



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Der Einfluss maternalen Stresses vor und während der Schwangerschaft auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System des Fetus: Cortisol und 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 im maternalen Urin und Fruchtwasser als Moderatoren maternalen Stresses zum Zeitpunkt der Geburt

Autor: Ole Lindner
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. M. Deuschle

Vielfach wurden negative Folgen von Stress vor und während der Schwangerschaft für die fetale Entwicklung und das spätere Erkrankungsrisiko des Nachkommen nachgewiesen. Ein besonders häufig beobachteter Effekt verschiedenster Stressoren war die intrauterine Restriktion des fetalen Wachstums, für die u.a. ein Glucocorticoid-vermittelter Mechanismus identifiziert werden konnte. Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System) scheint eine wichtige Rolle bei der Regulation fetalen Wachstums zu spielen und sein Mitwirken an diversen weiteren Effekten auf den Nachwuchs wird zurzeit intensiv untersucht.

Ein wichtiger Forschungsbereich ist dabei das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD), welches aktives Cortisol (F) in inaktives Cortison (E) und andersherum umwandelt. In der Plazenta wurde die Schutzfunktion der Isoform 11 β -HSD2 erkannt, denn dort verhindert sie ein Übertreten der 5 bis 10 Mal höheren Cortisolkonzentrationen aus dem maternalen Blut in den fetalen Kreislauf.

In der vorliegenden Arbeit wurden $n = 41$ schwangere Frauen im Rahmen elektiver Kaiserschnitte bzgl. Stress vor und während der Schwangerschaft, den Glucocorticoiden Cortison (E) und Cortisol (F) im mütterlichen Urin und Fruchtwasser und Geburtsparameter untersucht. Zur Einschätzung des maternalen Stresses wurde eine standardisierte Anamnese (Körpermaße, somatisch, psychosozial, gynäkologisch, psychiatrisch), psychologische Testinstrumente (u.a. PSS, CTQ, STAI-S/T) und ein strukturiertes klinisches psychiatrisches Interview (M.I.N.I.) durchgeführt. Zur Einschätzung der plazentaren 11 β -HSD2-Aktivität wurden die Quotienten E/F und $E/(E/F)$ im Fruchtwasser als Proxys benutzt. Die Aktivität der maternal-renalen 11 β -HSD2 wurde mit dem Proxy E/F im mütterlichen Urin eingeschätzt.

Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Stressoren, dem maternalen HPA-System und dem fetalen HPA-System - und auch zwischen dem maternalen HPA-System und Kindsdaten bei Geburt. Cortisol im Urin der Mutter zeigte eine signifikante positive Korrelation mit Cortisol im Fruchtwasser ($r = 0,350$; $p = 0,027$). E/F im Urin der Mutter (renal 11 β -HSD2 Proxy) korrelierte signifikant negativ mit F im Fruchtwasser ($r = -0,462$; $p = 0,003$) und signifikant positiv mit beiden Proxys der plazentaren 11 β -HSD2-Aktivität: Proxy 1 (E/F Fruchtwasser) ($r = 0,350$; $p = 0,027$) und Proxy 2 ($E/(E+F)$ Fruchtwasser) ($r = 0,350$; $p = 0,027$). Multigravidae zeigten im Vergleich zu Frauen in ihrer ersten Schwangerschaft signifikant größere Mengen Cortisol im mütterlichen Urin ($Z = 2,76$; $p = 0,005$). Eine *frühere psychische Störung* war signifikant positiv mit Cortisol im mütterlichen Urin ($Z = 3,036$ und $p = 0,002$) und signifikant negativ mit E/F im mütterlichen Urin (renal 11 β -HSD2 Proxy) ($Z = -2,520$ und $p = 0,011$) bzw. $E/(E+F)$ im Fruchtwasser (plazentarer 11 β -HSD2 Proxy 2) ($t = 2,033$; $p = 0,049$) korreliert. *Haushaltsnettoeinkommen* war signifikant negativ mit F im mütterlichen Urin korreliert ($r = -0,433$; $p = 0,008$). Das Vorliegen eines *schweren Kindheitstraumas* (CTQ „schwer“) zeigte einen signifikant positiven Zusammenhang mit F im Fruchtwasser ($Z = 2,131$; $p = 0,033$) und einen signifikant negativen Zusammenhang mit den plazentaren 11 β -HSD2 Proxys 1 (E/F im Fruchtwasser) ($t = 2,035$; $p = 0,049$) und Proxy 2 ($E/(E+F)$ im Fruchtwasser) ($t = 2,215$; $p = 0,033$). Die Faktoren *Nikotinkonsum in der Frühschwangerschaft*, *negative und positive Lebensereignisse* (LES) und *State* bzw. *Trait Angst* (STAI) zeigten allesamt keine signifikanten Korrelationen mit dem maternalen und fetalen HPA-System. Bei Kontrolle der Zusammenhänge mit Cortisol im mütterlichen Urin im linearen Regressionsmodell blieb *frühere psychische Störung* signifikant. Im Modell der abhängigen Variable E/F im mütterlichen

Urin war nur das *Vorliegen einer vorherigen Schwangerschaft* signifikant. Bei Kontrollen der Zusammenhänge mit dem fetalen HPA-System blieben *E / F* im mütterlichen Urin und der BMI der Mutter fast durchgehend signifikant, wohingegen Cortisol im mütterlichen Urin nicht signifikant blieb. *E / F* im Urin der Mutter war positiv mit dem *Geburtsgewicht* korreliert ($r = 0,387$; $p = 0,012$). Dieser signifikante Zusammenhang blieb in der Kontrolle mit der weiteren Variable *Länge bei Geburt* nicht bestehen.

Die Studienergebnisse zeigen signifikante Assoziationen von maternalen Stressoren, maternalem HPA-System und Geburtsparametern und reihen sich damit kohärent in die aktuelle und zurückliegende Stressforschung ein. Die vorliegende Arbeit bestärkt dabei besonders die These, dass chronischer Stress vor und während der Schwangerschaft eine erhöhte Glucocorticoidkonzentration im Fruchtwasser und eine verringerte plazentare 11 β -HSD2-Aktivität bedingen kann. Es wird erstmals die Hypothese einer höheren Stress-Vulnerabilität für Schwangere mit früherer, chronischer oder rezidivierender psychischer Störung formuliert. Außerdem wurde ein zuvor nicht beschriebener signifikanter Zusammenhang der maternal-renalen und plazentaren 11 β -HSD2-Aktivität beobachtet. Es bleibt offen, inwiefern sich maternale und plazentare 11 β -HSD2-Aktivität während der Schwangerschaft tatsächlich beeinflussen und ob maternale 11 β -HSD2-Aktivität zusätzlich zu lokalen Effekten auch die Cortisol-Exposition des Fetus signifikant verändern kann. Für die zuvor erst einmal beschriebene Schutz-Hypothese spricht auch, dass zusätzlich eine signifikante positive Korrelation der (schützenden) maternal-renalen 11 β -HSD2-Aktivität und Geburtsgewicht beobachtet wurde. Weitere prospektive Studien am Menschen sind notwendig, um die Wirkweisen und Interaktionen der 11 β -HSD2 im maternalen und fetalen Gewebe und in der Plazenta besser zu verstehen.

In Zukunft sollten die vielfältigen direkten und über *Fetal Programming* vermittelnden Effekte von Glucocorticoiden vor allem im Kontext weiterer Signalwege (Zytokine, Mikrobiom, Immunsystem, Stickstoffmonoxid, ...) und auf epigenetischer Ebene weiter erforscht werden, da sich hier offene Wechselwirkungen und unerforschte Mechanismen abzeichnen. Auf Basis aktueller Forschungsergebnisse sollten primäre und sekundäre Präventionsprogramme zur maternalen Gesundheit vor und während der Schwangerschaft überprüft und angepasst werden, um somit möglicherweise einen langfristigen positiven Einfluss auf die Gesundheit folgender Generationen zu nehmen.