matsuda- und den HOMA-Index, und das glykosylierte Hämoglobin unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen. Hinsichtlich des metabolischen Risikoprofils wiesen die Frauen mit ELS, neben dem höheren BMI, häufiger eine Triglyzeridkonzentration über 150 mg/dl auf, während sich die weiteren Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms (Taillenumfang, Blutdruck, Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Nüchternglukose) zwischen den Gruppen nicht unterschieden. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der Ausschüttung von Glukose und Insulin im oGTT und dem Vorhandensein metabolischer Risikofaktoren. Jedoch war die Gesamtsumme des Childhood Trauma Questionnaire und des Beck Depression Inventory positiv mit dem BMI korreliert. Des Weiteren waren erwartungsgemäß der Glukose- und Insulinspiegel im oGTT positiv korreliert mit den Risikofaktoren für das metabolische Syndrom.

Somit wurden die zwei anfangs aufgestellten Hypothesen durch die Ergebnisse dieser Studie nicht bestätigt. Es zeigte sich kein Einfluss von frühen traumatischen Erlebnissen auf den Glukosestoffwechsel und das metabolische Risikoprofil bei Frauen ohne psychische oder somatische Erkrankungen. Diese Studie reiht sich somit ein in die kontroverse Diskussion zu direktem oder indirektem Einfluss von frühen traumatischen Erlebnissen auf eine gestörte

Glukosetoleranz und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter. Im Folgenden werden Ergebnisse und Methodik dieser Arbeit mit aktuellen Forschungsarbeiten verglichen und diskutiert.

4.1. Frühe traumatische Erlebnisse und eine gestörte Glukosetoleranz

Entgegen der eingangs formulierten Hypothese 1: „*Im oGTT zeigen gesunde Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen eine höhere Glukosekonzentration und eine verminderte Insulinsensitivität im Vergleich zu Nicht-Traumatisierten*“ wurde in der vorliegenden Studie kein Unterschied im Glukosemetabolismus zwischen Frauen mit und ohne frühen traumatischen Erlebnissen gezeigt.

Aktuelle Meta-Analysen und Übersichtsarbeiten kommen im Gegensatz dazu zu dem Ergebnis, dass frühe traumatische Erlebnisse im Erwachsenenalter zu einer höheren Prävalenz an Diabetes führen (8, 13, 14, 56). Somit stellt sich die Frage, weshalb die Frauen mit lebensgeschichtlich frühem Trauma in der vorliegenden Arbeit keine gestörte Glukosetoleranz zeigten.

Betrachtet man die jeweils in die oben genannten Meta-Analysen eingeschlossenen Studien genauer, zeigt sich, dass nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß für metabolische Risikofaktoren kontrolliert wurde (keine der eingeschlossenen Studien kontrollierte für BMI, Taillenumfang, Blutdruck oder Rauchen) (13, 14, 56) oder die Assoziation zu DM2 in einer weiteren Studie mit derselben Kohorte nach Kontrolle von Adipositas nicht mehr signifikant war (60). Bei eingehendem Studium der Literatur finden sich einige wenige Arbeiten, welche für metabolische Risikofaktoren kontrollierten (6, 26, 29, 45, 57, 58, 60, 67, 68, 116). Unter diesen zeigten die Arbeiten von Afifi (26), Alastalo (67), Duncan (68), Li (57), Rich-Edwards (58) und Widom (6) eine vom BMI unabhängige Assoziation zwischen ELS und DM2, wobei bei zwei dieser Studien nur schwerer sexueller Missbrauch (26) und das Erleben von körperlichem und sexuellem Missbrauch signifikant assoziiert blieben (58) nach der Kontrolle für den BMI. Die Arbeiten von Campbell (60), Deschênes (116), Monnat (45) und Thomas (29) wiesen dagegen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Studie daraufhin, dass ELS nicht unmittelbar, sondern über den erhöhten BMI und weitere metabolische Risikofaktoren zu einer gestörten Glukosetoleranz und Diabetes mellitus führen.

Wie bereits in den Kapiteln 1.2.4 und 1.2.5 angeführt ist ein erhöhter BMI ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung einer Insulinresistenz und einer gestörten Glukosetoleranz. Die

vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass unter anderem der Ausschluss von Probandinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² dazu führt, dass das Erleben von ELS allein nicht mit einer gestörten Glukosetoleranz assoziiert ist. Auch wenn die traumatisierten Frauen einen signifikant höheren BMI aufwiesen als die Frauen in der Kontrollgruppe, stellt der mit 23,9 kg/m² im Normalbereich gelegene durchschnittliche BMI der ELS-Gruppe vermutlich ein relativ gering erhöhtes Risiko für einen gestörten Glukosemetabolismus dar. Diese Hypothese unterstützt eine Studie, in welcher sich eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg des BMIs und der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 zeigte (117). Dabei hatten Individuen mit einem BMI zwischen 22 und 24,9 kg/m² ein 2-fach höheres Risiko innerhalb von zehn Jahren an Diabetes zu erkranken als die Referenzgruppe mit einem BMI zwischen 18,5 und 21,9 kg/m², während die Erwachsenen mit einem BMI von 25 bis 29,9 kg/m² bereits ein 8-fach erhöhtes Risiko aufwiesen. Individuen mit einem BMI ≥ 35 kg/m² zeigten sogar ein 30-fach erhöhtes Risiko als die im unteren Bereich des Normalgewichts gelegene Kontrollgruppe (117).

Im Widerspruch dazu stehen die Arbeiten von Afifi (26), Alastalo (67) Duncan (68), Li (57), Rich-Edwards (58) und Widom (6), welche darauf hinweisen, dass frühe traumatische Erlebnisse unabhängig von metabolischen Risikofaktoren wie dem BMI und dem Taillen-Hüft-Quotienten mit einer gestörten Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind. Anhand dieser Studien lassen sich mehrere Vermutungen diskutieren, warum die vorliegende Arbeit zu anderen Ergebnissen kam.

Alter der Probandinnen

Erstens hatten die Probandinnen der vorliegenden Studie ein relativ geringes Durchschnittsalter und könnten zu jung gewesen sein, um eine gestörte Glukosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Dafür spricht zum einen, dass sowohl der Diabetes mellitus (118) als auch das metabolische Syndrom (119) typische Erkrankungen des Alters sind. Zum Beispiel lag das durchschnittliche Erkrankungsalter für den Diabetes mellitus in einer großen Querschnittsstudie des Center of Disease Control (CDC) bei 45 bis 64 Jahren (118).

Zudem könnte auch der frühe traumatische Stress erst nach einer größeren Latenzzeit zum Diabetes führen. Hinweisend darauf zeigten Studien bei Frauen mit sexuellem Missbrauch im Kindesalter einen steileren Anstieg des BMIs im Erwachsenenalter als bei der nicht misshandelten Kontrollgruppe, während in Kindheit und Jugend noch kein Unterschied zwischen misshandelten und nicht misshandelten Kindern bestand (58, 120). Dabei war der Gewichtsunterschied stärker, je schwerer der Missbrauch war (58).

Auch das relativ hohe durchschnittliche Alter (63,7 Jahre) der Teilnehmenden in der Arbeit von Alastalo und Kollegen (67) und die positive Korrelation des Alters mit dem BMI, der Nüchternblutglukose, dem HbA1c, dem Gesamtcholesterin und dem LDL in der vorliegenden Studie unterstützt diese Vermutung.

Psychische Erkrankungen als Mediatoren

Zweitens ist zu beachten, dass psychische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen, welche nach dem Erleiden von frühem traumatischem Stress signifikant häufiger auftreten (78, 121, 122), einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 (123-125) bzw. Übergewicht (126) darstellen. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Gesamtscore des Beck Depression Inventory und dem BMI. In den Analysen zu den vermittelnden Faktoren zwischen ELS und DM2 von Campbell (60) und Deschênes (116) war die positive Assoziation sogar vollständig durch das Vorliegen einer Depressionen vermittelt. Ebenfalls zeigte eine Meta-Analyse von Danese und Tan bei statistischer Kontrolle gegenüber einer aktuellen Depression keinen signifikanten Zusammenhang mehr zwischen dem Erleben von ELS und Übergewicht im Erwachsenenalter (24).

Ursache für diesen Zusammenhang könnte eine Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sein, welche nicht nur durch frühen traumatischen Stress, sondern auch durch das komorbide Vorliegen von Depressionen beeinflusst wird. Dafür sprechen zwei Untersuchungen von Heim und Kollegen, welche die Alteration der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse in vier verschiedenen Gruppen untersuchten (66, 127):

- Gruppe 1: mit ELS und Depressionen
- Gruppe 2: mit ELS ohne Depressionen
- Gruppe 3: ohne ELS mit Depressionen
- Gruppe 4: ohne ELS und ohne Depressionen

In der einen Studie wurden innerhalb dieser vier Gruppen nur Frauen untersucht. Bei diesen wurde die ACTH bzw. Kortisolausschüttung mittels CRH- und ACTH-Gabe stimuliert. Es zeigte sich bei Frauen mit ELS und Depressionen unter CRH-Gabe eine verminderte Ausschüttung von ACTH und nach ACTH-Gabe ein leicht verzögerter Anstieg der Kortisolausschüttung, jedoch kein signifikanter Unterschied in der Gesamtkonzentration gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Demgegenüber wiesen Frauen mit ELS ohne psychische Komorbiditäten nach CRH-Gabe eine deutlich höhere ACTH-Konzentration und nach ACTH-Stimulationstest eine deutlich verminderte Kortisolausschüttung gegenüber der

Kontrollgruppe auf (129). Ergänzend dazu zeigten Männer, die in einer weiteren Studie nach denselben Kriterien in vier Gruppen untersucht wurden, im Dexamethason-Hemmtest und CRH-Stimulationstest bei Vorliegen von ELS und Depressionen eine deutlich verminderte Hemmung der Kortisolausschüttung und eine höhere ACTH-Ausschüttung als Männer mit ELS ohne Depressionen (65). Zusammenfassend war demnach die Kortisolantwort bei Frauen und Männern mit ELS ohne psychische Komorbidität insgesamt vermindert, während Frauen und Männer mit ELS und Depressionen eine weniger stark verminderte Kortisolausschüttung als die gesunden Kontrollgruppen aufwiesen. Somit lässt sich vermuten, dass das komorbide Vorliegen einer Depression nach ELS einen Risikofaktor für höhere Kortisolspiegel und somit für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht darstellt.

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie Frauen mit psychischen Komorbiditäten in der Vorgeschichte und/oder der aktuellen Anamnese ausgeschlossen. Auch wenn in den diskutierten Studien für Depressionen kontrolliert und teilweise ein unabhängiger Zusammenhang gesehen wurde (Li (57), Rich-Edwards (58), Widom (6)), ist dennoch nicht auszuschließen, dass der Einschluss von Individuen mit psychischen Komorbiditäten die Assoziation zwischen ELS und DM2 zum Teil vermittelt hat und eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse darstellt.

Interessanterweise zeigte jedoch eine weitere Studie meiner Arbeitsgruppe, die das Probandinnenkollektiv der vorliegenden Arbeit einschloss, dass sich auch Frauen mit ELS und Depressionen sowie Depressionen ohne ELS nicht signifikant bezüglich des Glukosestoffwechsels und des metabolischen Risikoprofils von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden (15). Die Frage bleibt demnach bisher ungeklärt und die widersprüchlichen Ergebnisse spiegeln den komplexen Zusammenhang wider.

Alter beim Erleben des Traumas

Drittens könnte auch das Alter bei Erleben des Traumas einen Einfluss auf die Entwicklung somatischer Folgeerkrankungen haben. So wurde bereits eine unterschiedliche Vulnerabilität des Immunsystems (128) und der Strukturen des zentralen Nervensystems wie dem Hippocampus, der Amygdala, des frontalen Kortex und des Corpus callosum (129) in Abhängigkeit des Alters bei Traumaexposition beschrieben, sodass es zu mehr oder weniger ausgeprägten pathologischen Veränderungen kam. Zwar gibt es für die somatischen Folgen noch keine ausreichende Evidenz, um eine Aussage bezüglich des Einflusses des Alters bei Traumaexposition zu treffen (78), jedoch zeigte sich hinsichtlich der psychischen Folgen das Alter bei Erleben des Traumas bereits als bedeutsam (130, 131).

In der vorliegenden Studie war der Einfluss des Alters bei Traumaexposition nicht Gegenstand der Untersuchung, sodass in der ELS-Gruppe jedes Trauma vor dem 18. Lebensjahr erfasst wurde. Die Arbeit von Alastalo und Kollegen untersuchte eine sehr enge Altersspanne von im Mittel 4,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,4 Jahren bei Traumaexposition (67). In diesem jungen Alter könnten die Systeme der Stressverarbeitung womöglich besonders anfällig gewesen sein (89).

Schwere und Art des Traumas

Viertens lässt sich vermuten, dass nur einzelne, besonders schwere oder kumulierte Formen der Kindesmisshandlung mit Diabetes im Erwachsenenalter assoziiert sind. So waren bei Rich-Edwards und Kollegen nach Kontrolle von BMI und psychischen Komorbiditäten nur noch schwerer sexueller Missbrauch und das Erleben von sexuellem Missbrauch und körperlichem Missbrauch gemeinsam mit Diabetes mellitus Typ 2 im Erwachsenenalter assoziiert (58) und Alastalo und Kollegen hatten speziell die Trennung von der Familie während des Krieges untersucht (67). Weitere Studien zeigten, dass mit der Zunahme der Schwere und Anzahl der Formen des Missbrauchs auch der Zusammenhang zwischen ELS und DM2 statistisch robuster wurde (1, 13). Dies könnte darauf hinweisen, dass bei besonders schweren oder kumulierten Formen des Missbrauchs ein von metabolischen Risikofaktoren unabhängiger Mechanismus besteht, der im Erwachsenenalter zu DM2 führt. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der Glukose- bzw. Insulinausschüttung im oGTT, sodass sich hier zunächst kein Hinweis auf einen solchen unabhängigen Mechanismus in Abhängigkeit der Schwere des Traumas ergibt. Allerdings war das Studiendesign mit der relativ kleinen Probandinnenanzahl (N = 21 in der ELS-Gruppe) nicht auf die Beantwortung dieser Frage ausgelegt und es lässt sich somit anhand der hiesigen Daten keine sichere Aussage dazu treffen. Bis dato wurde diese Hypothese nicht gezielt untersucht und es müssten größere und spezifischere Studien und Meta-Analysen zum unabhängigen Einfluss der Art und Schwere des Traumas auf die Entstehung eines gestörten Glukosemetabolismus erfolgen, um sie zu bestätigen oder zu widerlegen.

Geschlecht

Fünftens könnte das biologische Geschlecht eine entscheidende Rolle spielen. In die vorliegende Studie wurden nur Frauen eingeschlossen, während von den oben genannten Studien bis auf Rich-Edwards und Kollegen (58) alle Studien sowohl Frauen als auch Männer mit frühen traumatischen Erlebnissen untersuchten (6, 26, 57, 67, 68). Dies stellt eine Stärke

dieser Untersuchung dar, da es Hinweise darauf gibt, dass es Geschlechtsunterschiede in der Glukoseverarbeitung im oGTT (132) und der biologischen Manifestation von frühen traumatischen Erlebnissen gibt (68). Zum Beispiel hatten in der großen retrospektiven Studie von Duncan und Kollegen nur die Männer mit frühen traumatischen Erlebnissen eine erhöhte Prävalenz von verminderter Glukosetoleranz, während bei den Frauen keine signifikante Assoziation zu messen war (68). Somit können etwaige Effekte von metabolischen Unterschieden der Geschlechter in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden, während der Einschluss von beiden Geschlechtern eine Ursache für divergierende Ergebnisse darstellen könnte.

Methodik

Sechstens sind methodische Unterschiede in der Definition und Erhebung des Traumas, sowie des Diabetes mellitus bzw. des metabolischen Syndroms zu diskutieren.

Hier zeigt sich eine methodische Stärke der vorliegenden Arbeit. Durch erfahrene und geschulte Psychologinnen der Arbeitsgruppe wurden mittels standardisierter und strukturierter (SKID I+II), sowie halbstrukturierter Interviews (ETI) und Fragebogen (CTQ, BDI, MADRS) sowohl frühe traumatische Erlebnisse als auch mögliche psychische Komorbiditäten exploriert und diagnostiziert. Und auch die Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz und eines Diabetes mellitus Typ 2 mittels des oralen Glukosetoleranztests entspricht dem Goldstandard (105). Der oGTT wurde in der vorliegenden Studie nach standardisierten Bedingungen durchgeführt und mittels international anerkannter und viel verwendeter Indices ausgewertet. Die Bestimmung einer Insulinresistenz erfolgte mittels des Matsuda-Index, welcher die sensitivste Methode darstellt (106), und des HOMA-Index, welcher einfacher zu bestimmen ist und daher häufiger verwendet wird und der Vergleichbarkeit halber auch in dieser Studie errechnet wurde.

Dagegen bildeten Duncan und Kollegen mittels der Erhebung des Diabetes im Selbstbericht und der Bestimmung des HbA1c, der Nüchternglukose und der spontanen Glukosekonzentration im Blut (wann und unter welchen Bedingungen diese spontan bestimmt wurde, ist nicht erwähnt) drei Gruppen:

- Diabetes ($\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ oder Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl oder spontane Glukose ≥ 200 mg/dl oder Diabetes im Selbstbericht)
- Prädiabetes ($\text{HbA1c} 5.7 - 6.4\%$ oder Nüchternglukose $100 - 125$ mg/dl)
- kein Diabetes (keine der oben genannten Kriterien für Diabetes oder Prädiabetes erfüllt)

Die verwendeten Kriterien entsprechen zwar der Definition der Deutschen Diabetes Gesellschaft, jedoch empfiehlt diese bei Werten unterhalb der Diagnosekriterien die

Durchführung des oGTTs, da eine einmalige Bestimmung der Nüchtern glukose weder ausreichend sensitiv noch spezifisch ist und auch der HbA1c keine valide Größe darstellt, um eine Glukosetoleranz oder einen Diabetes mellitus Typ 2 zu diagnostizieren (105). Somit könnte der Diabetes mellitus bei Duncan und Kollegen je nach Ernährungsverhalten vor der Bestimmung der Nüchtern- und der spontanen Glukosekonzentration unter- oder auch überdiagnostiziert worden sein. Auch Widom und Kollegen könnten aus diesem Grund zu einem anderen Ergebnis gekommen sein. Für sie galt ein HbA1c $\geq 6\%$ als diagnostisches Kriterium für einen DM2, sodass der Diabetes überdiagnostiziert worden sein könnte (6).

Für eine weitere Studie mit positiver Assoziation zwischen ELS und DM2 wurde sowohl der Diabetes als auch der BMI im Telefoninterview erfragt (26). Während eine Erhebung zeigte, dass die Diagnose eines Diabetes mellitus generell reliabel im Selbstbericht erhoben werden kann (133), ist die Erhebung von Gewicht und Größe im Selbstbericht weniger exakt. So zeigte eine Meta-Analyse, dass Frauen im gebärfähigen Alter dazu tendieren ihre Größe zu über- und das Gewicht zu unterschätzen (134), sodass es tendenziell zu einem geringeren BMI im Selbstbericht kommt. Dabei neigten junge übergewichtige Menschen zu einer stärkeren Unterschätzung ihres Gewichts als Normalgewichtige (135). Demnach könnte der BMI und somit der Effekt auf das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln unterschätzt worden sein.

Sozioökonomische und perinatale Faktoren

Siebtens stellt sich die Frage, ob nicht die traumatischen Erlebnisse selbst, sondern sozioökonomische und perinatale Faktoren, welche im Zusammenhang mit einer belasteten Kindheit häufiger auftreten (136, 137) zur Manifestation von metabolischen Risikofaktoren führen. So zeigte sich in einer Arbeit von Danese und Kollegen kein Zusammenhang zwischen Missbrauch im Kindesalter und einem erhöhten metabolischen Risikoprofil im Erwachsenenalter, während der sozioökonomische Status und eine soziale Isolation im Kindesalter einen signifikanten Effekt hatte (122). Auch Monnat und Kollegen sahen bei statistischer Kontrolle für den sozioökonomischen Status keine signifikante Assoziation mehr zwischen körperlichem Missbrauch und häuslicher Gewalt und Diabetes (45). Des Weiteren kam eine systematische Übersichtsarbeit, die zehn Studien mit insgesamt 200.381 Individuen einschloss, zu dem Ergebnis, dass der sozioökonomische Status im Kindesalter mit DM2, Übergewicht und weiteren metabolischen Risikofaktoren im Erwachsenenalter assoziiert ist, während die Datenlage für die Bedeutung von ELS auf die Entwicklung von DM2 im späteren Leben zu gering war, um eindeutige Schlüsse ziehen zu können (138).

Eine weitere Arbeit untersuchte den Einfluss von ELS und weiteren perinatalen Faktoren auf die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter (139). Das Ergebnis wies darauf hin, dass ELS nicht unabhängig mit dem metabolischen Syndrom assoziiert ist, sondern über Mittler wie Alter und BMI der Mutter vor der Schwangerschaft, Nikotinabusus durch die Mutter während der Schwangerschaft, Art der Entbindung (vaginal vs. per Sectio), Geburtsgewicht und Gestationsalter. So waren das Gewicht der Mutter vor der Schwangerschaft, ein geringer sozioökonomischer Status in der Kindheit, eine Not-Sectio, ein geringes Geburtsgewicht, Rauchen während der Schwangerschaft, im Erwachsenenalter physisch inaktiv zu sein und kein Eigenheim zu besitzen mit dem metabolischen Syndrom assoziiert, während frühe traumatische Erlebnisse keine solche direkte Assoziation zeigten (139).

Resilienz

Zuletzt ist es ebenfalls vorstellbar, dass die untersuchten Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen, welche im Alter von durchschnittlich 35 Jahren noch keine somatischen oder psychischen Komorbiditäten entwickelt hatten, über besonders wirksame Bewältigungsstrategien verfügen, welche sie vor den häufig beobachteten Folgen schützten.

Diese Vermutung wird von einer aktuellen Studie unterstützt, welche Resilienz im Kindesalter untersuchte (140). Sie kam zu dem Ergebnis, dass eine faire Behandlung, unterstützende Freundschaften, Gelegenheiten die eigenen Fähigkeiten zu nutzen, Kontakt zu einem verlässlichen Erwachsenen und ein Vorbild zu haben das Risiko nach vier oder mehr Formen von traumatischen Erlebnissen einen schlechten Gesundheitszustand im Kindesalter zu haben von 59,8 % auf 21,3 % senkten (140). Eine andere Studie untersuchte laborchemische Marker für Entzündungsgeschehen im Körper bei Erwachsenen, die in der Kindheit misshandelt worden waren in Abhängigkeit von dem Vorhandensein verschiedener Resilienzfaktoren (regelmäßige körperliche Betätigung, das Erleben positiver Emotionen, belastbare soziale Beziehungen, ein Erleben von Sinnhaftigkeit des Lebens und Achtsamkeit) (137). Erwachsene, welche eine höhere Anzahl dieser protektiven Faktoren aufwiesen, zeigten eine geringere Konzentration von pro-inflammatorischen Zytokinen, als solche mit weniger (141), hinweisend auf ein vermindertes Risikoprofil für metabolische Erkrankungen durch Resilienz. Ebenfalls hatten in einer weiteren Untersuchung die Individuen, welche nach dem Erleben von ELS eine höhere Lebenszufriedenheit aufwiesen, signifikant weniger somatische und psychische Beschwerden als diese mit einer geringeren Lebenszufriedenheit (142). Somit wäre es von Interesse, in nachfolgenden Studien die Resilienz der Teilnehmenden zu erheben, um zu

untersuchen, ob diese auch einen Einfluss auf die biologischen Manifestationen wie die Veränderung der HHNA oder epigenetische Mechanismen ausüben und wie die Entstehung von Resilienz zu fördern ist.

4.2. Frühe traumatische Erlebnisse und das metabolische Syndrom

Die zweite Hypothese: „*Gesunde Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen weisen eine höhere Prävalenz an Risikofaktoren des metabolischen Syndroms auf als nicht traumatisierte Frauen*“ bestätigte sich in der vorliegenden Studie nur teilweise.

So wiesen die Frauen mit ELS einen signifikant höheren BMI auf und hatten häufiger Triglyzeridwerte über 150 mg/dl als die Kontrollgruppe, was ein Diagnosekriterium für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms darstellt. Im Hinblick auf die weiteren erhobenen Parameter (Blutdruck, Taillenumfang, LDL, HDL, Gesamtcholesterin, Nüchtern glukose) und die Gesamtzahl der Frauen mit metabolischem Syndrom unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Analog der im Kapitel 4.1 ausgeführten Überlegungen stellen das Alter bei Erhebung, psychische Komorbiditäten, das Alter bei Traumaexposition und die Art und Schwere des Missbrauchs entscheidende Faktoren dar, welche beeinflussen, ob es nach frühen traumatischen Erlebnissen zu einem metabolischen Syndrom kommt oder nicht.

So ist, wie bereits erwähnt, auch das metabolische Syndrom eine Erkrankung des Alters (119), der BMI weist nach schweren Formen des Missbrauchs einen steileren Anstieg auf (25, 58) und eine zum Beispiel durch ELS gestörte Funktion der HHNA ist assoziiert mit einem höheren metabolischen Risikoprofil (83, 84). Des Weiteren führt das Vorliegen von Depressionen zu einem höheren Gewicht (126), und auch die Bedeutung von sozioökonomischen und perinatalen Faktoren wurde für das metabolische Syndrom bestätigt (122, 139).

Somit ist davon auszugehen, dass für die Entstehung des metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen mit frühen traumatischen Erlebnissen ähnliche Mechanismen eine Rolle spielen. Insbesondere die vorliegenden Ergebnisse und die in Kapitel 4.1 diskutierte Annahme, dass ELS nicht unabhängig von metabolischen Risikofaktoren mit DM2 assoziiert ist, weist darauf hin.

4.3. Methodenkritische Diskussion

In die ELS-Gruppe wurde nur eine relativ geringe Anzahl an Probandinnen eingeschlossen. Dies ergab sich aus den strengen Ausschlusskriterien, wodurch es sich als schwierig erwies, Frauen mit frühen traumatischen Erlebnissen ohne psychische Begleiterkrankungen zu rekrutieren.

Des Weiteren wurde nicht für das Vorliegen von Diabetes mellitus in der Familie und die sportliche Aktivität kontrolliert, welche die Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz beeinflussen, während allerdings das Betreiben von Leistungssport (z.B. Marathonlauf) zum Ausschluss aus der Untersuchung führte.

Die retrospektive Erhebung der Kindheitserlebnisse könnte in Abhängigkeit der bereits erfolgten Verarbeitung und der aktuellen Stimmung zu einer Über- oder Unterrepräsentation der frühen traumatischen Erlebnisse geführt haben. Jedoch zeigte sich in einem Vergleich von einer retro- und einer prospektiven Studie kein Hinweis auf eine verzerrte Erinnerung der traumatischen Erlebnisse im retrospektiven Studiendesign (143).

Des Weiteren erfolgte die Exploration des ELS mittels validierter Interviews und durch erfahrene Psychologinnen der Arbeitsgruppe, sodass eine sensible und zuverlässige Erhebung der Traumata gewährleistet wurde.

Der ausschließliche Einschluss von Frauen ist einerseits eine Einschränkung der vorliegenden Studie, da die Ergebnisse somit nicht auf beide Geschlechter bezogen werden können, andererseits können dadurch etwaige Effekte des biologischen Geschlechts ausgeschlossen werden, was wiederum eine Stärke ist.

Eine weitere Stärke der Arbeit ist das experimentelle Design und die Verwendung diagnostischer Standards. So wurden mittels oGTT und Matsuda-Index die sensibelsten Methoden zur Bestimmung eines gestörten Glukosestoffwechsels gewählt und der HOMA-Index aufgrund seiner Popularität zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien berechnet.

Der Ausschluss von Depressionen und anderen Achse-I-Störungen in der Vorgeschichte und der aktuellen Anamnese ist ein Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Arbeit. Für die Untersuchung von unabhängig von psychischen Komorbiditäten möglicherweise bestehenden

Mechanismen ist es das zu bevorzugende Studiendesign, da diese ähnliche Folgeerscheinungen aufweisen wie ELS.

4.4. Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich in der vorliegenden Studie kein Hinweis auf einen von somatischen und psychischen Komorbiditäten unabhängigen Zusammenhang zwischen frühen traumatischen Erlebnissen und Diabetes mellitus Typ 2 und weiteren metabolischen Risikofaktoren.

Dies mag daran liegen, dass es keinen solchen insbesondere vom Gewicht und Depressionen unabhängigen Mechanismus gibt, was die detaillierte Betrachtung der Evidenzlage auch zu vermuten erlaubt.

Weitere Gründe könnten, wie zuvor diskutiert sein, dass

- die Konsequenzen von ELS erst nach einer längeren Latenzzeit im späteren Erwachsenenalter auftreten,
- nur bestimmte oder besonders schwere Formen des Kindesmissbrauchs unabhängig mit einer gestörten Glukosetoleranz und einem metabolischen Risikoprofil assoziiert sind,
- nur ELS, der auch zu psychischen Erkrankungen (z.B. Depressionen oder posttraumatische Belastungsstörung) führt, zu metabolischen Risikofaktoren führt und
- es nur bei Traumaexposition innerhalb einer bestimmten Altersspanne zu metabolischen Folgeerkrankungen kommt.

Es lässt sich somit anhand dieser Studie und der vorhandenen Datenlage (noch) nicht eindeutig beurteilen, was die entscheidenden biologischen, behavioralen und sozialen Faktoren sind, über welche ELS mit einem erhöhten metabolischen Risikoprofil assoziiert sind. Die Untersuchung der komplexen Zusammenhänge bedarf weiterer experimenteller Studien, welche

- eine größere Anzahl an Teilnehmenden untersuchen,
- für die Art und Schwere des Traumas kontrollieren,
- genetische und sozioökonomische Faktoren berücksichtigen,
- epigenetische und immunologische Mechanismen untersuchen und
- die Faktoren der Resilienz erheben.

Die vorliegende Arbeit zeigt keine direkten neuen Implikationen für die Behandlung von Individuen mit frühen traumatischen Erlebnissen auf. Implizit weisen die Ergebnisse jedoch

darauf hin, dass es Faktoren gibt, welche das Risiko für die Entwicklung eines gestörten Glukosestoffwechsels und eines metabolischen Syndroms nach frühen traumatischen Erlebnissen vermindern. Resilienzfaktoren, wie zum Beispiel der Kontakt zu mindestens einem verlässlichen Erwachsenen, ein Vorbild, Gelegenheiten die eigenen Fähigkeiten zu erfahren, regelmäßige körperliche Betätigung und Achtsamkeit, bereits im Kindesalter generell zu fördern ist meiner Meinung nach, neben der Prävention von Kindesmisshandlung an sich, ein wichtiger Aspekt für die Minderung oder sogar Prävention von somatischem und psychischem Leiden nach traumatischen Erlebnissen in der Kindheit.

Dabei ist an die Ausweitung von Fortbildungen und Trainings für Personen im Gesundheits- und Kinderschutzsystem (144), aber auch für weitere potenzielle erwachsene Bezugspersonen, wie Lehrerinnen und Lehrer (145), zu denken, was zur Sensibilisierung für das Erkennen von und zu einem aktiven und geschulten Umgang mit Kindesmissbrauch führen soll, um gefährdeten Kindern möglichst früh Unterstützung und Therapien zur Bewältigung zukommen lassen zu können.

Auch wenn sich in der vorliegenden Studie kein erhöhtes Risiko für einen gestörten Glukosemetabolismus und weitere Risikofaktoren des metabolischen Syndroms ergaben, steht außer Frage, dass Kindesmisshandlung schwere Folgen für die Gesundheit und das Wohlbefinden eines Kindes bedeutet und diese unter Umständen lebenslange Konsequenzen nach sich ziehen. Die Prävention durch geeignete politische und soziale Stärkung der Familie, sowie die Sensibilisierung der Gesellschaft und insbesondere erwachsener Bezugspersonen für das Erkennen von Kindesmisshandlung und die aktive und empathische Unterstützung zur Traumabewältigung von Betroffenen sind neben der Notwendigkeit weiterer Forschungsarbeiten zu den Pathomechanismen und protektiven Faktoren wichtige Bemühungen auf dem Weg zu einer fairen und gesunden Gesellschaft.

5. Literaturverzeichnis

1. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. 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(4):245-58.
2. Romans S, Belaise C, Martin J, Morris E, Raffi A. Childhood abuse and later medical disorders in women. An epidemiological study. *Psychother Psychosom.* 2002;71(3):141-50.
3. Ng QX, Yong BZJ, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. Early life sexual abuse is associated with increased suicide attempts: An update meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018;99:129-41.
4. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev Psychobiol.* 2010;52(7):671-90.
5. Basu A, McLaughlin KA, Misra S, Koenen KC. Childhood Maltreatment and Health Impact: The Examples of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. *Clin Psychol (New York).* 2017;24(2):125-39.
6. Widom CS, Czaja SJ, Bentley T, Johnson MS. A prospective investigation of physical health outcomes in abused and neglected children: new findings from a 30-year follow-up. *Am J Public Health.* 2012;102(6):1135-44.
7. Wegman HL, Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med.* 2009;71(8):805-12.
8. Campbell JA, Walker RJ, Egede LE. Associations Between Adverse Childhood Experiences, High-Risk Behaviors, and Morbidity in Adulthood. *Am J Prev Med.* 2016;50(3):344-52.
9. Bellis MA, Hughes K, Leckenby N, Hardcastle KA, Perkins C, Lowey H. Measuring mortality and the burden of adult disease associated with adverse childhood experiences in England: a national survey. *J Public Health (Oxf).* 2015;37(3):445-54.
10. Lukaschek K, Baumert J, Kruse J, Emeny RT, Lacruz ME, Huth C, Thorand B, Holle R, Rathmann W, Meisinger C, Ladwig KH, Investigators K. Relationship between posttraumatic stress disorder and type 2 diabetes in a population-based cross-sectional study with 2970 participants. *J Psychosom Res.* 2013;74(4):340-5.
11. Westermair AL, Stoll AM, Greggersen W, Kahl KG, Huppe M, Schweiger U. All Unhappy Childhoods Are Unhappy in Their Own Way-Differential Impact

of Dimensions of Adverse Childhood Experiences on Adult Mental Health and Health Behavior. *Front Psychiatry*. 2018;9:198.

12. Witt A, Brown RC, Plener PL, Brahler E, Fegert JM. Child maltreatment in Germany: prevalence rates in the general population. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11:47.
13. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, Jones L, Dunne MP. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(8):e356-e66.
14. Huang H, Yan P, Shan Z, Chen S, Li M, Luo C, Gao H, Hao L, Liu L. Adverse childhood experiences and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015;64(11):1408-18.
15. Wingenfeld K, Kuehl LK, Boeker A, Schultebrasucks K, Schulz A, Stenzel J, Spitzer C, Otte C. Are adverse childhood experiences and depression associated with impaired glucose tolerance in females? An experimental study. *J Psychiatr Res*. 2017;95:60-7.
16. Crocq MA, Crocq L. From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000;2(1):47-55.
17. Shepard B. *A War of Nerves: Soldiers and Psychiatrists in the Twentieth Century*. Cambridge: Harvard University Press; 2001.
18. Loughran T. Shell shock, trauma, and the First World War: the making of a diagnosis and its histories. *J Hist Med Allied Sci*. 2012;67(1):94-119.
19. Dressing B. Posttraumatische Stresserkrankungen. *Nervenarzt*. 1991;62:16-26.
20. Graubner. *ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis - Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 11. Revision*. Schorndorff: Deutscher Ärzteverlag; 2013.
21. Alexander B. *Preventing Child Maltreatment: A Guide to Taking Action and Generating Evidence*. Genf, Schweiz: World Health Organization; 2006.
22. Hauser 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(17):287-94.

23. 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(11):e1001349.
24. Danese A, Tan M. Childhood maltreatment and obesity: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2014;19(5):544-54.
25. Hemmingsson E, Johansson K, Reynisdottir S. Effects of childhood abuse on adult obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014;15(11):882-93.
26. Afifi TO, MacMillan HL, Boyle M, Cheung K, Taillieu T, Turner S, Sareen J. Child abuse and physical health in adulthood. *Health Rep.* 2016;27(3):10-8.
27. Gunstad J, Paul RH, Spitznagel MB, Cohen RA, Williams LM, Kohn M, Gordon E. Exposure to early life trauma is associated with adult obesity. *Psychiatry Res.* 2006;142(1):31-7.
28. Midei AJ, Matthews KA. Interpersonal violence in childhood as a risk factor for obesity: a systematic review of the literature and proposed pathways. *Obes Rev.* 2011;12(5):e159-72.
29. Thomas C, Hypponen E, Power C. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1240-9.
30. Tomasdottir MO, Sigurdsson JA, Petursson H, Kirkengen AL, Krokstad S, McEwen B, Hetlevik I, Getz L. Self Reported Childhood Difficulties, Adult Multimorbidity and Allostatic Load. A Cross-Sectional Analysis of the Norwegian HUNT Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130591.
31. Vamosi M, Heitmann BL, Kyvik KO. The relation between an adverse psychological and social environment in childhood and the development of adult obesity: a systematic literature review. *Obes Rev.* 2010;11(3):177-84.
32. Alberti G ZP, Shaw J, Grundy S. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Belgium: International Diabetes Foundation; 2006.
33. Grundy SC, James; Daniels, Stephen; Donato, Karen; Eckel, Robert; Franklin, Barry; Gordon, David; Krauss, Ronald; Savage, Peter; Smith, Sidney; Spertus, John; Costa, Fernando. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735 - 52.
34. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20.

35. Janßen OE, Janßen OH. 242 Das metabolische Syndrom. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage ed: ABW Verlag; 2012.
36. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1769-78.
37. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0214.
38. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1-12.
39. Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Losch C, Hauner H, Wasem J, Jockel KH. Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(12):207-13.
40. Diederichs C, Neuhauser H, Kroll L, Lange C, Mensink G, Dornquast C, Heidemann C, Scheidt-Nave C, Busch M. Regional differences in the prevalence of cardiovascular risk factors in men and women in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(2):151-62.
41. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973-4.
42. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25.
43. Kamiya Y, Timonen V, Kenny RA. The impact of childhood sexual abuse on the mental and physical health, and healthcare utilization of older adults. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(3):415-22.
44. LeTendre ML, Reed MB. The Effect of Adverse Childhood Experience on Clinical Diagnosis of a Substance Use Disorder: Results of a Nationally Representative Study. *Subst Use Misuse*. 2017;52(6):689-97.
45. Monnat SM, Chandler RF. Long Term Physical Health Consequences of Adverse Childhood Experiences. *Sociol Q*. 2015;56(4):723-52.
46. Su S, Jimenez MP, Roberts CT, Loucks EB. The role of adverse childhood experiences in cardiovascular disease risk: a review with emphasis on plausible mechanisms. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(10):88.

47. Koster I, Huppertz E, Hauner H, Schubert I. Direct costs of diabetes mellitus in Germany - CoDiM 2000-2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(6):377-85.
48. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
49. Waldeyer R, Brinks R, Rathmann W, Giani G, Icks A. Projection of the burden of type 2 diabetes mellitus in Germany: a demographic modelling approach to estimate the direct medical excess costs from 2010 to 2040. *Diabet Med*. 2013;30(8):999-1008.
50. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
51. Spranger J, Mai K. Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. In: Dietel M SN, Zeitz M, editor. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012.
52. Spranger J, Mai K. Biosynthese, Sekretion und Wirkungsmechanismus von Insulin. In: Dietel M SN, Zeitz M, editor. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012.
53. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia*. 2016;59(4):728-33.
54. Friedman EM, Montez JK, Sheehan CM, Guenewald TL, Seeman TE. Childhood Adversities and Adult Cardiometabolic Health: Does the Quantity, Timing, and Type of Adversity Matter? *J Aging Health*. 2015;27(8):1311-38.
55. Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychol Med*. 2004;34(3):509-20.
56. Huffhines L, Noser A, Patton SR. The Link Between Adverse Childhood Experiences and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(6):54.
57. Li L, Garvey WT, Gower BA. Childhood Maltreatment Is an Independent Risk Factor for Prediabetic Disturbances in Glucose Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:151.

58. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Lividoti Hibert EN, Jun HJ, Todd TJ, Kawachi I, Wright RJ. Abuse in childhood and adolescence as a predictor of type 2 diabetes in adult women. *Am J Prev Med.* 2010;39(6):529-36.
59. Lynch L, Waite R, Davey MP. Adverse Childhood Experiences and Diabetes in Adulthood: Support for a Collaborative Approach to Primary Care. *Contemporary Family Therapy.* 2013;35:639 - 55.
60. Campbell JA, Farmer GC, Nguyen-Rodriguez S, Walker RJ, Egede LE. Using path analysis to examine the relationship between sexual abuse in childhood and diabetes in adulthood in a sample of US adults. *Prev Med.* 2018;108:1-7.
61. 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(6):611-20.
62. Husarewycz MN, El-Gabalawy R, Logsetty S, Sareen J. The association between number and type of traumatic life experiences and physical conditions in a nationally representative sample. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(1):26-32.
63. Goodwin RD, Weisberg SP. Childhood abuse and diabetes in the community. *Diabetes Care.* 2002;25(4):801-2.
64. Campbell JA, Farmer GC, Nguyen-Rodriguez S, Walker R, Egede L. Relationship between individual categories of adverse childhood experience and diabetes in adulthood in a sample of US adults: Does it differ by gender? *J Diabetes Complications.* 2018;32(2):139-43.
65. Scott KM, Von Korff M, Angermeyer MC, Benjet C, Bruffaerts R, de Girolamo G, Haro JM, Lepine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Tachimori H, Kessler RC. Association of childhood adversities and early-onset mental disorders with adult-onset chronic physical conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):838-44.
66. 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(4):398-405.
67. Alastalo H, Raikkonen K, Pesonen AK, Osmond C, Barker DJ, Kajantie E, Heinonen K, Forsen TJ, Eriksson JG. Cardiovascular health of Finnish war evacuees 60 years later. *Ann Med.* 2009;41(1):66-72.
68. Duncan AE, Auslander WF, Bucholz KK, Hudson DL, Stein RI, White NH. Relationship between abuse and neglect in childhood and diabetes in adulthood:

differential effects by sex, national longitudinal study of adolescent health. *Prev Chronic Dis.* 2015;12:E70.

69. Nerdinger F, Blickle G, Schaper N. *Belastung, Beanspruchung und Stress. Arbeits- und Organisationspsychologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
70. Kaluza G. *Stress – was ist das eigentlich? – Wissenschaftliche Stresskonzepte. Stressbewältigung: Trainingsmanual zur psychologischen Gesundheitsförderung.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 11-48.
71. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(3):695-728; vii-viii.
72. Del Giudice M, Ellis BJ, Shirtcliff EA. The Adaptive Calibration Model of stress responsivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(7):1562-92.
73. Higgins ES, George MS. *The Neuroscience of Clinical Psychiatry: The Pathophysiology of Behavior and Mental Illness: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins;* 2007.
74. Jones T, Moller MD. Implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in posttraumatic stress disorder. *J Am Psychiatr Nurses Assoc.* 2011;17(6):393-403.
75. Weiss SJ. Neurobiological alterations associated with traumatic stress. *Perspect Psychiatr Care.* 2007;43(3):114-22.
76. Deutzmann R. Hormone der Nebennierenrinde. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
77. Berens AE, Jensen SKG, Nelson CA, 3rd. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC Med.* 2017;15(1):135.
78. Herzog JI, Schmahl C. Adverse Childhood Experiences and the Consequences on Neurobiological, Psychosocial, and Somatic Conditions Across the Lifespan. *Front Psychiatry.* 2018;9:420.
79. Bunea IM, Szentagotai-Tatar A, Miu AC. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2017;7(12):1274.
80. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav.* 2012;106(1):29-39.
81. Hanson MD, Chen E. Daily stress, cortisol, and sleep: the moderating role of childhood psychosocial environments. *Health Psychol.* 2010;29(4):394-402.

82. Nicolson NA, Davis MC, Kruszewski D, Zautra AJ. Childhood maltreatment and diurnal cortisol patterns in women with chronic pain. *Psychosom Med*. 2010;72(5):471-80.
83. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2:S50-5.
84. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med*. 2000;247(2):188-97.
85. Lovallo WR. Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: implications for health behaviors. *Int J Psychophysiol*. 2013;90(1):8-16.
86. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*. 1998;44(3):151-62.
87. Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, Korytkowski MT, Flory JD, Manuck SB. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):266-71.
88. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1554-65.
89. Kuhlman KR, Chiang JJ, Horn S, Bower JE. Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:166-84.
90. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S RJ, editor. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health* 1988.
91. Nusslock R, Miller GE. Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):23-32.
92. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-9.
93. Labonte B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I, Bureau A, Mechawar N, Szyf M, Meaney MJ, Turecki G. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7):722-31.

94. Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, Pinto Pereira SM, Pembrey M, Hertzman C, Power C, Szyf M. Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC Med Genomics*. 2014;7:13.
95. Lawn RB, Anderson EL, Suderman M, Simpkin AJ, Gaunt TR, Teschendorff AE, Widschwendter M, Hardy R, Kuh D, Relton CL, Howe LD. Psychosocial adversity and socioeconomic position during childhood and epigenetic age: analysis of two prospective cohort studies. *Hum Mol Genet*. 2018;27(7):1301-8.
96. Hanssen LM, Schutte NS, Malouff JM, Epel ES. The Relationship Between Childhood Psychosocial Stressor Level and Telomere Length: A Meta-Analysis. *Health Psychol Res*. 2017;5(1):6378.
97. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169-90.
98. Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C, Grabe HJ, Hill A, Gast U, Schlosser N, Hopp H, Beblo T, Driessen M. [The German version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): preliminary psychometric properties]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2010;60(11):442-50.
99. Bremner JD, Vermetten E, Mazure CM. Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: the Early Trauma Inventory. *Depress Anxiety*. 2000;12(1):1-12.
100. Wingenfeld K, Driessen M, Mensebach C, Rullkoetter N, Schaffrath C, Spitzer C, Schlosser N, Beblo T, Heim C. Die deutsche Version des „Early Trauma Inventory“ (ETI). *Diagnostica*. 2011;57(1):27-38.
101. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 2000;284(5):592-7.
102. Wittchen HU ZM, Fydrich T. SKID-I und SKID-II. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1997.
103. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
104. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.

105. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017;12:94 - 100.
106. Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vigos M, Trnovec T, Langer P, Sebockova E, Klimes I. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(5):249-56.
107. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-70.
108. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
109. Schäffler A, Bollheimer C, Büttner R, Girlich C, Aslanidis C, Dietmaier W, Bala M, Guralnik V, Karrasch T, Schneider S. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Schäffler A ea, editor. *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. p. 7-29.
110. Schäffler A, Bollheimer C, Büttner R, Girlich C, Aslanidis C, Dietmaier W, Bala M, Guralnik V, Karrasch T, Schneider S. Lipidstoffwechsel. In: Schäffler A ea, editor. *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. p. 31-7.
111. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
112. WHO. Body mass index - BMI: World Health Organization; [Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>].
113. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC, Jr., Barter P, Tan CE, Van Gaal L, Wittchen HU, Massien C, Haffner SM. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference,

cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007;116(17):1942-51.

114. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311(6998):158-61.

115. 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(7):916-31.

116. Deschenes SS, Graham E, Kivimaki M, Schmitz N. Adverse Childhood Experiences and the Risk of Diabetes: Examining the Roles of Depressive Symptoms and Cardiometabolic Dysregulations in the Whitehall II Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018.

117. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1581-6.

118. (CDC) CfDCaP. National Diabetes Statistics Report. Atlanta; 2017.

119. Dominguez LJ, Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):5-11.

120. Noll JG, Zeller MH, Trickett PK, Putnam FW. Obesity risk for female victims of childhood sexual abuse: a prospective study. *Pediatrics*. 2007;120(1):e61-7.

121. 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(2):141-51.

122. Danese A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Polanczyk G, Pariante CM, Poulton R, Caspi A. 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(12):1135-43.

123. Khambaty T, Callahan CM, Perkins AJ, Stewart JC. Depression and Anxiety Screens as Simultaneous Predictors of 10-Year Incidence of Diabetes Mellitus in Older Adults in Primary Care. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):294-300.

124. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Lamwaka AV, Richards JW, Stubbs B. Type 2 Diabetes Among People With Posttraumatic Stress Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2016;78(4):465-73.

125. Yu M, Zhang X, Lu F, Fang L. Depression and Risk for Diabetes: A Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):266-72.

126. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
127. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):575-81.
128. Slopen N, McLaughlin KA, Dunn EC, Koenen KC. Childhood adversity and cell-mediated immunity in young adulthood: does type and timing matter? *Brain Behav Immun*. 2013;28:63-71.
129. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(3):292-301.
130. Schoedl AF, Costa MC, Mari JJ, Mello MF, Tyrka AR, Carpenter LL, Price LH. The clinical correlates of reported childhood sexual abuse: an association between age at trauma onset and severity of depression and PTSD in adults. *J Child Sex Abus*. 2010;19(2):156-70.
131. Kaplow JB, Widom CS. Age of onset of child maltreatment predicts long-term mental health outcomes. *J Abnorm Psychol*. 2007;116(1):176-87.
132. Sicree RA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Cameron AJ, Welborn TA, Shaw JE. Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test- the AusDiab study. *Diabet Med*. 2008;25(3):296-302.
133. Peterson KL, Jacobs JP, Allender S, Alston LV, Nichols M. Characterising the extent of misreporting of high blood pressure, high cholesterol, and diabetes using the Australian Health Survey. *BMC Public Health*. 2016;16:695.
134. Seijo M, Minckas N, Cormick G, Comande D, Ciapponi A, BelizAn JM. Comparison of self-reported and directly measured weight and height among women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(4):429-39.
135. Sherry B, Jefferds ME, Grummer-Strawn LM. Accuracy of adolescent self-report of height and weight in assessing overweight status: a literature review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1154-61.
136. Bethell CD, Newacheck P, Hawes E, Halfon N. Adverse childhood experiences: assessing the impact on health and school engagement and the mitigating role of resilience. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(12):2106-15.

137. Childtrends. Adverse experiences 2013 [Available from: <https://www.childtrends.org/?indicators=adverse-experiences>].
138. Tamayo T, Christian H, Rathmann W. Impact of early psychosocial factors (childhood socioeconomic factors and adversities) on future risk of type 2 diabetes, metabolic disturbances and obesity: a systematic review. *BMC Public Health*. 2010;10:525.
139. Delpierre C, Fantin R, Barboza-Solis C, Lepage B, Darnaudery M, Kelly-Irving M. The early life nutritional environment and early life stress as potential pathways towards the metabolic syndrome in mid-life? A lifecourse analysis using the 1958 British Birth cohort. *BMC Public Health*. 2016;16(1):815.
140. Bellis MA, Hughes K, Ford K, Hardcastle KA, Sharp CA, Wood S, Homolova L, Davies A. Adverse childhood experiences and sources of childhood resilience: a retrospective study of their combined relationships with child health and educational attendance. *BMC Public Health*. 2018;18(1):792.
141. Gouin JP, Caldwell W, Woods R, Malarkey WB. Resilience Resources Moderate the Association of Adverse Childhood Experiences with Adulthood Inflammation. *Ann Behav Med*. 2017;51(5):782-6.
142. Logan-Greene P, Green S, Nurius PS, Longhi D. Distinct contributions of adverse childhood experiences and resilience resources: a cohort analysis of adult physical and mental health. *Soc Work Health Care*. 2014;53(8):776-97.
143. Hardt J, Vellaisamy P, Schoon I. Sequelae of prospective versus retrospective reports of adverse childhood experiences. *Psychol Rep*. 2010;107(2):425-40.
144. Kramer TL, Sigel BA, Connors-Burrow NA, Savary PE, Tempel A. A statewide introduction of trauma-informed care in a child welfare system. *Children and Youth Services Review*. 2013;35(1):19-24.
145. Jaycox LH ML, Tanielian T, Stein BD. How Schools Can Help Students Recover from Traumatic Experiences: A Tool Kit for Supporting Long-Term Recovery. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2006.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Adverse childhood experiences (belastende Kindheitserfahrungen)
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
CM	Child maltreatment (Kindesmisshandlung)
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
BDI	Becks Depression Inventory
BMI	Body Mass Index (Körpermassenindex)
bzw.	beziehungsweise
DHL	Deutsche Hochdruck Liga
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)
ELS	Early Life Stress (lebensgeschichtlich früher Stress)
et al.	et alii (lateinisch für „und andere“)
ETI	Early Trauma Inventory
HDL	High-Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HOMA	Homeostasis Model Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IDF	International Diabetes Foundation
KG	Kontrollgruppe
LDL	Low-Density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
M	Mittelwert
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
u.a.	unter anderem
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Glukosekonzentration im oralen Glukosetoleranztest	37
Abbildung 2: Insulinkonzentration im oralen Glukosetoleranztest.....	37

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz von Kindesmisshandlung in Deutschland bei Befragten im Alter von 14 bis 94 Jahren nach Witt et al., 2017 (12).....	7
Tabelle 2: Odds Ratio für somatische Erkrankungen nach Hughes et al. 2017 (21)	9
Tabelle 3: Studien zur Assoziation zwischen früher Traumatisierung und somatischer Erkrankungen.	12
Tabelle 4: Konsequenzen der chronischen Aktivierung des Stresssystems nach Chrousos (82)	19
Tabelle 5: Verwendete BD Vacutainer Röhrchen	28
Tabelle 6: Stadien der Glukosetoleranz im oGTT in Abhängigkeit der Plasmaglukose (105) 29	
Tabelle 7: Insulinspiegel im oGTT 75 g (109).....	30
Tabelle 8: Matsuda-Index (106)	30
Tabelle 9: HOMA-Index (108).....	30
Tabelle 10: HbA1c (105).....	30
Tabelle 11: Cholesterin und Triglyzeride (110)	31
Tabelle 12: Definition und Klassifikation der Hypertonie (111)	32
Tabelle 13: Klassifikation des BMI bei Erwachsenen (112).....	32
Tabelle 14: Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte Komplikationen (114)	33
Tabelle 15: Definition des metabolischen Syndroms (32)	33
Tabelle 16: Soziodemografische Daten beider Gruppen.....	34
Tabelle 17: Frühe traumatische Erlebnisse und Depression	35
Tabelle 18: Matsuda-Index.....	38
Tabelle 19: HOMA-Index	38
Tabelle 20: HbA1c	39
Tabelle 21: Risikofaktoren des metabolischen Syndroms	40
Tabelle 22: Korrelationen.....	41

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Michaela Stenzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Bestehen Störungen im Glukosestoffwechsel und ein metabolisches Risikoprofil bei gesunden Probandinnen mit lebensgeschichtlich früher Traumatisierung?“ selbständig 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 Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

10. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Julia Michaela Stenzel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Wingenfeld K, Kuehl LK, Boeker A, Schultebrucks K, Schulz A, Stenzel J, Spitzer C, Otte C. Are adverse childhood experiences and depression associated with impaired glucose tolerance in females? An experimental study. Journal of Psychiatric Research, 2017

Beitrag im Einzelnen:

- Rekrutierung und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Kontrollprobandinnen
- Vereinbarung und Terminierung von Untersuchungsterminen
- Durchführung und Dokumentation des oralen Glukosetoleranztests, der venösen Nüchternblutentnahme und der körperlichen Untersuchung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

11. Lebenslauf

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

12. Publikationsliste

1. Wingenfeld K, Kuehl LK, Boeker A, Schultebrasucks K, Schulz A, Stenzel J, Spitzer C, Otte C. Are adverse childhood experiences and depression associated with impaired glucose tolerance in females? An experimental study. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;95:60-7.

13. Danksagung

Auch wenn ich die vorliegende Arbeit alleine schreiben musste, haben doch viele Menschen zu ihrem Entstehen und Gelingen beigetragen.

An erster Stelle danke ich meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Katja Wingenfeld und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christian Otte, durch welche ich jederzeit und immer zügig fachlichen Rat, Motivation und Rückhalt erhalten habe und die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass mir das Schreiben dieser Arbeit wirklich Freude bereitet hat.

Dann gilt mein Dank Dr. Katharina Schultebraucks, Anne Schulz und dem restlichen Team der Arbeitsgruppe für die gute und inspirierende Zusammenarbeit und die organisatorische und fachliche Unterstützung.

Ich danke meiner Mutter und meinem Vater, meiner Großmutter, sowie meiner Tante Almut und meinem Onkel Martin für die seelische, moralische und finanzielle Unterstützung während der Promotion und meines gesamten Studiums.

Anna-Lisa Behnke, der ich insbesondere für die kritische Durchsicht der Arbeit im Hinblick auf Orthografie und Rechtschreibung danke. Vielmehr aber noch für alle geteilten Freuden und Leiden während des gesamten Studiums.

Sowie allen anderen Freundinnen, Freunden, Bekannten und Verwandten, die mich während der Promotion und dem Studium begleitet und unterstützt haben –Danke.