

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg)

Auswirkungen von Trauma in der Kindheit der Mutter auf
Insulin-like Growth Factor 1 und - 2 im Fruchtwasser des Fetus

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Eva Kathrin Lamadé

aus
Heidelberg
2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Michael Deuschle

Meinen Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Effekt von maternalem Stress und Trauma auf den Fetus.....	2
1.1.1 Stress der Elterngeneration während der Schwangerschaft	2
1.1.2 Stress der Elterngeneration vor Einsetzen der Schwangerschaft.....	4
1.2 Rolle der Insulin-like Growth Factors	4
1.3 Fruchtwasser im zweiten Trimester der Schwangerschaft.....	7
1.4 Hypothese und Zielsetzung.....	8
2 MATERIAL UND METHODEN.....	9
2.1 Studienablauf und Probandinnen.....	9
2.2 Psychologische Testung und Gesundheitsdaten der Eltern.....	10
2.2.1 CTQ.....	10
2.2.2 Wahrgenommene Belastung der Amniozentese	11
2.2.3 M.I.N.I.....	11
2.2.4 EPDS	11
2.2.5 STAI-S, STAI-T	12
2.2.6 PSS.....	12
2.2.7 RS-11 Resilienzscore.....	12
2.2.8 PDQ	12
2.2.9 Gesundheitsdaten der Eltern.....	12
2.3 Endokrinologische Messungen im Fruchtwasser	13
2.3.1 IGF-1, IGF-2.....	13
2.3.2 Freies Cortisol und Cortison.....	13
2.4 Anthropometrische Geburtsmaße	13
2.5 Statistische Analysen.....	13
2.5.1 Bivariate Analysen.....	14

2.5.2	Regressionsanalysen	14
2.6	Kooperationspartner.....	15
2.7	Ethikvotum	16
3	ERGEBNISSE	17
3.1	Deskriptive Analyse der Teilnehmer.....	17
3.2	Maternales Kindheitstrauma und Insulin-like Growth Factors	17
3.3	Aktuelle Umweltfaktoren und Insulin-like Growth Factors	22
3.4	Regressionsanalysen zur Prädiktion von Insulin-like Growth Factors.....	23
3.5	Insulin-like Growth Factors und anthropometrische Geburtsmaße	26
4	DISKUSSION	28
4.1	Diskussion der Hypothesen	28
4.2	Diskussion der Methoden.....	29
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	30
4.3.1	Maternales Kindheitstrauma und Insulin-like Growth Factors	30
4.3.2	Aktuelle Umweltfaktoren und Insulin-like Growth Factors	32
4.3.3	Insulin-like Growth Factors und anthropometrische Geburtsmaße.....	35
4.4	Limitationen.....	35
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	36
5	ZUSAMMENFASSUNG	37
6	LITERATURVERZEICHNIS	39
7	LEBENS LAUF	51
8	DANKSAGUNG.....	52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

IGF-2: Insulin-like Growth Factor 2

HPA-System: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

BMI: Body-Mass-Index

11 β -HSD2: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire

M.I.N.I.: Mini International Neuropsychiatric Interview

EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale

STAI-S, STAI-T: Spielberger State Anxiety Inventory Skala, Spielberger Trait Anxiety Inventory Skala

PSS: Perceived Stress Scale

RS-11: RS-11 Resilienz-Score

PDQ: Prenatal Distress Questionnaire

F: Freies Cortisol

E: Freies Cortison

IGFBP: IGF Bindungsproteine

PTBS: Posttraumatische Belastungsstörung

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Lamadé, E. K., Hendlmeier, F., Wudy, S. A., Blum, W. F., Witt, S. H., Rietschel, M., Coenen, M., Gilles, M., Deuschle, M. (2021). Childhood trauma and insulin-like growth factors in amniotic fluid: An exploratory analysis of 79 women. *Psychoneuroendocrinology*, 127, 105180. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105180

1 EINLEITUNG

1.1 Effekt von maternalem Stress und Trauma auf den Fetus

Trauma, einschließlich Erfahrungen von körperlicher und sexueller Gewalt, Krieg und Hunger sind einschneidende Erlebnisse im Leben eines Menschen. Folgen auf Psyche und den Körper können verheerend sein und erzeugen eine erhöhte Rate an psychischen Erkrankungen, wie posttraumatischen Belastungsstörungen (Dootz et al., 2021; Hailes, Yu, Danese, & Fazel, 2019; McKay et al., 2021), Depressionen, Angststörungen (Bogic, Njoku, & Priebe, 2015), Verhaltensstörungen, reduzierte Aufmerksamkeit, reduzierte kognitive Fähigkeiten sowie Entwicklungsverzögerungen (Putnam, 2006). Trauma kann außerdem körperliche Auswirkungen haben. Diese umfassen persistierende endokrinologische Alterationen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Systems, eine veränderte Gehirnmorphologie mit geringerem Volumen des präfrontalen Kortexes, ein verkleinertes Volumen der Amygdala, reduziertes Volumen des Hippocampus (Danese & McEwen, 2012; Teicher et al., 2003) und eine erhöhte Rate an somatischen Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 1 und 2, Arthritis sowie Asthma bronchiale. Dies führt neben persönlichem Leid zu erhöhten Gesundheitskosten (Kendall-Tackett & Marshall, 1999; Sachs-Ericsson, Blazer, Plant, & Arnow, 2005).

Folgen können nicht nur das eigene Leben betreffen, sondern auch die nächste Generation beeinflussen. Kinder von Kriegsveteranen, die an einer posttraumatischen Belastungsstörung leiden, zeigen häufiger Verhaltens- und Emotionsregulationsstörungen als Kinder von Kriegsveteranen ohne posttraumatische Belastungsstörung (Klaric et al., 2008). Kriegserfahrungen und posttraumatische Belastungsstörungen erhöhen das Risiko für Entwicklungs-, Verhaltensprobleme und für psychiatrische Erkrankungen der nächsten Generation. So zeigen die Kinder von gefolterten Eltern häufiger Symptome von Angst, Depression, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen sowie Verhaltensveränderungen im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe, deren Eltern nicht gefoltert wurden (Daud, Skoglund, & Rydelius, 2005). Dies könnte auf veränderte Kommunikations- und Verhaltensmuster der traumatisierten Eltern zurückzuführen sein (Folger et al., 2017; Green et al., 1991).

Zusätzlich besteht die Sorge, dass Trauma der Eltern sich sogar auf den heranwachsenden Fetus im Mutterleib auswirken könnte. Stress der Eltern kann zu erhöhter fetoplazentarer 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2 Aktivität des Nachkommen im zweiten Trimester der Schwangerschaft führen, welche für die Inaktivierung von Cortisol entscheidend ist (Jawaid, Jehle, & Mansuy, 2021; Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Witt, et al., 2021). Abhängig vom Zeitpunkt der Stresseinwirkung auf die Elterngeneration zeigen sich unterschiedliche Effekte auf die Nachkommen.

1.1.1 Stress der Elterngeneration während der Schwangerschaft

Stress während der Schwangerschaft wirkt sich im Tiermodell wie auch beim Menschen nachteilig auf den Fetus und dessen spätere Entwicklung aus. In Rhesusaffen führt psychosozialer Stress in der Schwangerschaft zu einem geringerem Geburtsgewicht, einer reduzierter Aufmerksamkeitsspanne, eingeschränkten neuromotorischen Fähigkeiten im ersten Lebensmonat der Nachkommen sowie einem reduziertem Explorationsverhalten mit erhöhter HPA-System Aktivität unter Stress im

Vergleich zu Nachkommen, deren Mütter während der Schwangerschaft nicht gestresst wurden (Schneider, Moore, Kraemer, Roberts, & DeJesus, 2002). Jugendliche Nachkommen von während der Schwangerschaft gestressten Ratten zeigen depressionsähnliche Verhaltensweisen, sowie eine reduzierte Neurogenese im Hippocampus (Rayen, van den Hove, Prickaerts, Steinbusch, & Pawluski, 2011). Dabei ist IGF-1 im Hippocampus und im frontalen Kortex bei den Nachkommen vermindert (Szczyzny et al., 2014). Die herabgesetzte Lernfähigkeit und Merkfähigkeit der Nachkommen von Ratten, die während der Schwangerschaft chronischem unvorhersehbarem Stress ausgesetzt werden, können durch eine Reiz-angereicherte Umwelt verbessert werden. Als Mechanismus dieser Verbesserung wurde eine Hochregulation von IGF-2 im Hippocampus der Nachkommen beschrieben (S. Z. Guan et al., 2021).

Im Menschen korreliert pränataler mütterlicher Stress in Form von depressiven Symptomen, diversen Ängsten einschließlich schwangerschaftsspezifischen Ängsten, subjektiver Wahrnehmung von Stress sowie negativen Lebensereignissen, mit verringerten anthropometrischen Geburtsmaßen der Nachkommen (Gilles et al., 2018) und mit Verzögerungen der geistigen und motorischen Entwicklung von drei und acht Monate alten Nachkommen (Huizink, Robles de Medina, Mulder, Visser, & Buitelaar, 2003). Zudem ist bei Müttern mit depressiven Symptomen das Gewicht der Neugeborenen erniedrigt (Dunkel Schetter & Tanner, 2012). Erhöhte Angst sowie depressive Symptome während der Schwangerschaft, korrelieren mit einer verkürzter Schwangerschaftsdauer und einer erhöhten Frühgeburtenrate (Dunkel Schetter & Tanner, 2012).

Chronische Stressoren, die während der Schwangerschaft bestehen, wie Armut der Mütter, zeigen negative Effekte auf die Geburtsparameter der Nachkommen, einschließlich einer erhöhten Frühgeburtenrate (Dunkel Schetter & Tanner, 2012). Armut, kriegsbezogener Stress und psychosozialer Stress korrelieren außerdem jeweils mit einem reduziertem Geburtsgewicht der Nachkommen (Mulligan, D'Errico, Stees, & Hughes, 2012). Dole et al. zeigte, dass Frauen, die Rassismus ausgesetzt sind, in einer Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten aufweisen (Dole et al., 2003).

Insgesamt zeigt Stress während der Schwangerschaft nicht nur direkte Effekte auf Geburtsparameter, sondern auch Effekte auf die langfristige Entwicklung. Hoher pränataler mütterlicher Stress korreliert mit schlechterer Leistung in einer Skala zur Beurteilung des Verhaltens der Neugeborenen, der Neonatal Behavioral Assessment Scale, die u.a. Habituation, Motorik und autonome Stabilität bewertet (Rieger et al., 2004). Vorliegende Angststörungen und Depressionen während der Schwangerschaft korrelieren mit erhöhten Angstreaktionen in den zwei Monate alten Nachkommen (Davis et al., 2007). Erhöhtes Cortisol der Mutter in der 30. - 32. Schwangerschaftswoche zeigt den gleichen Effekt auf die Nachkommen (Davis et al., 2007). Das Vorliegen von mütterlichen psychiatrischen affektiven Diagnosen korreliert mit höherer Schreiaktivität der vier Monate alten Nachkommen (Werner et al., 2007). Maternaler Stress in der Schwangerschaft ist assoziiert mit reduzierten kognitiven Fähigkeiten sowie verstärkter Ängstlichkeit in 14 bis 19-Monate alten Nachkommen (Bergman, Sarkar, O'Connor, Modi, & Glover, 2007) und führt außerdem zu Störungen des Schlafes in den 18- und 30-Monate alten Nachkommen (O'Connor et al., 2007). Stress in der Schwangerschaft kann zu verzögerter kognitiver und motorischer Entwicklung der Kinder führen, sowie zu häufigerem oppositionellen oder

delinquentem Verhalten, Störungen in der Emotionsregulierung, sowie zu einem erhöhten Risiko für spätere somatische Erkrankungen wie Bluthochdruck oder Asthma (Aizer, Stroud, & Buka, 2016; Bowers et al., 2021; Dunkel Schetter & Tanner, 2012; Glover, 2014). Dies zeigt, dass Stress der Mütter während der Schwangerschaft die postnatale Entwicklung der Nachkommen negativ beeinflussen kann.

1.1.2 Stress der Elterngeneration vor Einsetzen der Schwangerschaft

Wichtig für das Verständnis der Auswirkung von mütterlichem Stress auf die nächste Generation ist der Zeitpunkt der Stresseinwirkung in Bezug zur Schwangerschaft. Stressfaktoren, die zum Zeitpunkt der bereits bestehenden Schwangerschaft eintreten, können eine direkte Wirkung auf den Fetus ausüben, bspw. über direkte Effekte von Glukokortikoiden. Stressoren, die vor Eintritt der Schwangerschaft einwirken, können sich indirekt über verschiedene Mechanismen auswirken, wie über psychosoziale Faktoren der Mutter (Folger et al., 2017; Green et al., 1991) oder epigenetische Effekte auf die Keimbahn (Buffa et al., 2018; Danese & Lewis, 2017; Heijmans et al., 2008). Die Effekte von Stressoren, welche vor Einsetzen der Schwangerschaft auf die Elterngeneration einwirken, auf die Nachkommen, sind seltener untersucht.

Im Tiermodell haben Rattenmütter, die vor Eintritt der Schwangerschaft chronischem Stress exponiert sind, Nachkommen mit depressionsähnlichen Phänotypen (Li et al., 2010). Eine erhöhte Stressempfindlichkeit kann von erwachsenen männlichen Mäusen an männliche Nachkommen weitergegeben werden (Morgan & Bale, 2011). Außerdem wurde gezeigt, dass Nachkommen von Mäusen, die chronischem und unberechenbarem Stress in Form von maternaler Separation ausgesetzt wurden, noch in der dritten Generation depressionsähnliche Verhaltensweisen zeigen (Franklin et al., 2010).

Eine Vergewaltigung der Mutter vor Einsetzen der Schwangerschaft kann bis zu 31% der Varianz an Geburtsgewicht erklären (Mulligan et al., 2012). Mütterliches Kindheitstrauma korreliert mit einem reduziertem Hirnvolumen des Kindes, mit insbesondere reduzierter kortikaler grauer Substanz (Moog et al., 2018). Außerdem haben Mütter mit sexuellem Missbrauch in der mütterlichen Kindheit ein erhöhtes Risiko für Komplikationen während einer Schwangerschaft mit erhöhter Frühgeburtsrate (Noll et al., 2007).

Mütterliches Kindheitstrauma korreliert außerdem mit veränderten Wachstumsfaktoren, wie an fetalem BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) bereits gezeigt wurde (Deuschle et al., 2018). Diese Studien verdeutlichen, dass selbst Stressoren, die vor Einsetzen der Schwangerschaft stattfinden oder beginnen, einen Effekt auf den Fetus und die Neugeborenen haben können.

1.2 Rolle der Insulin-like Growth Factors

Das somatotrope System im Menschen reguliert das Wachstum und die Organogenese. Hierfür schüttet der Hypothalamus das Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) aus. GHRH wiederum stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Produktion von Growth Hormone (GH). Im erwachsenen Menschen stimuliert GH dann die Synthese von Insulin-like Growth Factors (IGF)s.

Die IGFs wirken auf eine Vielzahl an Geweben und regulieren das Wachstum, einschließlich fetaler und postnataler Organogenese sowie Neurogenese (DeChiara, Efstratiadis, & Robertson, 1990; Hwa, Fang, Derr, Fiegerlova, & Rosenfeld, 2013; J. P. Liu, Baker, Perkins, Robertson, & Efstratiadis, 1993; Martin-Montanez et al., 2017; Rosenfeld, 2003; Ye & D'Ercole, 2006). Im GH-defizienten oder -resistenten Tier und Menschen zeigen sich jedoch fast normale Geburtsmaße, was zeigt, dass das pränatale Wachstum weitgehend unabhängig vom Wachstumshormon (*growth hormone*, GH) ist (Bartke et al., 1994; Pérez Jurado & Argente, 1994; Rosenfeld, 2003).

Mäuse mit gezielten Mutationen im *Igf-1* Gen sind jeweils kleiner und leichter als die Mäuse der Kontrollgruppe (J. P. Liu et al., 1993). Gleiches gilt für Mäuse mit *Igf-2* Mutationen, bei denen die Mäuse ein um 40% verringertes Geburtsgewicht aufweisen (DeChiara et al., 1990). Gezielte Mutationen in beiden Genen, *Igf-1* und *Igf-2*, assoziieren mit einer darüber hinausgehenden Wachstumseinschränkung zum Zeitpunkt der Geburt und weisen eine um 70% reduzierte Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (J. P. Liu et al., 1993). Erwachsene Mäuse mit *Igf-1* Mutationen zeigen Einschränkungen im postnatalen Wachstum, mit einer um 70% reduzierten Körpergröße im Vergleich zu Mäusen mit intaktem *Igf-1* und *Igf-2*. (Rosenfeld, 2003). Mäuse ohne *Igf-2* zeigen nach der Geburt ein unauffälliges Wachstum (Butler & LeRoith, 2001). Zudem wurde vor Kurzem im Mausmodell gezeigt, dass fetaler IGF-2 die Entwicklung der Plazenta in der späten Schwangerschaft abhängig vom Bedarf an Nährstoffen des Fetus, mittels Beeinflussung der Mikrovaskulatur der Plazenta, regulieren kann (Sandovici et al., 2021).

IGF1 Mutationen im Menschen führen zu intrauteriner Wachstumsretardierung sowie eingeschränktem postnatalen Wachstum. Außerdem führen Mutationen im *IGF1R* (Typ 1 IGF Rezeptor), welche zur IGF-1 Resistenz führt, zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung sowie zu einem eingeschränktem postnatalen Wachstum (Hwa et al., 2013). Polymorphismen von *IGF2* korrelieren mit dem Geburtsgewicht im Menschen (Adkins et al., 2010). Das Silver-Russell Syndrom, bei dem die Betroffenen eine Wachstumsretardierung aufweisen, korreliert mit erniedrigtem IGF-2. Menschen mit Beckwith-Wiedemann Syndrom, bei denen das Wachstum gesteigert ist, weisen erhöhtes IGF-2 auf (Gicquel et al., 2005; Weksberg, Smith, Squire, & Sadowski, 2003). Dies verdeutlicht, dass die IGFs sowohl im Tiermodell als auch im Menschen das Wachstum regulieren.

Die Konzentrationen von IGF-1 im Menschen erreichen ihre Höchstwerte während des postnatalen Wachstums. IGF-2 Konzentrationen sind dagegen während des embryonalen Wachstums, in der Mitte der Schwangerschaft, am höchsten (O'Kusky & Ye, 2012). Dies weist daraufhin, dass IGF-2 eine größere Rolle als IGF-1 für das pränatale Wachstum spielt.

Die IGFs spielen neben der Modulation von Neurogenese eine Rolle bei allgemeinen Gehirnfunktionen: IGFs können die Gehirnaktivität modulieren, wirken zytoprotektiv gegenüber Natrium-Nitroprussid im oralen Epithel von menschlichen Zellen und neuroprotektiv gegenüber Neurotoxinen wie Domoinsäure, 3-Acetylpyridin sowie Hypoxie, modulieren die Erregbarkeit der Gehirnzellen und neuronale Plastizität, welches als zelluläres Substrat von Kognition verstanden werden kann (Brady, Crean, Lorenzon, & Kapas, 2008; Carro & Torres-Aleman, 2006; Carro, Trejo, Busiguina, & Torres-Aleman, 2001; J. Guan, Miller, Waugh, McCarthy, & Gluckman, 2001; Torres-

Aleman, 2010). Die IGFs finden sich in veränderten Konzentrationen im Serum bei affektiven Störungen wie Depressionen und Angststörungen. Im Depressionsmodell der Maus, ausgelöst durch eine Gabe von Lipopolysacchariden, zeigen sich depressionsähnliche Verhaltensweisen in Form von reduzierter Nahrungsaufnahme und Verlust von Körpergewicht, sowie einer erhöhten Dauer der Immobilität in verschiedenen Verhaltenstests wie dem Tail-Suspensionstest oder dem erzwungenem Schwimmtest. Eine externe Zufuhr von IGF-1, vor oder nach der Gabe von Lipopolysacchariden, kann diese depressionsähnlichen Verhaltensweisen wieder reduzieren bis aufheben (Park, Lawson, Dantzer, Kelley, & McCusker, 2011). In den Nachkommen von schwangeren Ratten, die während der Schwangerschaft durch eine starke Lichtexposition gestresst werden, zeigen sich depressionsähnliche Verhaltensweisen im erzwungenen Schwimmtest mit reduziertem IGF-1 im Hippocampus sowie im Kortex. Die depressionsähnlichen Verhaltensweisen sind weniger ausgeprägt vorhanden, wenn die Ratten drei Tage vor dem Stress-Test einer intrazerebralen Administration von IGF-1 unterzogen wurden (Basta-Kaim et al., 2014). Das Angstverhalten in Ratten kann durch mütterliche Massagen oder durch eine Reiz-angereicherte Umgebung reduziert werden. Den gleichen Effekt hat eine frühe systemische Injektion von IGF-1. Eine IGF-1 Blockade verhindert dabei den angstreduzierenden Effekt von den Massagen oder der Reiz-angereicherten Umgebung (Baldini et al., 2013). Früher Lebensstress in Form von maternaler Separation hat persistierende Effekte auf periphere IGF-1 Level im Serum im späteren Erwachsenenleben der Ratten. Es zeigen sich hierbei reduzierte periphere IGF-1 Level (Ghosh, Banerjee, Vaidya, & Kolthur-Seetharam, 2016). Dies verdeutlicht, dass die Physiologie des somatotropen Systems durch das Vorliegen von Stressoren im Tiermodell beeinflusst werden kann.

In menschlichen neuronalen Zellkulturen wurde gezeigt, dass IGF-2 oxidative Zellschäden reduzieren kann (Martin-Montanez et al., 2017), was auf die neuroprotektive Rolle der IGFs hinweist. Im Mensch sind periphere IGF-1 Level im Plasma bei depressiven Erwachsenen erhöht (Deuschle et al., 1997). Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass die Wirkung von Antidepressiva im Menschen mit der Regulation von IGFs assoziiert ist. Eine Behandlung von depressiven Erwachsenen mit Antidepressiva erhöht die Konzentration von IGF-1 im Liquor (Schilling et al., 2011). Dies zeigt, dass die IGFs bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern eine Rolle spielen könnten und dass Stress und die Regulierung von IGFs auch im Menschen zusammenhängen.

Umweltfaktoren, die IGF Level beeinflussen, schließen psychosozialen Stress, körperliche Gesundheit der Eltern sowie Wechselwirkungen mit Glukokortikoiden und psychische Störungen ein (Santi, Bot, Aleman, Penninx, & Aleman, 2018).

Die körperliche Gesundheit kann mit den IGF-Leveln korrelieren. Das Vorliegen eines Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft führt zu Alterationen in der IGF-Achse (Steyn et al., 2019). Neben einer positiven Korrelation von Body-Mass-Index (BMI) sowie körperlichem Training mit den IGFs (Chen et al., 2012; Hatfield et al., 2021; Holmes, Holly, & Soothill, 2000), korreliert auch der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft mit reduziertem IGF-1 im Neugeborenen und mit reduzierter Methylierung des *IGF2* Gens der Neugeborenen sowie mit einer geringeren Geburtslänge (Bouwland-Both et al., 2015; Fleisch et al., 2017). Alkoholkonsum in der Schwangerschaft korreliert mit einer erhöhten plazentaren Expression von *IGF2*, sowie mit reduziertem postnatalen Wachstum (Carter et al., 2018).

Glukokortikoide sind entscheidend für fetale Organogenese und Entwicklung (Cottrell, Seckl, Holmes, & Wyrwoll, 2014; Morsi, DeFranco, & Witchel, 2018). Dabei führen steigende Konzentrationen an Glukokortikoiden im Fruchtwasser gegen Ende der Schwangerschaft zu fetaler Reife, jedoch kann eine stark erhöhte Glukokortikoidexposition sich negativ auf die fetale Entwicklung auswirken (Braun, Challis, Newnham, & Sloboda, 2013; Dell, Ward, Shokrai, Madej, & Engström, 1999; V. E. Murphy, Smith, Giles, & Clifton, 2006). Maternales Cortisol tritt zum Teil in die fetale Zirkulation über (Beitins, Bayard, Ances, Kowarski, & Migeon, 1973; Stirrat et al., 2018). Fetoplazentare 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2) inaktiviert aktives Cortisol zu inaktivem Cortison um den Fetus vor hohen maternalen Cortisolkonzentrationen zu schützen (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Witt, et al., 2021). Die Regulation von Glukokortikoiden und fetale Entwicklung hängen demnach zusammen. Daher sollten in Studien zu fetalen IGFs aktuelle Umweltfaktoren, einschließlich Variablen zur Erfassung von psychosozialem Stress, körperlicher Gesundheit der Eltern sowie Glukokortikoide, beachtet werden.

1.3 Fruchtwasser im zweiten Trimester der Schwangerschaft

Mittels Amniozentese können geringe Volumina an Fruchtwasser gewonnen werden. Medizinisch indiziert ist die Amniozentese mit Untersuchung der im Fruchtwasser enthaltenen fetalen Zellen und anderen Laborparametern als invasive Pränataldiagnostik bei einem erhöhtem Risiko für fetale Chromosomenanomalien, bei bekannten genetischen Erkrankungen der Eltern mit erhöhtem Erkrankungsrisiko des Feten, Auffälligkeiten im Ultraschall und in nichtinvasiven pränatalen Tests, sowie zur Infektionsdiagnostik oder auf Wunsch der Eltern (Kahler et al., 2013; Qi, Tuo, Liu, Yu, & Wu, 2021; Xia et al., 2020).

Fruchtwasser beinhaltet Elektrolyte und Wachstumsfaktoren, wirkt antimikrobiell und dient der mechanischen Abpufferung, zur Protektion des Fetus und kann zur pränatalen Diagnostik benutzt werden (Underwood, Gilbert, & Sherman, 2005). Im zweiten Trimester ist die Zusammensetzung des Fruchtwassers dem des fetalen Plasmas sehr ähnlich. Dies ist die Folge von diversen Zirkulationsmechanismen, inklusive der direkten Durchlässigkeit der fetalen Haut, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht keratinisiert ist, sowie der Diffusion zwischen Amnion, Plazenta und Nabelschnur, und dem Verschlucken von Fruchtwasser mit Ausscheidung von fetalem Harn über die Niere wieder ins Fruchtwasser (Cho, Shan, Winsor, & Diamandis, 2007).

IGFs werden von einer Vielzahl an fetalen Geweben produziert, einschließlich dem Bindegewebe, bronchialen Epithel, Gehirn, Leber und Herz (Agrogiannis, Sifakis, Patsouris, & Konstantinidou, 2014; Allan, Flint, & Patel, 2001; Ghanipoor-Samami et al., 2018; Han, Lund, Lee, & D'Ercole, 1988; Wood, Brown, Rechler, & Pintar, 1990). Zirkulationsmechanismen bedingen, dass Moleküle wie IGFs im Fruchtwasser im zweiten Trimester der Schwangerschaft als Annäherung an Konzentrationen im fetalen Plasma dienen können. Somit kann das Fruchtwasser im zweiten Trimester einer Schwangerschaft für Untersuchungen von fetalen Molekülen herangezogen werden.

1.4 Hypothese und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit prüfte die Hypothesen, dass:

1. mütterliches Kindheitstrauma oder aktuelle Umweltfaktoren den fetalen IGF-1 und IGF-2 im zweiten Trimester der Schwangerschaft beeinflussen.
2. fetaler IGF-1 und IGF-2 mit anthropometrischen Geburtsmaßen korrelieren.

ad 1)

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Auswirkung von präkonzeptionellem maternalem Kindheitstrauma sowie aktuellen Umwelt- und Belastungsfaktoren auf die fetalen Wachstumsfaktoren IGF-1 und IGF-2 im Fruchtwasser im zweiten Trimester der Schwangerschaft. Diesem dienten im ersten Schritt bivariate Analysen. Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob die in den bivariaten Analysen gefundenen Korrelationen auch in multivariaten Analysen signifikant mit fetalem IGF-1 und IGF-2 assoziiert bleiben. Präkonzeptionelles mütterliches Kindheitstrauma wurde operationalisiert mittels Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). Aktuelle Umweltfaktoren wurden analysiert mittels psychosozialen Fragebögen, Gesundheitsdaten der Eltern und endokrinologischen Messungen im Fruchtwasser.

ad 2)

Das zweite Ziel war die Analyse der Korrelation von fetalem IGF-1 und IGF-2 im Fruchtwasser im zweiten Trimester der Schwangerschaft, mit anthropometrischen Geburtsmaßen der Neugeborenen. Hierfür wurden bestimmt: Kopfumfang, Länge, Gewicht der Neugeborenen bei Geburt sowie Kopfumfang/Gestationsalter, Länge/Gestationsalter und Gewicht/Gestationsalter bei Geburt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienablauf und Probandinnen

Einschlusskriterien der Probandinnen in dieser Arbeit umfassten Frauen über 18 Jahre, die eine Amniozentese im zweiten Trimester der Schwangerschaft auf Grund von medizinischer Indikation oder eigenem Wunsch erhielten, außerdem Deutschsprachigkeit und Einwilligungsfähigkeit. Ausschlusskriterien umfassten Mehrlingsschwangerschaften, Kontamination des Fruchtwassers mit Blut, Chromosomenabnormalitäten und pathologische humangenetische Befunde der Feten, fehlende Einwilligung sowie juristische Betreuung. Von 125 voruntersuchten Frauen, im Rahmen der prospektiven offenen Beobachtungsstudie, lehnten 26 ab teilzunehmen, 7 Probandinnen wurden ausgeschlossen wegen unvollständigen psychometrischen Daten, 6 wegen pathologischen humangenetischen Befunden der Feten, 4 wegen Zwillingschwangerschaften und 3 wegen ungenügendem Biomaterial für endokrinologische Messungen. Insgesamt konnten 79 Frauen in die Studie eingeschlossen werden. Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt (Deuschle et al., 2018; Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021).

Tab. 1: Charakteristika der Studienpopulation

Variablen	Mittelwert/ Häufigkeit	±SD	min–max
Maternales Kindheitstrauma			
Maternales Kindheitstrauma (-/+)	35/44		
Schweregrad der Traumabelastung, Trauma Gesamtscore, CTQ (25–125)	36,4	13,1	25–87
Körperliche Vernachlässigung, CTQ (5–25)	7,1	3,1	5–19
Emotionale Vernachlässigung, CTQ (5–25)	9,5	4,7	5–21
Emotionaler Missbrauch, CTQ (5–25)	7,9	3,5	5–18
Körperlicher Missbrauch, CTQ (5–25)	5,9	2,1	5–15
Sexueller Missbrauch, CTQ (5–25)	6,0	3,3	5–25
Psychosoziale Fragebögen			
Wahrgenommene Belastung der Amniozentese (0–10)	5,7	2,5	0–10
Depressionsschweregrad, EPDS (0–30)	6,7	5,4	0–18
Angststörung, STAI-S (20–80)	37,5	9,8	20–60
Angststörung, STAI-T (20–80)	36,1	9,8	21–60
Subjektive Stressbelastung, PSS (0–56)	18,6	7,9	2–35
Resilienzscore, RS-11 (11–77)	61,9	8,2	26–77
Schwangerschaftsspezifischer Stress, PDQ (0– 48)	12,6	7,1	2–29
Gesundheitsdaten der Eltern			
Alter der Mutter (Jahre)	36,3	3,9	22–45
Gestationsdiabetes (nein/ja)	75/4		

BMI der Mutter (<21/21–25/>25 kg/m ²) vor Schwangerschaft	19/35/25		
BMI des Vaters (in kg/m ²)	27,0	4,6	19,9–43,6
Mütterliches Betreiben von Sport (nein/ja)	51/28		
Gestationsalter bei Amniozentese (Wochen)	15,9	0,9	14,3–18,9
Endokrinologische Messungen im Fruchtwasser			
Freies Cortisol (F) in ng/ml	5,0	3,0	1,3–27,7
Freies Cortison (E) in ng/ml	11,4	3,0	1,5–19,6
Proxy von 11 β -HSD2 (E/E+F)	0,7	0,1	0,2–0,9
Fetaler IGF-1 in ng/ml	36,3	40,5	4,7–295,0
Fetaler IGF-2 in ng/ml	180,4	151,2	47,1–995,0
Anthropometrische Geburtsmaße			
Kopfumfang bei Geburt (in cm)	34,5	1,5	29,0–38,0
Länge bei Geburt (in cm)	51,7	2,8	40,0–56,0
Gewicht bei Geburt (in g)	3318,7	483,8	1685,0–4380,0
Geschlecht (m/w)	44/35		
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	39,3	1,7	32,1–41,4
Kopfumfang/ Gestationsalter bei Geburt (cm/Woche)	0,88	0,03	0,81–0,95
Länge/ Gestationsalter bei Geburt (cm/Woche)	1,3	0,1	1,2–1,4
Gewicht/ Gestationsalter bei Geburt (g/Woche)	84,2	10,6	52,4–110,7

CTQ, childhood trauma questionnaire, EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale, STAI-S, STAI-T: Spielberger State- und Spielberger Trait Anxiety Inventory Skala, PSS: Perceived Stress Scale, RS-11: RS-11 Resilienz-Score, PDQ: Prenatal Distress Questionnaire, BMI: Body-Mass-Index, 11 β -HSD2: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2; IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; IGF-2: Insulin-like Growth Factor 2.

Nach Durchführung der Amniozentese und nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Teilnahme der Studie, wurden die psychosozialen Fragebögen sowie die Gesundheitsdaten der Eltern durch einen geschulten, unabhängigen Interviewer (FH) erfasst. Dies geschah innerhalb einer Woche nach Durchführung der Amniozentese und noch vor Ergebnismitteilung der Befunde der Amniozentese. Die anthropometrischen Geburtsmaße der Neugeborenen wurden durch erneuten Kontakt mit dem Studienteam zum Zeitpunkt der Geburt erhoben (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021).

2.2 Psychologische Testung und Gesundheitsdaten der Eltern

2.2.1 CTQ

Der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ist ein international häufig eingesetztes Instrument, um Trauma während der Kindheit bis zum 18. Lebensjahr zu erfassen. Der

CTQ erfasst Kindheitstraumata der Mutter in fünf Subskalen: körperliche Vernachlässigung, emotionale Vernachlässigung, emotionaler Missbrauch, körperlicher Missbrauch und sexueller Missbrauch. Mit insgesamt 28 Items werden die fünf Subskalen mit jeweils 5 Items erfasst, zusätzlich dienen drei Items der Validität (D. P. Bernstein et al., 2003). Jede Subskala reicht von 5 bis 25 Punkten, wobei hohe Punktwerte einer starken Traumabelastung entsprechen. Mittels Summation der Werte der fünf Subskalen wurde der Trauma Gesamtscore berechnet, um den Schweregrad der Traumabelastung zu erfassen. Als „geringgradig“ traumatisiert gelten Probanden mit Werten von ≥ 9 in der Subskala emotionaler Missbrauch, ≥ 8 in der Subskala körperlicher Missbrauch, ≥ 6 in der Subskala sexueller Missbrauch, ≥ 10 in der Subskala emotionale Vernachlässigung und ≥ 8 in der Subskala körperliche Vernachlässigung (David P. Bernstein & Fink, 1998). Frauen, die in einer der fünf Subskalen mindestens geringgradig traumatisiert waren, wurden in der dichotomen Variable maternales Kindheitstrauma als traumatisiert definiert. Insgesamt gilt der CTQ als reliables und gut validiertes Messinstrument um Kindheitstraumatisierung zu erfassen (D. P. Bernstein et al., 2003; Klinitzke, Romppel, Häuser, Brähler, & Glaesmer, 2012; Wingenfeld et al., 2010).

2.2.2 Wahrgenommene Belastung der Amniozentese

Zur Messung der akuten Stressbelastung durch das Verfahren der Amniozentese selber, wurde mittels Likert-Skala von 0 bis 10 (kein Stress bis maximaler Stress), der subjektive Stress der Amniozentese, mittels der Variable wahrgenommene Belastung der Amniozentese, erhoben.

2.2.3 M.I.N.I.

Der Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) ist ein kurzes und strukturiertes diagnostisches Interview (Sheehan et al., 1998), mit dem psychiatrische Diagnosen exploriert werden können. Mittels M.I.N.I. kann unter anderem auf das Vorliegen von aktuellen affektiven Störungen getestet werden, sowie das Vorliegen von vergangenen affektiven Störungen in der Biografie. In der vorliegenden Arbeit wurden in einem klinischen Interview und mittels M.I.N.I. erhoben, ob affektive Störungen über die Lebenszeit und aktuelle affektive Störungen bei den Probandinnen vorhanden sind.

2.2.4 EPDS

Der Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), der ursprünglich entwickelt wurde um postpartale Depression zu beurteilen, aber auch zur Analyse einer Depression in der Schwangerschaft benutzt werden kann, hat gute Sensitivität und Spezifität (Levis et al., 2020). Dieser Fragebogen wurde in der vorliegenden Arbeit zur Detektion einer vorliegenden Depression verwendet sowie zur Beurteilung des Depressionsschweregrades. Der EPDS besteht aus 10 Items. Mittels Summation der Punktwerte aus den Items wird ein Gesamtscore berechnet, bei dem ein höherer Score stärkere depressive Symptome anzeigt (Cox, Holden, & Sagovsky, 1987).

2.2.5 STAI-S, STAI-T

Zur Evaluation der Ausmaße von vorliegenden Angststörungen wurden der Spielberger State- (STAI-S) und Spielberger Trait Anxiety Inventory Skala (STAI-T) verwendet (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983). Dabei wird zwischen einem vorübergehenden Zustand Angst (STAI-S) und einem langjährigen Persönlichkeitsmerkmal Angst (STAI-T) unterschieden. Der STAI besteht aus 40 Items insgesamt, mit je 20 Items von STAI-S und STAI-T.

2.2.6 PSS

Das Ausmaß der Stressbelastung im letzten Monat wurde mit der Perceived Stress Scale (PSS) analysiert. Dies ist ein Fragebogen mit 14 Items, die mit einer 5-Punkte Likert Skala den subjektiv wahrgenommenen Stress misst. Höhere Werte weisen auf einen höhere wahrgenommene Stressexposition hin (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983).

2.2.7 RS-11 Resilienzscore

Der RS-11 Resilienz-Score besteht aus 11 Items, welche die psychische Widerstandsfähigkeit der Probanden reliabel und mit guter Konsistenz erfasst (Schumacher, Leppert, Gunzelmann, Strauss, & Brähler, 2005). Im Vergleich zu der Resilienzskala mit 25 Items, RS-25, bietet der RS-11 eine nahezu vergleichbare Zuverlässigkeit, gilt aber als weitaus ökonomischer als die längere Gesamtskala (Schumacher et al., 2005).

2.2.8 PDQ

Der Prenatal Distress Questionnaire (PDQ) misst schwangerschaftsspezifischen Stress und erfasst schwangerschaftsbezogene Sorgen einschließlich solche über das Aufrechterhalten einer gesunden Ernährung, das eigene Gewicht und Körperbild, körperliche Symptome sowie Beziehungen und Emotionen wie Angst vor den Wehen und der Geburt (Alderdice & Lynn, 2011) und korreliert mit generellen Maßen für Stress und Angst. Insgesamt hat der PDQ eine gute Validität (Alderdice & Lynn, 2011; Yali & Lobel, 1999).

2.2.9 Gesundheitsdaten der Eltern

Variablen zur Erfassung der aktuellen Gesundheit der Eltern umfassten: Alter der Mutter, das Vorliegen eines Gestationsdiabetes, BMI der Mutter, definiert als BMI vor der Schwangerschaft, BMI des Vaters, mütterliches Betreiben von Sport, Zigarettenkonsum, gemessen an der Gesamtzahl der gerauchten Zigaretten in der Frühschwangerschaft, Alkoholkonsum, gemessen an der Gesamtalkoholmenge in g in der Frühschwangerschaft. Zudem wurde das Gestationsalter der Feten bei Amniozentese bestimmt.

2.3 Endokrinologische Messungen im Fruchtwasser

Die endokrinologischen Messungen von IGF-1, IGF-2, freiem Cortisol (F) und freiem Cortison (E) im Fruchtwasser wurden im Labor für translationale Hormonanalyse in der pädiatrischen Endokrinologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Deutschland durchgeführt.

2.3.1 IGF-1, IGF-2

Für die Bestimmungen von IGF-1 und IGF-2 wurde ein Radioimmunoassay (RIA) verwendet. Da die IGF Bindungsproteine (IGFBP) im Fruchtwasser in hoher Konzentration vorlagen, wurden die Proben zuvor mittels Säure-Ethanol-Kryopräzipitationsverfahren extrahiert (Breier, Gallaher, & Gluckman, 1991) und anschließend 1:1000 mit saurem Puffer verdünnt. Damit die IGF-Messungen nicht durch verbleibende IGFBP verfälscht werden, wurden für die Messungen von IGF-1 IGFBP durch überschüssiges IGF-2 blockiert und für die Messungen von IGF-2 wurden IGFBP durch überschüssiges IGF-1 blockiert (Blum & Breier, 1994; Blum, Ranke, & Bierich, 1988).

2.3.2 Freies Cortisol und Cortison

Mittels Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS), wurde freies Cortisol (F) und freies Cortison (E) gemessen (Sanchez-Guijo, Hartmann, Shi, Remer, & Wudy, 2014).

2.4 Anthropometrische Geburtsmaße

Zusätzlich zum Geschlecht wurden die anthropometrischen Geburtsmaße mit den folgenden Variablen erfasst: Kopfumfang, Länge, Gewicht, Geschlecht, Gestationsalter der Neugeborenen bei Geburt. Außerdem wurden die auf Gestationsalter bei Geburt kontrollierten Variablen Kopfumfang/Gestationsalter, Länge/Gestationsalter und Gewicht/Gestationsalter berechnet.

2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics 25 und G-Power durchgeführt. Mittels Poweranalyse, unter Verwendung von G-Power, wurde eine Gesamtstichprobengröße von 62 berechnet, mit $R^2=0,153$, $f^2= 0,181$, Power von 0,95 und $\alpha=0,05$. Ergebnisse mit $p<0,05$ wurden als signifikant definiert.

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurden zunächst folgende metrische Variablen als normalverteilt identifiziert: STAIS, STAIT, PSS, freies Cortisol und Cortison, Summe von Cortisol und Cortison, der Proxy von 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2), (E/[E+F]), als Verhältnis von Cortison zu Cortisol plus Cortison, Gewicht bei Geburt, Kopfumfang/Gestationsalter bei Geburt, Länge/Gestationsalter bei Geburt, Gewicht/Gestationsalter bei Geburt. Auf Grund der fehlenden Normalverteilung von fetalem IGF-1 und IGF-2, wurden diese beiden Variablen log₁₀-transformiert, wodurch sich eine Normalverteilung von fetalem IGF-1 und von fetalem IGF-2 eine annähernde

Normalverteilung ergab. Metrisch nicht normalverteilte Variablen in dieser Arbeit umfassten: Schweregrad der Traumabelastung, sowie die CTQ-Subskalen körperliche Vernachlässigung, emotionale Vernachlässigung, emotionaler Missbrauch, körperlicher Missbrauch und sexueller Missbrauch, EPDS, RS-11, PDQ, Alter der Mutter, BMI des Vaters, Zigarettenkonsum, gemessen in der Frühschwangerschaft, Alkoholkonsum, gemessen in der Frühschwangerschaft, Gestationsalter bei Amniozentese, freies Cortisol, Kopfumfang bei Geburt, Länge bei Geburt und Gestationsalter bei Geburt. Ordinale Variablen umfassten: wahrgenommene Belastung der Amniozentese und BMI der Mutter. Dichotome Variablen dieser Arbeit umfassten: maternales Kindheitstrauma, affektive Störungen über die Lebenszeit und aktuelle affektive Störung, das Vorliegen eines Gestationsdiabetes, mütterliches Betreiben von Sport sowie das Geschlecht des Neugeborenen (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021).

Alle Variablen wurden deskriptiv unter Angabe von Lagemaßen bzw. absoluten und relativen Häufigkeiten ausgewertet.

2.5.1 Bivariate Analysen

Zur Vorauswahl von Variablen für die multivariaten Analysen wurden bivariate Analysen durchgeführt. Im Detail umfassten die verwendeten statistischen Tests die Pearson-Korrelation, die Spearman-Korrelation, den t-Test, den Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test je nach Normalverteilung und zu analysierendem Skalenniveau der Variablen.

Zunächst wurden mittels bivariaten Analysen der Zusammenhang von maternalem Kindheitstrauma mit fetalem IGF-1 und IGF-2 untersucht, sowie der Zusammenhang von aktuellen Umweltfaktoren, bestehend aus psychosozialen Fragebögen, Gesundheitsdaten der Eltern und endokrinologischen Messungen im Fruchtwasser, mit fetalem IGF-1 und IGF-2. Kovariaten der multiplen linearen Regressionsmodelle zur Prädiktion von fetalem IGF-1 und IGF-2 wurden Theorie-geleitet sowie durch gefundene Korrelationen mit $p < 0,05$ in bivariaten Analysen bestimmt. Kovariaten zur Prädiktion von fetalem IGF-1, die durch die Vorauswahl bestimmt wurden, umfassten: Maternales Kindheitstrauma, sexueller Missbrauch, BMI der Mutter und mütterliches Betreiben von Sport. Kovariaten zur Prädiktion von IGF-2, die durch die Vorauswahl bestimmt wurden, umfassten: Maternales Kindheitstrauma, sexueller Missbrauch und BMI der Mutter.

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen fetalem IGF-1 und IGF-2 und den anthropometrischen Geburtsmaßen, einschließlich Kopfumfang, Länge, Gewicht, Geschlecht, Gestationsalter, Kopfumfang/Gestationsalter, Länge/Gestationsalter und Gewicht/Gestationsalter bei Geburt mittels Korrelationsanalysen nach Pearson und Spearman bestimmt.

2.5.2 Regressionsanalysen

In multivariaten Analysen wurde mittels multipler linearer Regressionsmodelle getestet, welche der Variablen, auch unter Kontrolle von Kovariaten, signifikant mit fetalem IGF-1 und IGF-2 assoziieren. Zur Prädiktion von fetalem IGF-1 und IGF-2 wurden berechnet. Neben der oben beschriebenen Vorauswahl der Variablen mit $p < 0,05$,

wurden folgende Kovariaten Theorie-geleitet in den Modellen berücksichtigt: maternales Kindheitstrauma, sexueller Missbrauch, die Summe von freiem Cortisol (F) und Cortison (E), E+F.

Auf Grund der folgenden Überlegungen wurden die Theorie-geleiteten Variablen ausgewählt. Maternales Trauma kann diverse negative Effekte für das Wachstum der Nachkommen haben und korreliert mit reduzierter kortikaler grauer Substanz und Hirnvolumen des Kindes (Moog et al., 2018) sowie mit reduzierten anthropometrischen Daten der Neugeborenen (Koen et al., 2016). Es wurde außerdem bereits gezeigt, dass mütterliches Kindheitstrauma, gemessen mittels Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Effekte auf Wachstumsfaktoren der nächsten Generation hat, auf BDNF (Brain-Derived Neurotropic Factor) (Deuschle et al., 2018). BDNF ist ein weiterer wichtiger Wachstumsfaktor, der für die Gehirnentwicklung und neuronales Wachstum wichtig ist (Maisonpierre et al., 1990; Yang et al., 2015). Basierend auf dieser Erkenntnis wurden Theorie-geleitete Variablen zu mütterlichem Kindheitstrauma in die Regressionsmodelle aufgenommen.

Die Regulation von Cortisol ist von großer Bedeutung für die fetale Organogenese und Entwicklung. Die Hochregulation von Cortisol gegen Ende der Schwangerschaft induziert fetale Reife diverser Organe einschließlich der Reife des Gastrointestinaltrakts und der Lungenreife (Cottrell et al., 2014; Morsi et al., 2018). Bei drohender Frühgeburt dient die externe Gabe von Glukokortikoiden der Induktion von fetaler Lungenreife (Morsi et al., 2018). Gleichzeitig kann diese Gabe negative Auswirkungen auf die fetale Entwicklung haben (Braun et al., 2013). Erhöhte Aktivität des maternalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-System kann die fetale Entwicklung beeinflussen (Flinn, Nepomnaschy, Muehlenbein, & Ponzi, 2011). Dabei kann die Summe von Cortisol (F) und Cortison (E) im Fruchtwasser als Repräsentant des maternalen HPA-Systems dienen (Cottrell et al., 2014). Maternales Cortisol tritt zum geringen Teil über die Plazenta in die fetale Zirkulation über. Fetoplazentares 11 β -HSD2 inaktiviert aktives Cortisol zu inaktivem Cortison und schützt den Fetus so vor hohen mütterlichen Cortisolspiegeln. Fetoplazentares 11 β -HSD2 kann jedoch von maternalem Stress und psychosozialen Faktoren beeinflusst werden (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Witt, et al., 2021). Da von den Glukokortikoid-Messungen E+F am stärksten mit fetalen IGFs korrelierten und da Glukokortikoide und das HPA-System auch klinisch eine wichtige Rolle für die fetale Entwicklung spielen, wurde E+F als Kovariate in die Regressionsmodelle mitaufgenommen (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021). Ausgewählte Kovariaten der Regressionsanalysen korrelierten nicht untereinander.

2.6 Kooperationspartner

Die Messungen von freiem Cortisol, Cortison, IGF-1 und IGF-2 im Fruchtwasser führte das Labor für translationale Hormonanalyse in der pädiatrischen Endokrinologie der Justus-Liebig-Universität Gießen durch. Kooperationen zur Probandinnenrekrutierung bestanden mit den gynäkologischen Praxen von Dr. Mackrott in Ludwigshafen und der Schwerpunktpraxis Pränataldiagnostik von Dr. Paul, Dr. Quwat und Dr. Gast. Die Probandinnen wurden zudem durch Dr. Michel rekrutiert aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Hetzelstift Krankenhauses in Neustadt an der Weinstraße, sowie in Kooperation mit Dr. Barbara Filsinger in der Geburtshilflichen Klinik im St. Marienkrankenhauses in Ludwigshafen, sowie im Klinikum Speyer und Landau.

2.7 Ethikvotum

Die Studie wurde gemäß der Helsinki-Deklaration durchgeführt und von der Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (2018–505 N-MA) und der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Unter der Registrierungsnummer DRKS00005741 wurde die Studie beim Deutschen Register für klinische Studien erfasst.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Analyse der Teilnehmer

Die 79 Frauen waren im Mittel 36,3 Jahre alt ($\pm 3,9$ Jahre). Von Ihnen zeigten 44 Frauen maternales Kindheitstrauma, definiert als mindestens geringgradig traumatisiert in einer der fünf Subskalen, mit einem Trauma Gesamtscore von 36,4 ($\pm 13,1$) im Mittel. 19 Frauen hatten einen BMI < 21 kg/m², 35 Frauen zwischen 21 – 25 kg/m² und 25 Frauen > 25 kg/m². Die endokrinologischen Bestimmungen im Fruchtwasser zum zweiten Trimester der Mutter ergaben eine Konzentration von 36,3 ($\pm 40,5$) ng/ml IGF-1 und 180,4 ($\pm 151,2$) ng/ml IGF-2. Die anthropometrischen Daten der 44 männlichen und 35 weiblichen Neugeborenen bei Geburt ergaben einen mittleren Kopfumfang von 34,5 ($\pm 1,5$) cm, eine mittlere Länge von 51,7 ($\pm 2,8$) cm und ein mittleres Gewicht der Neugeborenen von 3318,7 ($\pm 483,8$) g bei Geburt bei einem mittleren Gestationsalter von 39,3 ($\pm 1,7$) Wochen bei Geburt. Weitere Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 abgebildet (Deuschle et al., 2018; Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021).

3.2 Maternales Kindheitstrauma und Insulin-like Growth Factors

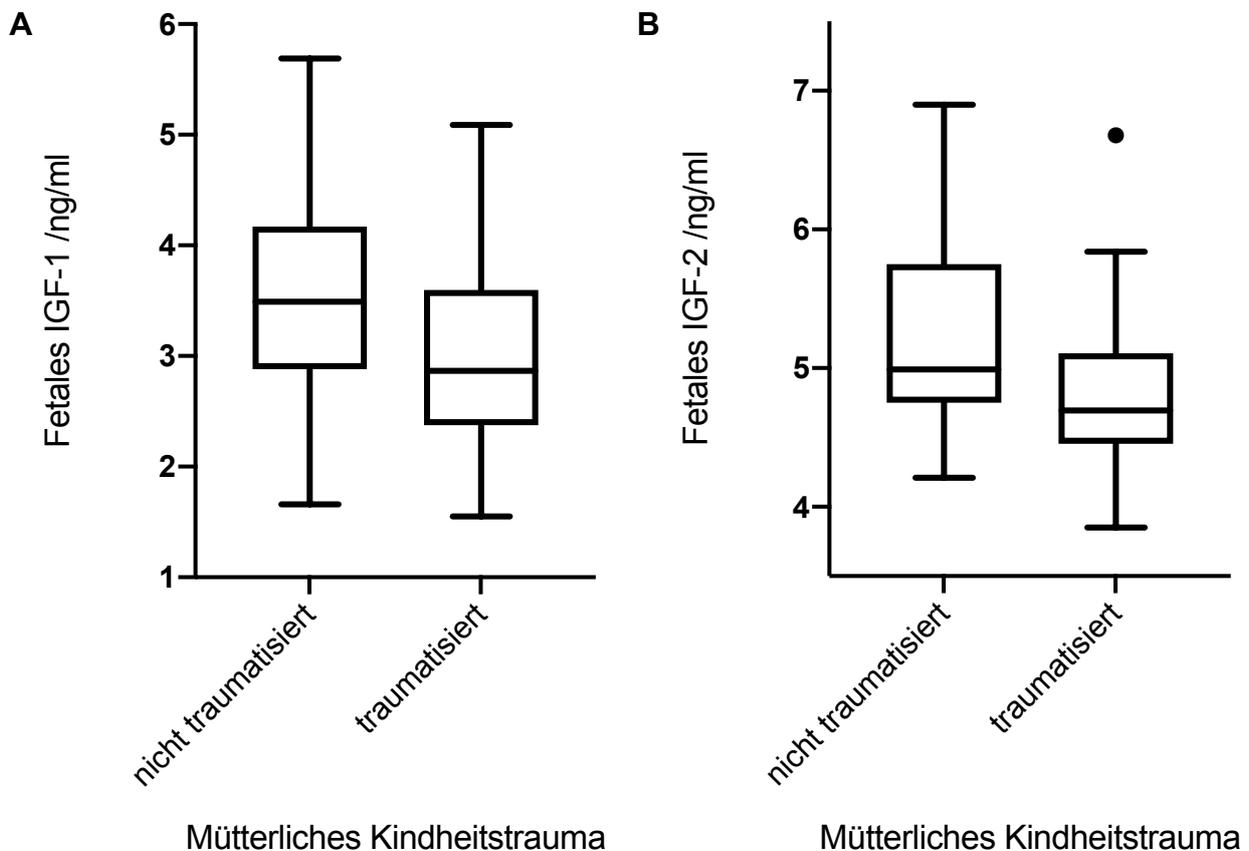


Abb. 1: Fetale Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 Level ($M_{in}=3,48$ vs. $2,98$; $p=0,012$) (A) und IGF-2 Level ($Mdn_{in}=4,99$ vs. $4,70$; $p=0,002$) (B) der Nachkommen von nicht

traumatisierten und traumatisierten Müttern. Der Box-Plot gibt Median, unteres und oberes Quartil sowie die Spannweite der Daten von Müttern und Feten an.

Maternales Kindheitstrauma korrelierte signifikant negativ mit fetalem IGF-1 ($M_{in}=3,48$ vs. $2,98$; $p=0,012$) und fetalem IGF-2 ($Mdn_{in}=4,99$ vs. $4,70$; $p=0,002$) (Abbildung 1). Der Schweregrad der Traumabelastung, gemessen mit dem Trauma Gesamtscore ($min=25$ – $max=125$), korrelierte negativ mit fetalem IGF-2 ($r=-0,235$; $p=0,037$). Es gab jedoch keine Korrelation von Schweregrad der Traumabelastung und fetalem IGF-1 ($r=-0,141$; $p=nicht\ signifikant\ (n.s.)$) (Abbildung 2 und 3).

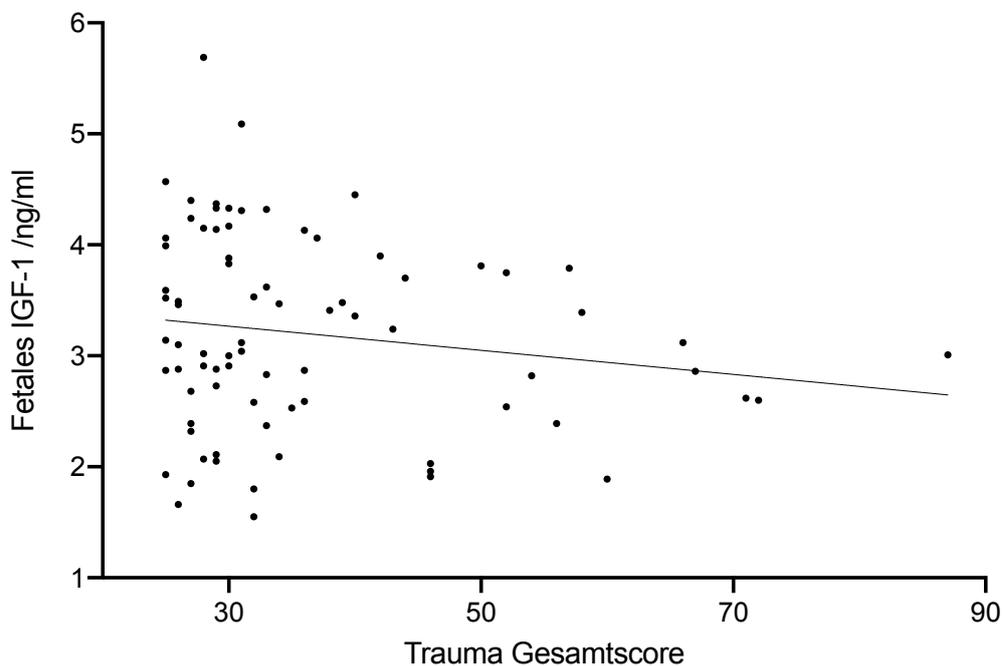


Abb. 2: Schweregrad der Traumabelastung von 79 Müttern und fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 der Nachkommen ($r=-0,141$; $p=n.s.$).

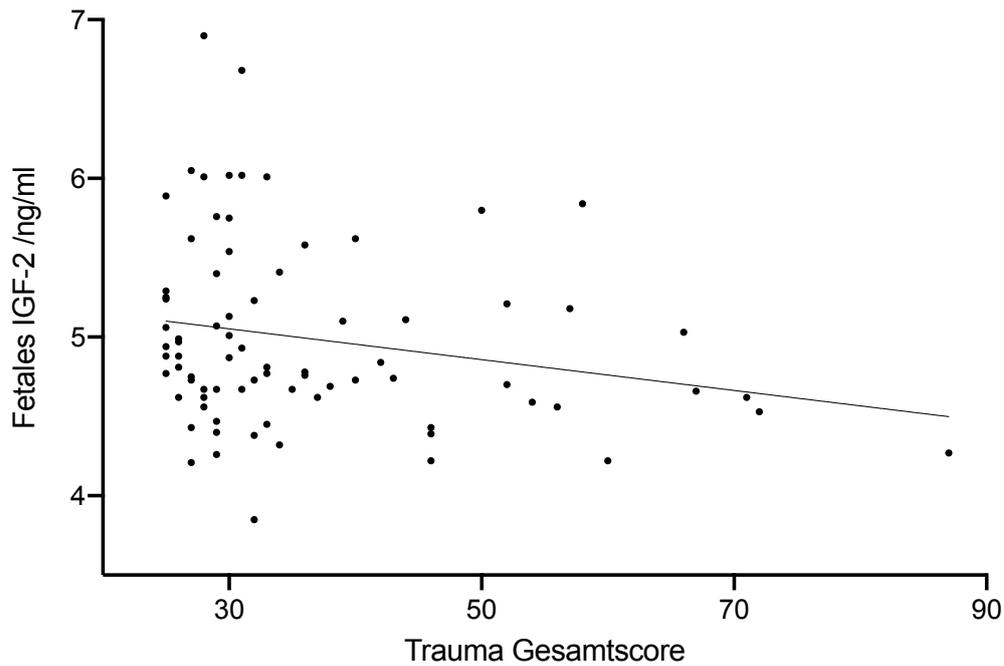


Abb. 3: Schweregrad der Traumabelastung in der Kindheit von 79 Müttern und fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-2 der Nachkommen ($r=-0,235$; $p=0,037$).

Sexueller Missbrauch korrelierte signifikant negativ mit fetalem IGF-1 ($r=-0,315$; $p=0,006$) und fetalem IGF-2 ($r=-0,388$; $p=0,001$) (Abbildung 4 und 5).

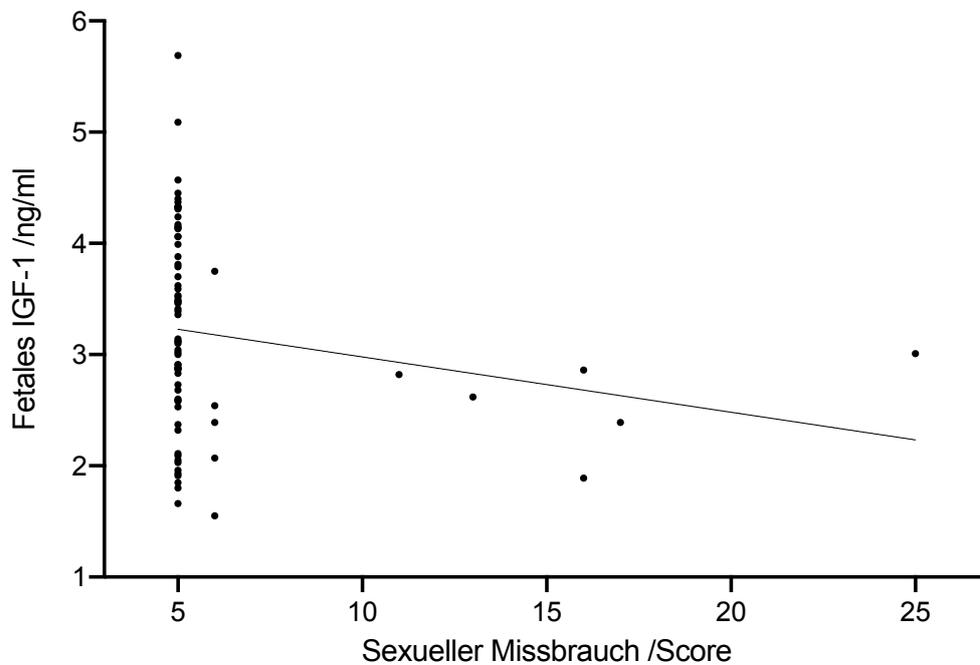


Abb. 4: Mütterliche Traumatisierung in Form von sexuellem Missbrauch in der Kindheit von 79 Müttern und fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 der Nachkommen ($r=-0,315$; $p=0,006$).

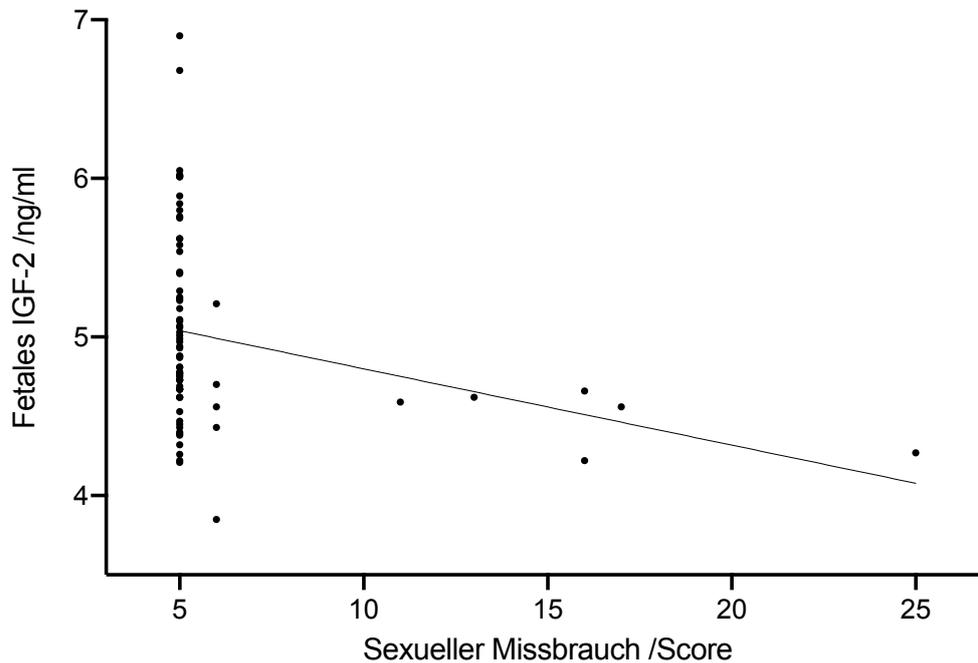


Abb. 5: Mütterliche Traumatisierung in Form von sexuellem Missbrauch in der Kindheit von 79 Müttern und fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-2 der Nachkommen ($r=-0,388$; $p=0,001$).

Es gab eine Korrelation mit Trend von körperlicher Vernachlässigung mit fetalem IGF-2 ($r=-0,193$; $p=0,094$), aber nicht mit fetalem IGF-1 ($r=-0,106$; $p=n.s.$) (Abbildung 6 und 7).

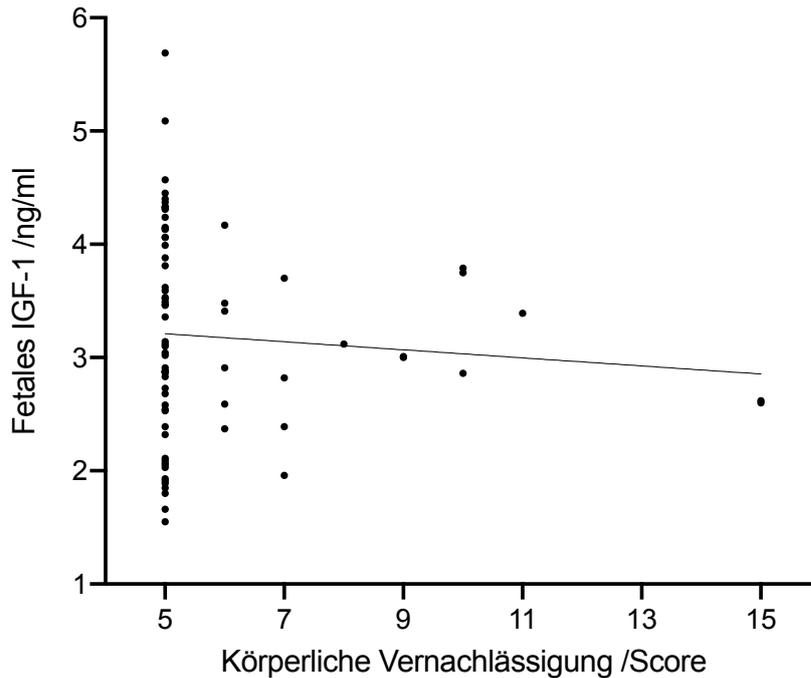


Abb. 6: Mütterliche Traumatisierung in Form von körperlicher Vernachlässigung in der Kindheit von 79 Müttern und fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 der Nachkommen ($r=-0,106$; $p=n.s.$).

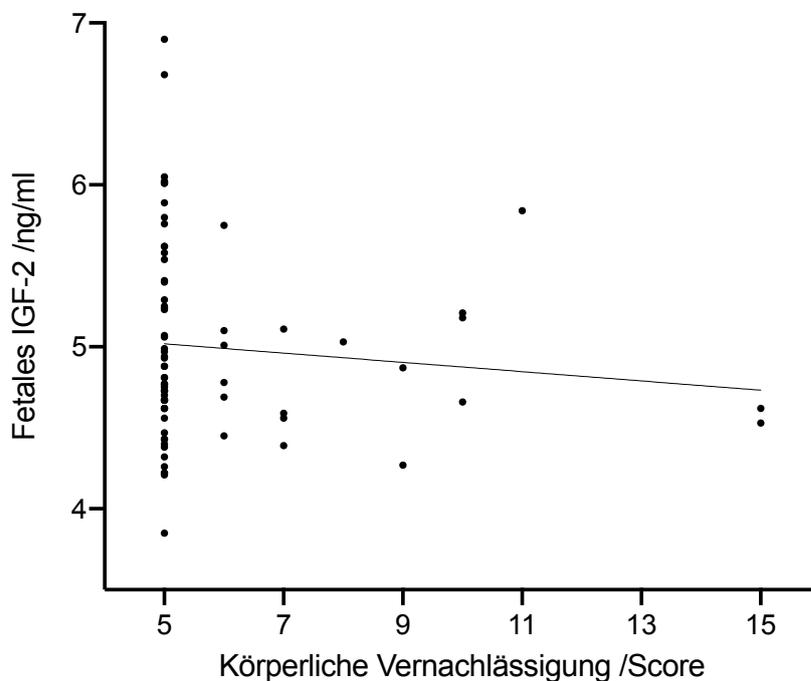


Abb. 7: Mütterliche Traumatisierung in Form von körperlicher Vernachlässigung in der Kindheit von 79 Müttern und fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-2 der Nachkommen ($r=-0,19$; $p=0,094$).

Emotionale Vernachlässigung, emotionaler Missbrauch und körperlicher Missbrauch korrelierten nicht mit fetalem IGF-1 oder IGF-2.

3.3 Aktuelle Umweltfaktoren und Insulin-like Growth Factors

Die wahrgenommene Belastung der Amniozentese korrelierte nicht mit fetalem IGF-1 oder IGF-2. Affektive Störungen über die Lebenszeit wiesen 10 Probandinnen auf und aktuelle affektive Störungen wiesen 17 Probandinnen auf. Es zeigten sich keine Korrelationen von affektiven Störungen über die Lebenszeit bzw. aktueller affektiver Störung mit fetalem IGF-1 oder IGF-2. Auch der Depressionsschweregrad, welcher mit EPDS erhoben wurde, sowie der Schweregrad einer Angststörung, welche mit STAI-S und STAI-T erfasst wurde, zeigten keine Korrelation mit fetalen IGF-1 oder IGF-2. Die subjektive Stressbelastung im letzten Monat, gemessen mit PSS, sowie der Resilienz-Score RS-11 und der schwangerschaftsspezifische Stress, gemessen mit PDQ, zeigten keine signifikanten Korrelationen mit den fetalen IGFs. Das Alter der Mutter zeigte keinen Einfluss auf Konzentrationen von fetalen IGFs. Gestationsdiabetes zeigte eine negative Korrelation mit fetalem IGF-2 (Median (Mdn)_{in}=4,87 vs. 4,39 ng/ml; $p=0,007$), aber nicht mit fetalem IGF-1. Der BMI der Mutter korrelierte negativ mit fetalem IGF-1 und IGF-2 ($r=-0,256$; $p=0,023$ und $r=-0,286$; $p=0,011$) (Abbildung 8).

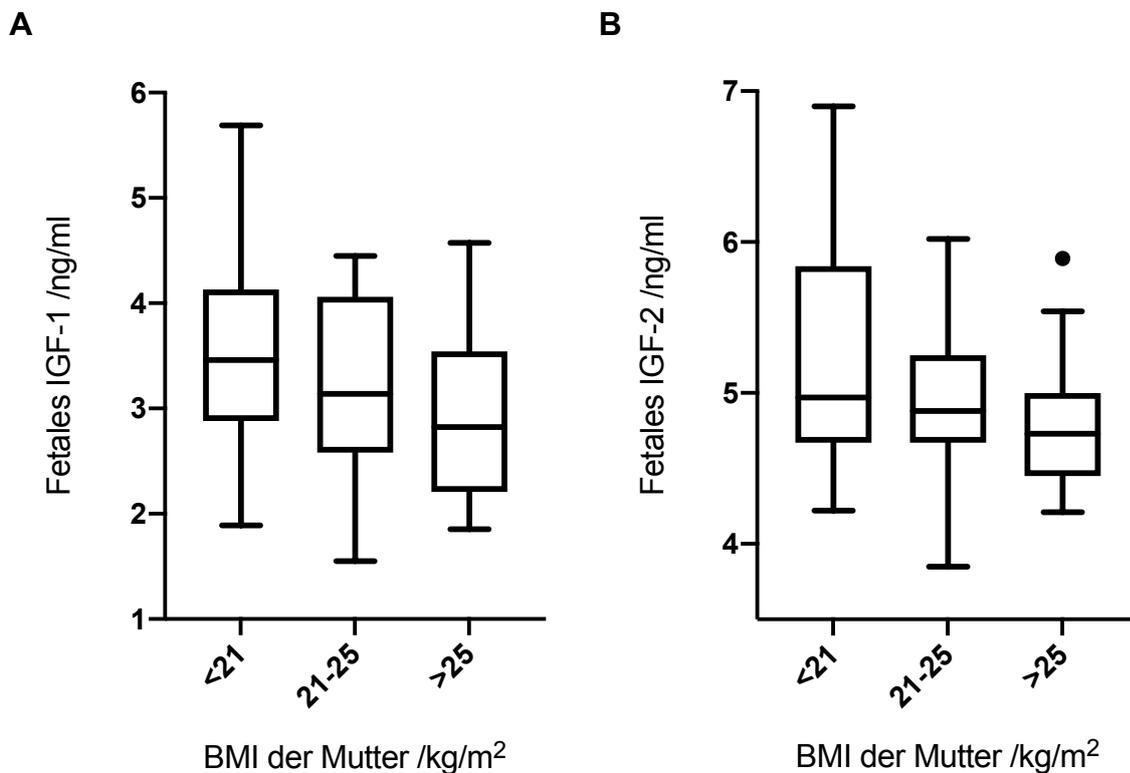


Abb. 8: Fetale Insulin-like Growth Factors (IGF)-1 ($r=-0,256$; $p=0,023$) (A) und IGF-2 ($r=-0,286$; $p=0,011$) (B) der Nachkommen von Müttern mit unterschiedlichem BMI vor Eintritt der Schwangerschaft. Der Box-Plot gibt Median, unteres und oberes Quartil sowie die Spannweite der Daten an.

Der BMI des Vaters korrelierte nicht mit fetalen IGFs. Betreiben von Sport korrelierte positiv mit fetalem IGF-1 ($M_{In}=3,05$ vs. $3,46$ ng/ml; $p=0,047$) aber nicht mit fetalem IGF-2 (n.s.). Zigarettenkonsum und Alkoholkonsum der Frauen in der frühen Schwangerschaft betragen durchschnittlich $65,1$ ($\pm 181,4$) Zigaretten und durchschnittlich $31,1$ ($\pm 78,6$) g Alkohol gemessen an der Gesamtzahl bzw. Gesamtmenge in der Frühschwangerschaft. Zigarettenkonsum und Alkoholkonsum der Väter betragen durchschnittlich $4,8$ ($\pm 9,2$) Zigaretten und durchschnittlich $38,6$ ($\pm 50,0$) g Alkohol in der Frühschwangerschaft. Zigarettenkonsum und Alkoholkonsum der Eltern in der Frühschwangerschaft korrelierten nicht mit fetalem IGF-1 oder IGF-2. Von den endokrinologischen Messungen, gab es keine Korrelation zwischen freiem Cortisol (F), Cortison (E) sowie E/E+F mit fetalem IGF-1 oder IGF-2. E+F korrelierte mit einem Trend mit fetalem IGF-1 ($r=0,208$; $p=0,066$) und mit einem Trend mit fetalem IGF-2 ($r=0,189$; $p=0,095$).

Zusammenfassend, korrelierten in den bivariaten Voranalysen folgende Variablen signifikant mit fetalem IGF-1:

Maternales Kindheitstrauma (Mittelwert (M)_{In} = $3,48$ vs. $2,98$, $p=0,012$), sexueller Missbrauch ($r=-0,315$, $p=0,006$), BMI der Mutter ($r=-0,256$, $p=0,023$) und mütterliches Betreiben von Sport ($M_{In} = 3,05$ vs. $3,46$; $p=0,047$).

Folgende Variablen korrelierten in den bivariaten Voranalysen signifikant mit fetalem IGF-2:

Maternales Kindheitstrauma (Median (Mdn)_{In} = $4,99$ vs. $4,70$; $p=0,002$), sexueller Missbrauch ($r=-0,388$; $p=0,001$) und BMI der Mutter ($r=-0,286$; $p=0,011$). Außerdem korrelierte der Trauma Gesamtscore mit fetalem IGF-2.

3.4 Regressionsanalysen zur Prädiktion von Insulin-like Growth Factors

Basierend auf theoretischen Überlegungen und Voranalysen von signifikanten bivariaten Analysen von einzelnen Variablen mit fetalen IGFs, wurden potenzielle Prädiktoren zur Aufnahme in die Regressionsmodelle bestimmt.

Da maternales Kindheitstrauma und sexueller Missbrauch miteinander korrelierten, mussten jeweils zwei Regressionsmodelle berechnet werden, jeweils ein Modell mit maternalem Kindheitstrauma als eine Kovariate und ein weiteres Modell mit sexuellem Missbrauch als eine Kovariate. Für die beiden fetalen IGF-1 Modelle wurden folgende Prädiktoren bestimmt: BMI der Mutter, Betreiben von Sport und E+F, sowie maternales Kindheitstrauma für das erste fetale IGF-1 Modell und mütterlicher sexueller Missbrauch für das zweite fetale IGF-1 Modell. Für die beiden fetalen IGF-2 Modelle wurden folgende Prädiktoren bestimmt: BMI der Mutter und E+F, sowie maternales Kindheitstrauma für das erste fetale IGF-1 Modell und mütterlicher sexueller Missbrauch für das zweite fetale IGF-1 Modell. Von den Traumaskalen wurde sexueller Missbrauch als Prädiktor für die Regressionsmodelle gewählt, da diese von allen Subskalen am stärksten mit den fetalen IGFs korrelierte.

Unter Kontrolle von Kovariaten, assoziierten maternales Kindheitstrauma mit fetalem IGF-1 und IGF-2 (Tabelle 2 und Tabelle 3). Außerdem blieb sexueller Missbrauch signifikant mit fetalem IGF-2 assoziiert (Tabelle 3).

Tab. 2: Regressionsanalyse zur Prädiktion von fetalem Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 ($p=0,001$; $R^2=0,212$; adjustiertes $R^2=0,169$) und fetalem IGF-2 ($p=0,001$; $R^2=0,207$; adjustiertes $R^2=0,175$) mit maternalem Kindheitstrauma als Kovariate.

Modell für	Kovariaten	β	p
Fetalen IGF-1	Maternales Kindheitstrauma	-0,27	0,011
	BMI der Mutter	-0,24	0,026
	Betreiben von Sport	0,17	0,10
	E+F	0,15	0,15
Fetalen IGF-2	Maternales Kindheitstrauma	-0,32	0,003
	BMI der Mutter	-0,30	0,005
	E+F	0,10	0,34

Signifikante Ergebnisse $p<0,05$ sind fett hinterlegt. IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; IGF-2: Insulin-like Growth Factor 2; BMI: Body-Mass-Index der Mutter in kg/m^2 , E+F: Summe von freiem Cortisol (F) + Cortison (E) in ng/ml , β : standardisierter β Koeffizient.

Tab. 3: Regressionsanalyse zur Prädiktion von fetalem Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 ($p=0,018$; $R^2=0,153$; adjustiertes $R^2=0,105$) und fetalem IGF-2 ($p=0,007$; $R^2=0,154$; adjustiertes $R^2=0,118$) mit maternalem sexuellen Missbrauch als Kovariate.

Modell für	Kovariaten	β	p
Fetalen IGF-1	Maternaler sexueller Missbrauch	-0,11	0,34
	BMI der Mutter	-0,22	0,049
	Betreiben von Sport	0,18	0,12
	E+F	0,15	0,20
Fetalen IGF-2	Maternaler sexueller Missbrauch	-0,22	0,049
	BMI der Mutter	-0,28	0,015
	E+F	0,06	0,60

Signifikante Ergebnisse $p<0,05$ sind fett hinterlegt. IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1 in ng/ml ; IGF-2: Insulin-like Growth Factor 2 in ng/ml ; BMI: Body-Mass-Index der Mutter in kg/m^2 , E+F: Summe von freiem Cortisol (F) + Cortison (E) in ng/ml , β : standardisierter β Koeffizient.

Im ersten multiplen linearen Regressionsmodell zur Prädiktion von fetalem IGF-1, blieben maternales Kindheitstrauma, sowie der BMI der Mutter signifikant negativ mit fetalem IGF-1 assoziiert ($p=0,001$; $R^2=0,212$; adjustiertes $R^2=0,169$) (Tabelle 2). Im zweiten multiplen linearen Regressionsmodell zu fetalem IGF-1, assoziierte der BMI der Mutter signifikant negativ mit fetalem IGF-1 ($p=0,018$; $R^2=0,153$; adjustiertes $R^2=0,105$) (Tabelle 3). Im ersten multiplen linearen Regressionsmodell zu fetalem IGF-2, blieben maternales Kindheitstrauma, sowie der BMI der Mutter signifikant negativ mit fetalem IGF-2 assoziiert ($p=0,001$; $R^2=0,207$; adjustiertes $R^2=0,175$) (Tabelle 2). Im zweiten multiplen linearen Regressionsmodell zu fetalem IGF-2, assoziierten

maternalen sexueller Missbrauch sowie der BMI der Mutter signifikant negativ mit fetalem IGF-2 ($p=0,007$; $R^2=0,154$; adjustiertes $R^2=0,118$) (Tabelle 3).

Die einzelnen Prädiktoren der Modelle korrelierten nicht miteinander (Tabelle 4).

Tab. 4: Interkorrelationen der abhängigen Variablen (fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 und IGF-2) und Kovariaten der Modelle mit Angabe von p-Werten.

	Kindheits- trauma (CT nein/ja)	Sexueller Missbrauch	BMI der Mutter	Betreiben von Sport (nein/ja)	E+F	Fetales IGF-1
Kindheits- trauma (nein/ja)		-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Sexueller Missbrauch	0,002 [5,0 vs. 5,0]		-/-	-/-	-/-	-/-
BMI der Mutter	0,92 [1,00 vs. 1,00]	0,17 (0,16)		-/-	-/-	-/-
Betreiben von Sport (nein/ja)	0,45 (CT nein: 60%, 40% vs. ja: 68%, 32%)	0,20 [1,61 vs. 1,61]	0,49 [1,61 vs. 1,61]		-/-	-/-
E+F	0,81 {16,4 vs. 16,2}	0,85 (-0,022)	0,40 (-0,096)	0,61 {16,1 vs. 16,7}		-/-
Fetales IGF-1	0,012 {3,48 vs. 2,98}	0,006 (-0,315)	0,023 (-0,256)	0,047 {3,05 vs. 3,46}	0,066 (0,208)	
Fetales IGF-2	0,002 [4,99 vs. 4,70]	0,001 (-0,388)	0,011 (-0,286)	0,183 [4,76 vs. 4,98]	0,095 (0,189)	0,000 (0,853)

Eckige Klammern geben die Mediane an, runde Klammern r-Werte oder Prozente und geschwungene Klammern die Mittelwerte. BMI: Body-Mass-Index der Mutter in kg/m^2 , E+F: Summe von freiem Cortisol (F) + Cortison (E) in ng/ml ; IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1 in ng/ml ; IGF-2: Insulin-like Growth Factor 2 in ng/ml .

Beim Rechnen der Modelle mit zusätzlichem Einschluss von der Variable wahrgenommene Belastung der Amniozentese, assoziierten maternales Kindheitstrauma und der BMI der Mutter signifikant mit fetalem IGF-1 und IGF-2, wobei aktueller Stress der Amniozentese nicht signifikant zur Prädiktion von fetalem IGF-1 oder IGF-2 beitrug. Zum Testen der Modelle auf Robustheit diente das Berechnen der Regressionsmodelle mit Vorwärtsselektion der Variablen. In diesen Modellen blieben maternales Kindheitstrauma und der BMI der Mutter signifikant mit den IGFs assoziiert.

3.5 Insulin-like Growth Factors und anthropometrische Geburtsmaße

Das Gestationsalter bei der Geburt korrelierte mit fetalem IGF-1 ($r = 0,264$; $p = 0,027$) und IGF-2 ($r = 0,332$; $p = 0,005$). Ohne Berücksichtigung des BMIs der Mutter korrelierten fetale IGFs nicht mit den anthropometrischen Geburtsmaßen der Neugeborenen, einschließlich Kopfumfang, Länge und Gewicht bei Geburt (Abbildung 9 und 10), Kopfumfang/Gestationsalter, Länge/Gestationsalter oder Gewicht/Gestationsalter bei Geburt.

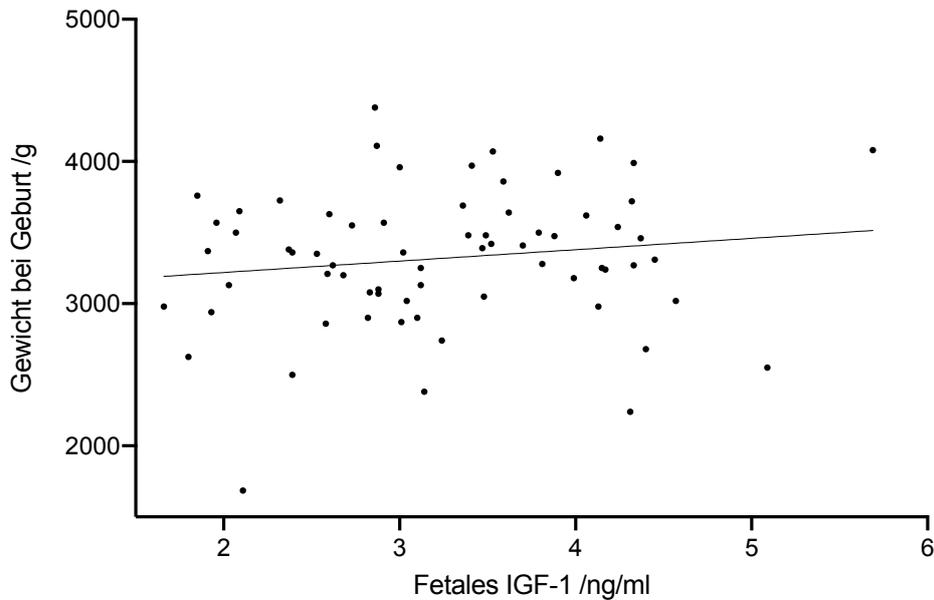


Abb. 9: Fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 im Fruchtwasser im zweiten Trimester und das Gewicht der Neugeborenen bei Geburt in g (n.s.).

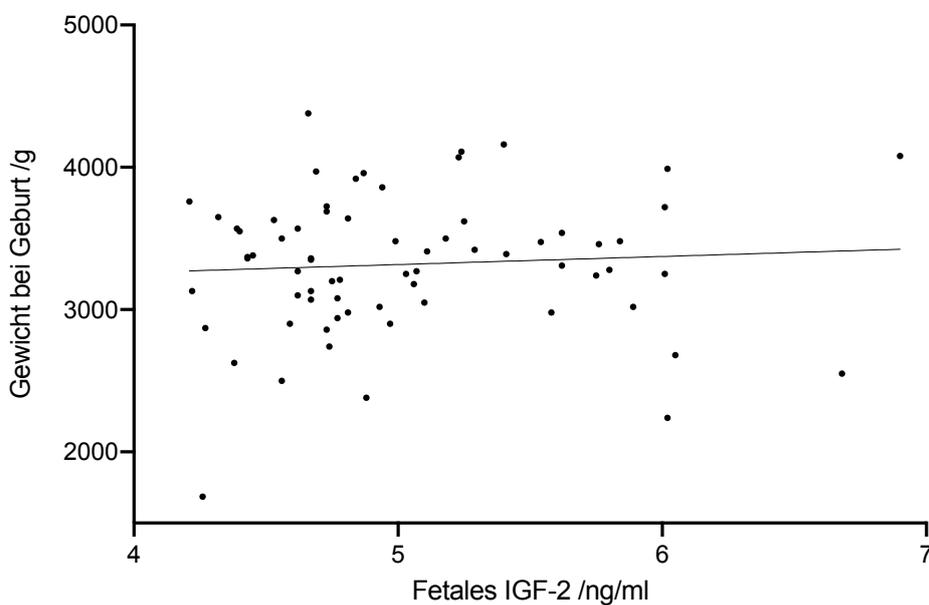


Abb. 10: Fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-2 im Fruchtwasser im zweiten Trimester und das Gewicht der Neugeborenen bei Geburt in g (n.s.).

Wenn der Zusammenhang der fetalen IGFs mit den anthropometrischen Daten auf den BMI der Mutter kontrolliert wurde, korrelierte fetaler IGF-1 mit einem Trend mit dem Gewicht der Neugeborenen bei Geburt ($\beta=0,20$; $p=0,096$) (Tabelle 5).

Tab. 5: Fetaler Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 und Gewicht der Neugeborenen bei Geburt unter Kontrolle auf BMI der Mutter ($p=0,016$; $R^2=0,118$; adjustiertes $R^2=0,091$).

Modell für	Kovariaten	β	p
Fetalen IGF-1	Gewicht bei Geburt	0,20	0,096
	BMI der Mutter	-0,31	0,009

Signifikante Ergebnisse $p<0,05$ sind fett hinterlegt. IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; BMI: Body-Mass-Index in kg/m^2 , β : standardisierter β Koeffizient.

4 DISKUSSION

Starker Stress und Traumatisierung in Form von körperlicher oder emotionaler Vernachlässigung, körperlichem oder emotionalem Missbrauch und sexuellem Missbrauch, können nicht nur das Leben des Betroffenen beeinflussen sondern zeigen außerdem Effekte auf die Nachkommen mitsamt verminderten anthropometrischen Geburtsmaßen, veränderter Entwicklung der Nachkommen mit erhöhten Angst- und Depressionsinzidenzen sowie Aufmerksamkeitsdefiziten (Bogic et al., 2015; Daud et al., 2005; Deuschle et al., 2018; Dootz et al., 2021; Flom et al., 2018; Hailes et al., 2019; Jawaid et al., 2021; Klaric et al., 2008; Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Witt, et al., 2021; McKay et al., 2021; Moog et al., 2018). Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 und IGF-2 sind wichtige Wachstumsfaktoren im Tiermodell wie auch im Menschen und können durch akute Umwelt- und Belastungsfaktoren beeinflusst werden (DeChiara et al., 1990; Hwa et al., 2013; J. P. Liu et al., 1993; Martin-Montanez et al., 2017; Rosenfeld, 2003; Santi et al., 2018; Ye & D'Ercole, 2006). Starker Stress der Eltern korreliert im Tiermodell mit reduziertem IGF-1 der Nachkommen (Szczyzny et al., 2014). Bisher nicht bekannt war, ob sich präkonzeptionelles Kindheitstrauma der Mütter im Menschen ähnlich verhält. Der gewählte präkonzeptionelle Zeitpunkt der Traumaerfahrung der Mütter der vorliegenden Arbeit, mit Effekten auf die nächste Generation, ist bisher nur selten untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob maternales Kindheitstrauma oder aktuelle Umweltfaktoren mit den fetalen IGF-1 und IGF-2 im Fruchtwasser im zweiten Trimester der Schwangerschaft assoziiert sind. Im zweiten Schritt prüfte die Arbeit, ob die gefundenen Korrelationen in multivariaten Analysen signifikant mit fetalem IGF-1 und IGF-2 assoziiert bleiben. Außerdem wurde untersucht, ob die fetalen Wachstumsfaktoren IGF-1 und IGF-2 mit den anthropometrischen Geburtsmaßen korrelieren. Dafür wurden die prospektiv erhobenen Daten von 79 schwangeren Frauen, die im zweiten Trimester (15,9 ±0,9 Wochen) eine Amniozentese aus medizinischen Gründen oder auf eigenen Wunsch bekamen, sowie von deren Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt, analysiert. Feten von traumatisierten Müttern wiesen einen signifikant niedrigeren fetalen IGF-1 und IGF-2 auf, als die Feten nichttraumatisierter Mütter. Der Schweregrad der Traumabelastung korrelierte negativ mit fetalem IGF-2. Von den Kategorien der Traumatisierung gab es die stärkste negative Korrelation von sexuellem Missbrauch mit fetalen IGFs. Körperliche Vernachlässigung korrelierte mit Trend negativ mit fetalem IGF-2 aber nicht mit fetalem IGF-1. Der BMI der Mutter vor Schwangerschaft korrelierte negativ mit fetalen IGFs. Unter Kontrolle auf den BMI der Mutter korrelierte das Gewicht der Neugeborenen bei Geburt mit einem Trend mit fetalem IGF-1.

4.1 Diskussion der Hypothesen

Es gibt Hinweise, dass akuter Stress den IGF-1 und IGF-2 der Nachkommen beeinflusst (Basta-Kaim et al., 2014; Mina, Raikkonen, Riley, Norman, & Reynolds, 2015), sodass die Arbeit neben mütterlichem Kindheitstrauma auch die Korrelation von aktuellen Umwelt- und Belastungsfaktoren mit veränderten fetalen IGFs untersuchte. Um die gefundene Korrelationen auf Einflüsse von möglichen Kovariablen zu kontrollieren, wurde anschließend eine multivariate Analyse zur Prädiktion von fetalen IGFs durchgeführt.

Da die IGFs wichtige fetale Wachstumsfaktoren im Menschen darstellen (DeChiara et al., 1990; J. P. Liu et al., 1993; Martin-Montanez et al., 2017; Rosenfeld, 2003), überprüfte die vorliegende Arbeit zudem die Korrelation von fetalen IGFs mit anthropometrischen Geburtsmaßen.

4.2 Diskussion der Methoden

Methodisch können zu unterschiedlichen Zeitpunkten Stressauswirkungen auf die Folgegeneration untersucht werden. Der Zeitpunkt der Stresseinwirkung während der Schwangerschaft und die Effekte auf die Nachkommen, wurden bereits in mehreren Studien untersucht. Während des schweren Hungerwinters 1944/45 in Holland war die Inzidenz von Depressionen bei den Nachkommen von Frauen, die im zweiten und dritten Trimester schwanger waren, am höchsten (Brown, van Os, Driessens, Hoek, & Susser, 2000). Infektionen während des zweiten Trimesters der Schwangerschaft führen zu einer erhöhten Inzidenz von affektiven Störungen bei den Nachkommen (Machon, Mednick, & Huttunen, 1997). Außerdem ist das erste und zweite Trimester ein Zeitfenster, in dem Stress die molekulare, neuronale sowie funktionale Entwicklung der Nachkommen besonders stark beeinflusst (Fumagalli, Molteni, Racagni, & Riva, 2007).

Einschränkend muss gesagt werden, dass aus ethischen Gründen Messwerte aus dem Fruchtwasser im ersten Trimester in der vorliegenden Arbeit nicht zur Verfügung stehen. Damit ist die Aussage der vorliegenden Arbeit zu den fetalen IGFs auf die Zeit des zweiten Trimester beschränkt. Andererseits aber ist das zweite Trimester für die Untersuchung eines Effektes von Stress besonders gut geeignet. Der Zeitpunkt der Amniozentese, in der Mitte der Schwangerschaft, stellt einen Zeitpunkt von besonderer Stressanfälligkeit der Feten im Tiermodell sowie im Menschen dar (Bayer, Altman, Russo, & Zhang, 1993; Weinstock, 2010). Möglicherweise wäre jedoch der Effekt von fetalem IGF-1 und IGF-2 im dritten Trimester auf die anthropometrischen Geburtsmaße stärker gewesen, weil der größte Teil des fetalen Wachstums im dritten Trimester stattfindet.

Das Fruchtwasser, welches im zweiten Trimester der Schwangerschaft analysiert wurde, ähnelt dem fetalen Plasma durch diverse Zirkulationsmechanismen (Agrogiannis et al., 2014; Cho et al., 2007; Underwood et al., 2005). Daher können die IGFs im Fruchtwasser als Annäherung an die IGFs im fetalen Plasma dienen.

Fetaler IGF-1 und IGF-2 wurden in einem IGF Bindungsprotein (IGFBP)-geblockten Assay gemessen, sodass die IGF Konzentrationen unabhängig von den möglicherweise interferierenden Bindungsproteinen gemessen wurden. Diese Ergebnisse erlauben damit keine Aussage über Effekte auf mögliche Bindungsproteine. Damit ist unklar, ob die Ergebnisse Effekte auf die an Bindungsproteine gebundene Fraktion der IGFs oder auf die freie und biologisch wirksame Fraktion der IGFs darstellen. Weitere Arbeiten sollten einen Effekt von mütterlichem Stress auf Bindungsproteine untersuchen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Maternales Kindheitstrauma und Insulin-like Growth Factors

Die vorliegende Arbeit zeigte einen Zusammenhang zwischen maternalem Kindheitstrauma der Mutter mit reduzierten fetalen Wachstumsfaktoren IGF-1 und IGF-2 (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021). Diese Ergebnisse reihen sich ein in Studien in Tiermodellen, in welchen bisher bereits ein Zusammenhang zwischen Stressoren während der Schwangerschaft, nach der Konzeption der Feten, und fetalem IGF gezeigt werden. Ratten, deren Mütter während der Schwangerschaft durch Exposition von starkem Licht gestresst werden, zeigen reduzierte IGF-1 Level sowie depressionsähnliche Phänotypen. Injektionen von IGF-1 heben die depressionsähnlichen Verhaltensweisen wieder auf (Basta-Kaim et al., 2014). Dabei wirken frühe systemische IGF-1 Injektionen, ähnlich wie eine Reiz-angereicherte Umgebung und erhöhte maternale Pflege während der Kindheit in Ratten protektiv gegen Angstsymptome im Erwachsenenalter (Baldini et al., 2013). Diese Studien zeigen, dass im Tiermodell starker Stress der schwangeren Mütter zu reduziertem IGF-1 der Nachkommen führen kann. Es gibt ein paar Studien im Tiermodell zum Traumazeitpunkt der Elterngeneration vor Konzeption der nächsten Generation. Diese haben gezeigt, dass traumatische Kindheitserfahrungen nicht nur das eigene Leben beeinflussen können (Danese & Lewis, 2017), sondern auch Auswirkungen auf eine oder sogar zwei Generationen später haben können (Franklin et al., 2010; Morgan & Bale, 2011).

Insgesamt existieren wenige Studien im Menschen zu den Effekten von Trauma auf die Nachkommen (Jawaid et al., 2021). Kriegsveteranen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) bereits Nachkommen haben, haben Nachkommen mit häufigeren Gefühls- und Verhaltensstörungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Glenn et al., 2002; Klaric et al., 2008). Dies weist auf einen möglichen Mechanismus hin, durch den Trauma sich auf die nächste Generation ausüben kann, eine veränderte Psychopathologie der Eltern mit veränderten Familienstrukturen (Folger et al., 2017; Green et al., 1991). Um den Confounder akuten Stress durch die Traumatisierung auszuschließen, wurden für die vorliegende Arbeit Mütter analysiert, mit einem Traumazeitpunkt vor Konzeption der Nachkommen.

Studien im Menschen zu Traumafolgen der Nachkommen, mit dem Traumazeitpunkt vor Eintritt der Schwangerschaft, wie sie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, sind rar. Nachkommen von Männern, die in Kriegsgefangenschaft gerieten, und nach Ende des Krieges die Nachkommen zeugten, zeigen eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Kontrollen (Costa, Yetter, & DeSomer, 2018). Studien an Holocaust-Überlebenden zeigen, dass sowohl die psychische als auch die körperliche Gesundheit in den Nachkommen der traumatisierten Individuen verschlechtert sind, mitsamt einer erhöhten Rate an affektiven Störungen, Angststörungen, Substanzabhängigkeit, verändertem HPA-System mit erhöhter 11 β -HSD2 Aktivität sowie einer erhöhten Rate an Medikation gegen Bluthochdruck und Blutfette in den Nachkommen der Überlebenden (Bierer et al., 2014; Flory, Bierer, & Yehuda, 2011; Yehuda, Bell, Bierer, & Schmeidler, 2008). Dies zeigt, dass die Folgen von Trauma auf die nachfolgende Generation psychische und somatische Folgen mit endokrinologischen Veränderungen haben kann. Solche Langzeitfolgen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, stattdessen zeigt die vorliegende Arbeit, dass maternales Kindheitstrauma bereits in der Mitte der Schwangerschaft mit fetaler

Endokrinologie in Form von reduzierten fetalen Wachstumsfaktoren, IGF-1 und -2, korreliert. Persistierende Alterationen von den IGFs könnten sich jedoch nachteilig auf die weitere Entwicklung der Feten auswirken.

Es gibt bereits Studien im Menschen zur Korrelation von einer erhöhten Angstsymptomatik sowie dem Depressionsschweregrad während der Schwangerschaft mit reduzierter fetaler *IGF2* Methylierung zum Zeitpunkt der Geburt (Mansell et al., 2016; Vangeel et al., 2015), welche wiederum mit reduzierter *IGF2* Expression einhergehen kann (Bouwland-Both et al., 2013; Y. Liu et al., 2012; St-Pierre et al., 2012). Die Studien von Mansell et al. und Vangeel et al. untersuchten jedoch keine Konzentrationen von fetalen IGFs. Dennoch weisen diese Studien darauf hin, dass starker Stress der Mütter während der Schwangerschaft und die Regulierung von fetalen IGFs zusammenhängen und damit Einfluss nehmen kann auf die Entwicklung der Nachkommen.

Bisher fehlten jedoch Studien zum Trauma der Mutter vor Eintritt der Schwangerschaft auf veränderte Konzentrationen an fetalen IGFs. Montoya-Williams et al. zeigten, dass multiple Stressoren mit einem Trend mit reduzierter Methylierung von fetalem *IGF1* zum Zeitpunkt der Geburt einhergehen. Stressoren, die diese Studie untersuchte, umfassen Kriegserlebnisse, einschließlich einer zurückliegenden Fluchterfahrung, Vergewaltigung in der Vergangenheit sowie Verlust eines Familienangehörigen im Krieg, emotionaler Missbrauch und eine ungewollte Schwangerschaft (Montoya-Williams et al., 2018). Die reduzierte Methylierung könnte eine reduzierte *IGF1* Expression zur Folge haben (Bouwland-Both et al., 2013; Y. Liu et al., 2012; St-Pierre et al., 2012). Konzentrationen von IGF-1 oder IGF-2 wurde in der Studie von Montoya-Williams et al. allerdings nicht untersucht und es wurde nicht unterschieden zwischen den Effekten der unterschiedlichen Stressoren. Außerdem wurde nicht unterschieden zwischen Vergewaltigung vor Eintritt der aktuellen Schwangerschaft und Vergewaltigung während der aktuellen Schwangerschaft. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen damit in Einklang und haben darüber hinaus gezeigt, dass maternales Kindheitstrauma, als Belastung der Mutter auch lange vor dem Eintritt der Schwangerschaft, mit reduzierten Konzentrationen an den fetalen Wachstumsfaktoren IGF-1 und IGF-2 korrelieren (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021).

Mechanismen eines Effektes von Stress auf die Nachkommen involvieren epigenetische Veränderungen (Heijmans et al., 2008; Klengel, Dias, & Ressler, 2016). Daneben ist denkbar, dass die Frauen durch das maternale Kindheitstrauma persistierende endokrinologische Alterationen, wie veränderte Cortisolspiegel oder Inflammation, erfahren haben und damit direkte Effekte auf die *in utero* heranwachsenden Nachkommen ausüben (Buffa et al., 2018; Danese & Lewis, 2017; Heijmans et al., 2008). Die vorliegende Arbeit stellt einen weiteren möglichen, über IGF-vermittelten Mechanismus dar, durch welchen Trauma intergenerationale Effekte auf die nächste Generation ausüben könnte. In der vorliegenden Arbeit korrelierte fetaler IGF-2 jedoch nur unter Kontrolle auf BMI der Mutter mit Trend mit einem reduziertem Gewicht der Neugeborenen bei Geburt. Dies verdeutlicht, dass noch weitere Einflussfaktoren existieren, die die Effekte von Trauma auf Geburtsmaße medieren.

IGF-1 spielt für frühes embryonales Wachstum und insbesondere postnatales Wachstum eine Rolle, wobei im postnatalen Wachstum Konzentrationen von IGF-1 am höchsten sind (O'Kusky & Ye, 2012; Rosenfeld, 2003). IGF-2 ist wichtiger für das

intrauterine Wachstum, mit maximalen Konzentrationen von IGF-2 in der Mitte der Schwangerschaft (Butler & LeRoith, 2001; O'Kusky & Ye, 2012). Beide IGFs korrelierten in der vorliegenden Arbeit mit mütterlichem Kindheitstrauma und BMI der Mutter, was auf die ähnliche Rolle von IGF-1 und IGF-2 hinweist. Jedoch korrelierte der Schweregrad der Traumatisierung sowie körperliche Vernachlässigung in dieser Arbeit mit fetalem IGF-2 aber nicht mit fetalem IGF-1. Dies könnte auf eine größere Streuung der IGF-2 Konzentrationen in dieser Arbeit zurückzuführen sein, welche auch kleinere Effekte auf veränderten IGF-2 klarer zeigen könnte.

In multivariaten Analysen assoziierte maternales Kindheitstrauma signifikant negativ mit den fetalen IGFs, was zeigt, dass der Zusammenhang auch unter Kontrolle für weitere Variablen bestehen bleibt. Zum Testen der Ergebnisse auf Robustheit, diente zusätzlich das Rechnen der multiplen linearen Regressionsmodelle mit Vorwärtsselektion der Variablen. In diesen Modellen assoziierte maternales Kindheitstrauma mit den IGFs, wie in den ursprünglichen Modellen. Dies zeigt, dass die signifikanten Assoziationen von Kindheitstrauma mit den IGFs robust sind. Außerdem weisen die ähnlichen Werte von R^2 und adjustiertem R^2 , darauf hin, dass die Korrelationen von Kindheitstrauma und IGFs akkurat sind und dass keine unnötigen Variablen im Modell enthalten sind. Dies ist vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass die Abweichung der beiden Maße tendenziell größer ist bei kleinen Stichproben.

4.3.2 Aktuelle Umweltfaktoren und Insulin-like Growth Factors

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine signifikanten Korrelationen von Variablen zur Erfassung der Stressbelastung, einschließlich der wahrgenommenen Belastung der Amniozentese, affektive Störungen über die Lebenszeit und aktuelle affektive Störung, den Depressionsschweregrad, Angststörungen, subjektive Stressbelastung, Resilienzscore und schwangerschaftsspezifischen Stress, mit fetalem IGF-1 oder IGF-2. Dahingegen haben andere Studien gezeigt, dass die aktuelle Umwelt in der Regulation von fetalen IGFs eine Rolle spielen kann. Psychosozialer Stress, wie akuter Stress in Form von Depression, pränataler Angststörung, PTBS oder körperliche Gewalterfahrungen während der Schwangerschaft können zu verringerten anthropometrischen Geburtsmaßen führen (Blackmore et al., 2016; Koen et al., 2014; Y. Liu et al., 2012; Seng, Low, Sperlich, Ronis, & Liberzon, 2011) und damit möglicherweise zu reduzierten Wachstumsfaktoren wie IGFs. Akuter maternaler Stress während der Schwangerschaft, einschließlich Tiermodelle von Depression und Angststörungen, korreliert mit reduziertem IGF-1 und IGF-2 im frontalen Kortex der Nachkommen. Jedoch zeigt sich kein Unterschied an peripherem IGF-2 in Nachkommen von gestressten und solchen von nicht gestressten Müttern (Basta-Kaim et al., 2014; Szczyzny et al., 2014). Die vorliegende Arbeit untersuchte die fetalen IGFs zu einem früheren Zeitpunkt, im zweiten Trimester der Schwangerschaft, konnte jedoch keinen Effekt von akuten Umwelt- und Belastungsfaktoren auf die fetalen IGFs finden. Mina et al. haben gezeigt, dass maternaler Stress während der Schwangerschaft im Menschen zu erhöhtem plazentaren IGF-2 zum Zeitpunkt der Geburt führt (Mina et al., 2015). Jedoch untersuchten Mina et al. keine fetalen Konzentrationen von IGFs. In der vorliegenden Arbeit konnten zwar die Effekte von akuter Stressbelastung auf die fetalen IGFs vernachlässigt werden, jedoch existieren insgesamt noch nicht ausreichend Studien zum Effekt von akutem Stress während der Schwangerschaft auf die fetalen IGFs im zweiten Trimester der Schwangerschaft. Zudem waren die jeweiligen Schweregrade der Stressbelastung jeweils nur moderat

ausgeprägt, bei einem gleichzeitig etwas höherem Resilienzscoremittelwert als bei Schumacher et al., in einer vergleichbaren Kohorte (Schumacher et al., 2005). Höhere Maße an Stressbelastung der Mutter könnten zu unterschiedlichen Effekten führen.

In der vorliegenden Arbeit korrelierte Gestationsdiabetes signifikant negativ fetalem IGF-2. Damit in Einklang, gibt es Hinweise darauf, dass die fetoplazentare IGF-Achse durch das Vorliegen eines Gestationsdiabetes beeinflusst wird (Steyn et al., 2019). Die Pathophysiologie von Gestationsdiabetes wurde u.a. einer inadäquaten Angiogenese mit subsequenter Minderperfusion der Plazenta zugeschrieben, mit möglicherweise vorübergehender Restriktion von fetalen Wachstumsfaktoren (Conti et al., 2013; Olmos-Ortiz et al., 2021). Eine ähnliche Pathophysiologie zeigt auch die Präeklampsie, welche bei Frauen mit Gestationsdiabetes gehäuft auftritt (Conti et al., 2013; Vatten, Odegard, Nilsen, Salvesen, & Austgulen, 2002). Dort kommt es zu einer Verminderung von etwa 50% des fetalen IGF-1 im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt (Vatten et al., 2002). Insgesamt fehlt es an Studien zu fetalen IGFs in Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes zum Zeitpunkt Mitte der Schwangerschaft. Zu einem anderen Zeitpunkt als in der vorliegenden Arbeit, zum Zeitpunkt der Geburt, zeigen sich erhöhte Level an fetalem IGF-1 und IGF-2 bei Müttern mit Gestationsdiabetes (Lindsay et al., 2007; Luo et al., 2012; Wang et al., 2020). Die Aussagekraft der signifikant negativen Korrelation zwischen fetalem IGF-2 und Gestationsdiabetes der vorliegenden Arbeit ist beschränkt, da nur vier der Mütter an Gestationsdiabetes litten. Um diesen Zusammenhang zu bestätigen, müssten weitere Mütter mit Gestationsdiabetes analysiert werden.

In der vorliegenden Arbeit korrelierte der BMI der Mutter mit reduzierten fetalen IGFs. Auch in multivariaten Analysen blieben diese Assoziationen signifikant bestehen. Aktuelle Umweltbedingungen, wie die körperliche Gesundheit und der Ernährungsgrad der Elterngeneration spielt in der Regulation von fetalen IGFs eine Rolle. Es konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden, dass der Ernährungsgrad der Elterngeneration eine Rolle für die kognitiven Funktionen, die psychische Gesundheit sowie die anthropometrischen Geburtsmaßen der Nachkommen spielt (Behrman et al., 2009; Cirulli, Musillo, & Berry, 2020). Mögliche Mechanismen hinter diesem Zusammenhang involvieren epigenetische Regulierung, das Mikrobiom sowie Inflammation (Cirulli et al., 2020). Mäuse mit sehr energiereicher Ernährung und vermehrter Adipositas in der Frühschwangerschaft haben Feten mit reduziertem fetalem Gewicht und weisen kleinere Plazenten auf im Vergleich zur Kontrollgruppe mit normalkalorischer Ernährung, was auf eine plazentare Dysfunktion hinweist. In der Spätschwangerschaft zeigt sich eine Hochregulation der Expression von plazentarem *Igf-2* mit erhöhter plazentarer Transportkapazität von Glucose und Aminosäuren sowie Fettsäuren und einer Normalisierung des Geburtsgewichtes (Sferruzzi-Perri et al., 2013). Im Menschen weisen die Mütter von Feten mit fetaler Wachstumsretardierung auf Grund von plazentarer Dysfunktion einen hohen BMI auf (Holmes et al., 2000). Langford et al. haben außerdem gezeigt, dass im zweiten Trimester der Schwangerschaft eine Plazentadysfunktion mit niedrigerem zirkulierendem fetalen IGF-1 einhergeht (Langford et al., 1994). Frauen mit einem hohen BMI vor Eintritt der Schwangerschaft, haben außerdem ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, welches zu einem Teil auf Plazentadysfunktionen zurückzuführen ist (Nohr et al., 2005). Die Korrelation des BMIs der Mutter mit reduzierten fetalen IGFs in der vorliegenden Arbeit zeigt somit möglicherweise den Effekt von erhöhtem BMI der Mutter auf veränderte Physiologie der Plazenta und verdeutlicht, dass der maternale Ernährungszustand und die fetalen IGFs zusammenhängen.

In den multiplen linearen Regressionsmodellen mit Vorwärtsselektion zum Test der Regressionsmodelle auf Robustheit, assoziierte der BMI der Mutter mit den fetalen IGFs wie in den ursprünglichen Modellen. Dies zeigt, dass die Assoziationen von BMI der Mutter mit den fetalen IGFs robust sind. Außerdem weisen die ähnlichen Werte von R^2 und adjustiertem R^2 , darauf hin, dass die Korrelationen von BMI der Mutter mit den fetalen IGFs akkurat sind (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021).

Das Betreiben von Sport während der Schwangerschaft korrelierte in dieser Arbeit mit erhöhtem fetalem IGF-1. Damit in Einklang haben mehrere Studien bereits gezeigt, dass Sport Einfluss nimmt auf die Verteilung der IGFs im Körper. Dabei bewirkt körperliche Aktivität im Tiermodell eine erhöhte Aufnahme von zirkulierendem IGF-1 über die Blut-Hirn-Schranke in die Gehirnzellen sowie eine erhöhte neuronale Aktivität (Carro, Nunez, Busiguina, & Torres-Aleman, 2000). Außerdem wurde gezeigt, dass anti-depressive Effekte von Sport in Mäusen durch IGF-1 mediiert werden (Duman et al., 2009). Im Menschen führt Antidepressivagabe bei depressiven Erwachsenen zu erhöhtem IGF-1 im Liquor (Schilling et al., 2011). Analog zu den Befunden der vorliegenden Arbeit, haben Mütter, die Sport vor der Schwangerschaft betrieben haben und diesen in der Schwangerschaft fortsetzten, Feten mit einem erhöhtem Geburtsgewicht sowie erhöhten peripheren IGF-1 Konzentrationen im Plasma (Mangwiro et al., 2018). Jedoch zeigte eine andere Studie, dass Neugeborene, deren Mütter sich moderater körperlicher Fahrradaktivität zu einem späteren Zeitpunkt als in der vorliegenden Arbeit, ab Mitte der Schwangerschaft, unterzogen, geringere Geburtsgewichte sowie erniedrigte IGFs im Nabelschnurblut im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen (Hopkins, Baldi, Cutfield, McCowan, & Hofman, 2010). Dies liegt möglicherweise am unterschiedlichen Messzeitpunkt der IGFs. Die Korrelation von mütterlichem Betreiben von Sport und fetalem IGF-1 in der vorliegenden Arbeit blieb jedoch im multivariaten Modell nicht bestehen. Somit ist der Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität der Mutter und den fetalen IGFs noch nicht abschließend geklärt. Weitere Arbeiten zur körperlichen Aktivität unterschiedlicher Intensitäten und Zeitpunkte in Bezug zur Schwangerschaft werden benötigt, um den Effekt auf fetale IGFs zu verstehen.

Zigarettenkonsum in der Frühschwangerschaft sowie Alkoholkonsum in der Frühschwangerschaft der Eltern korrelierten in der vorliegenden Arbeit nicht mit fetalen IGF-1 und IGF-2. Stärkerer Konsum der Eltern könnte jedoch Effekte auf die fetalen IGFs haben (Bouwland-Both et al., 2015; Fleisch et al., 2017).

Die vorliegende Arbeit konnte keinen direkten Bezug von Glukokortikoiden auf fetale IGFs nachweisen, jedoch wurde ein Zusammenhang mit Trend von der Summe von Cortisol und Cortison (E+F) mit fetalem IGF-1 gezeigt. Maternales Cortisol gelangt teilweise durch die Plazenta in das Fruchtwasser und wird zum anderen Teil inaktiviert zu Cortison im Fruchtwasser (Beitins et al., 1973; B. E. Murphy, Clark, Donald, Pinsky, & Vedady, 1974). Daher kann das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-System der Mutter durch die Summe von Cortisol (F) und Cortison (E) erfasst werden. Das maternale HPA-System sowie Cortisol und fetoplazentares 11 β -HSD2, welches den Übertritt von hohen maternalen Cortisolspiegeln in fetale Zirkulation minimiert, sind entscheidend für fetale Entwicklung (Braun et al., 2013; Cottrell et al., 2014; Morsi et al., 2018). Daher wurden Glukokortikoidvariablen in der vorliegenden Arbeit analysiert. Die Korrelation mit Trend von der Summe von Cortisol und Cortison (E+F) mit fetalem IGF-1 zeigt, dass das maternale HPA-System mit fetaler Entwicklung

korreliert sein kann. Jedoch stellt die Messung im Fruchtwasser eine indirekte Messung des maternalen HPA-Systems dar und direkte Messungen von Cortisol im Haar der Mutter, als langfristige Messung von Cortisol über Zeit, hätten möglicherweise andere Ergebnisse geliefert. Insgesamt sind bisherige Studien zum Einfluss von Glukokortikoiden auf die IGF-1 und IGF-2 widersprüchlich. Auch die vorliegende Arbeit konnte keine signifikante Korrelation zwischen Glukokortikoiden und fetalen IGFs nachweisen.

4.3.3 Insulin-like Growth Factors und anthropometrische Geburtsmaße

In dieser Arbeit gab es keine Korrelation der fetalen IGFs mit den anthropometrischen Geburtsmaßen der Neugeborenen ohne Berücksichtigung weiterer Kofaktoren (Lamadé, Hendlmeier, Wudy, Blum, et al., 2021). Jedoch sind die IGFs wichtige Wachstumsfaktoren für neonatales und fetales Wachstum (Rosenfeld, 2003). Die fehlende Korrelationen in der vorliegenden Arbeit könnten darauf zurückzuführen sein, dass die IGFs zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft gemessen wurden. Effekte auf die anthropometrischen Geburtsmaße könnten zu einem späteren Zeitpunkt möglicherweise besser nachgewiesen werden, da der größte Teil des fetalen Wachstums im dritten Trimester der Schwangerschaft stattfindet (Gluckman & Pinal, 2003).

In Analysen der vorliegenden Arbeit, in denen für den BMI der Mutter kontrolliert wurde, korrelierte das Gewicht der Neugeborenen bei Geburt mit einem Trend mit fetalem IGF-1. Analog dazu, zeigen Nachkommen von Müttern mit Ernährungssupplementation ein erhöhtes Geburtsgewicht und eine erhöhte Geburtslänge im Menschen (Behrman et al., 2009). Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, in Analysen zu anthropometrischen Geburtsmaßen der Nachkommen, den Ernährungszustand der Mutter als Co-Variable zu beachten. Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen somit, dass das gesunde Wachstum eines Fetus in ein multifaktorielles Geschehen eingebettet ist und dass der BMI der Mutter in Betrachtungen von fetalem Wachstum ein potentieller Mediator ist und daher als Co-Variable beachtet werden sollte.

4.4 Limitationen

Der Schweregrad der Traumatisierung in der vorliegenden Arbeit war moderat ausgeprägt. Bei Gruppen mit sehr niedriger oder hoher Traumatisierung könnten schwächere oder stärkere Effekte zu beobachten sein. Die Traumatisierung wurde mittels Selbsteinschätzung via Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) analysiert. Auch wenn dieser Fragebogen valide und akkurat Kindheitstrauma erfasst, könnte dies zu Verzerrungen der gemessenen Traumatisierung geführt haben. Da die verschiedenen Traumasubskalen stark miteinander korrelieren, ist der Effekt von sexuellem Missbrauch auf die fetalen IGF-1 und IGF-2 vermutlich nicht als spezifischer Effekt von sexuellem Missbrauch allein zu interpretieren.

Diverse Austauschmechanismen in der Mitte der Schwangerschaft zwischen dem Fruchtwasser und fetalem Plasma führen zu einer ähnlichen Zusammensetzung von Molekülen in diesen beiden Kompartimenten. Diese Zirkulation wird dadurch erreicht, dass die Feten das Fruchtwasser verschlucken und schließlich via Sekretion von fetalem Urin wieder in das Fruchtwasser ausscheiden. Außerdem ist die fetale Haut

im zweiten Schwangerschaftstrimester noch nicht vollständig keratinisiert, sodass die fetale Haut für eine Diffusion von Molekülen durchlässig ist (Cho et al., 2007; Underwood et al., 2005). Mütterliches, fetales und plazentares IGF werden generell separat voneinander betrachtet (Hiden, Glitzner, Hartmann, & Desoye, 2009; Merimee, Grant, & Tyson, 1984; Sferruzzi-Perri, Sandovici, Constancia, & Fowden, 2017), allerdings gibt es bislang nicht ausreichend Daten, inwieweit ein Austausch von IGFs zwischen diesen Kompartimenten existiert. Die Vorselektion der Probandinnen beruhte auf Frauen, die aus medizinischer Indikation oder auf eigenen Wunsch eine Amniozentese im zweiten Trimester erhielten. Durch diese Vorselektion lag das durchschnittliche Alter der Probandinnen bei 36,3 Jahren. Beides könnte zu Einschränkungen der Generalisierbarkeit von gefundenen Ergebnissen führen.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass mütterliche Traumatisierung in der Kindheit sich auf die fetalen Wachstumsfaktoren IGF-1 und IGF-2 der nächsten Generation ausübt, gemessen im Fruchtwasser im zweiten Trimester. Unter Kontrolle auf den BMI der Mutter assoziierte fetaler IGF-1 mit einem Trend mit dem fetalem Gewicht der Neugeborenen bei Geburt. Damit verdeutlicht diese Arbeit einen Mechanismus, mit dem sich mütterliche Traumatisierung, die lange vor Konzeption der Folgegeneration stattfand, auf die nachfolgende Generation ausüben kann. Die IGFs sind neben der Entwicklung und des Wachstums auch an allgemeinen Gehirnfunktionen beteiligt. Somit könnten veränderte fetale IGFs langfristige Folgen für die weitere Entwicklung der Nachkommen haben. Weitere Arbeiten sollten den Effekt von mütterlicher Traumatisierung auf die Nachkommen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wie bei Geburt und in der späteren Kindheit, untersuchen, um langfristige Folgen für die Nachkommen besser zu verstehen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Effekte von Trauma beeinflussen nicht nur die Betroffenen selbst, sondern können sich auch auf die Nachkommen auswirken. Effekte auf die Nachkommen involvieren depressionsähnliche Verhaltensweisen, eine reduzierte Neurogenese im Hippocampus, ein reduziertes Volumen an kortikaler grauer Substanz, Verzögerungen der geistigen und motorischen Entwicklung von drei und acht Monate alten Nachkommen, eine veränderte Stressempfindlichkeit, eine veränderte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, sowie verminderte anthropometrische Geburtsmaße und veränderten neurotrophen fetalen Wachstumsfaktor, Brain-Derived Neurotrophic Factor. Insulin-like Growth Factors 1 und - 2 sind wichtige Wachstumsfaktoren im Menschen. Umweltfaktoren wie psychosozialer Stress, Gesundheitsdaten sowie Glukokortikoide können Level von Insulin-like Growth Factors beeinflussen. Bisher war nicht bekannt, ob mütterliches Kindheitstrauma fetale Insulin-like Growth Factors beeinflusst.

Vor diesem Hintergrund untersuchte die vorliegende Arbeit, inwieweit maternales Kindheitstrauma sowie aktuelle Umweltfaktoren mit den fetalen Insulin-like Growth Factors 1 und - 2 im zweiten Trimester der Schwangerschaft korrelieren. Im zweiten Schritt wurde untersucht welche dieser Variablen in multivariaten Analysen signifikant mit fetalen Insulin-like Growth Factors 1 und - 2 assoziieren. Außerdem analysierte die vorliegende Arbeit die Korrelation von fetalem Insulin-like Growth Factor 1 und - 2 mit den anthropometrischen Geburtsmaßen.

Die prospektiv erhobenen Daten von 79 schwangeren Frauen, die im zweiten Trimester ($15,9 \pm 0,9$ Wochen) eine Amniozentese bekamen und Daten von deren Neugeborenen wurden analysiert. Der Childhood Trauma Questionnaire erfasste mütterliches Kindheitstrauma in fünf Subskalen (körperliche Vernachlässigung, emotionale Vernachlässigung, emotionaler Missbrauch, körperlicher Missbrauch und sexueller Missbrauch). Aktuelle Umweltfaktoren wurden mittels psychosozialen Fragebögen, Gesundheitsdaten der Eltern und endokrinologischen Messungen im Fruchtwasser erfasst.

Maternales Kindheitstrauma, definiert als eine mindestens geringgradige Traumatisierung in einer der Subskalen, korrelierte signifikant mit geringerem fetalem Insulin-like Growth Factor 1 ($M_{In}=3,48$ vs. $2,98$; $p=0,012$) und - 2 ($Mdn_{In}=4,99$ vs. $4,70$; $p=0,002$). Der Schweregrad der Traumabelastung, bestimmt mittels Trauma Gesamtscore, korrelierte negativ mit fetalem Insulin-like Growth Factor 2 ($r=-0,235$; $p=0,037$). Sexueller Missbrauch korrelierte negativ mit fetalem Insulin-like Growth Factor 1 ($r=-0,315$; $p=0,006$) und - 2 ($r=-0,388$; $p=0,001$), körperliche Vernachlässigung mit einem Trend negativ mit fetalem Insulin-like Growth Factor 2 ($r=-0,193$; $p=0,094$). Body-Mass-Index der Mutter korrelierte negativ mit fetalem Insulin-like Growth Factor 1 ($r=-0,256$; $p=0,023$) und - 2 ($r=-0,286$; $p=0,011$). In multivariaten Analysen blieben maternales Kindheitstrauma und der Body-Mass-Index der Mutter negativ mit fetalem Insulin-like Growth Factor 1 ($p=0,001$; $R^2=0,212$) und - 2 ($p=0,001$; $R^2=0,207$) assoziiert. Außerdem blieb maternaler sexueller Missbrauch in multivariaten Analysen negativ mit fetalem Insulin-like Growth Factor 2 assoziiert ($p=0,007$; $R^2=0,154$). Unter Berücksichtigung des Body-Mass-Indexes der Mutter assoziierte das Gewicht der Neugeborenen bei Geburt mit einem Trend mit fetalem Insulin-like Growth Factor 2.

Die vorliegende Arbeit zeigte eine Korrelation zwischen maternalem Kindheitstrauma und dem Body-Mass-Index der Mutter mit reduziertem fetalem Insulin-like Growth Factor 1 und - 2. Damit verdeutlicht diese Arbeit, dass maternale Traumatisierung Effekte auf die Folgegeneration haben kann.

Da die Insulin-like Growth Factors nicht nur das Wachstum sondern auch allgemeine Gehirnfunktionen beeinflussen, könnten Nachkommen mit veränderten fetalen Insulin-like Growth Factors auch langfristige Folgen in ihrer Entwicklung aufweisen. Weitere Studien sollten den Effekt von maternalem Trauma auf die Nachkommen zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersuchen, um die Folgen für nachfolgende Generationen besser zu verstehen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adkins, R. M., Somes, G., Morrison, J. C., Hill, J. B., Watson, E. M., Magann, E. F., & Krushkal, J. (2010). Association of birth weight with polymorphisms in the IGF2, H19, and IGF2R genes. *Pediatr Res*, 68(5), 429-434. doi:10.1203/PDR.0b013e3181f1ca99
- Agrogiannis, G. D., Sifakis, S., Patsouris, E. S., & Konstantinidou, A. E. (2014). Insulin-like growth factors in embryonic and fetal growth and skeletal development (Review). *Mol Med Rep*, 10(2), 579-584. doi:10.3892/mmr.2014.2258
- Aizer, A., Stroud, L., & Buka, S. (2016). Maternal Stress and Child Outcomes: Evidence from Siblings. *J Hum Resour*, 51(3), 523-555. doi:10.3386/w18422
- Alderdice, F., & Lynn, F. (2011). Factor structure of the Prenatal Distress Questionnaire. *Midwifery*, 27(4), 553-559. doi:10.1016/j.midw.2010.05.003
- Allan, G. J., Flint, D. J., & Patel, K. (2001). Insulin-like growth factor axis during embryonic development. *Reproduction*, 122(1), 31-39. doi:10.1530/rep.0.1220031
- Baldini, S., Restani, L., Baroncelli, L., Coltelli, M., Franco, R., Cenni, M. C., . . . Berardi, N. (2013). Enriched early life experiences reduce adult anxiety-like behavior in rats: a role for insulin-like growth factor 1. *J Neurosci*, 33(28), 11715-11723. doi:10.1523/JNEUROSCI.3541-12.2013
- Bartke, A., Cecim, M., Tang, K., Steger, R. W., Chandrashekar, V., & Turyn, D. (1994). Neuroendocrine and reproductive consequences of overexpression of growth hormone in transgenic mice. *Proc Soc Exp Biol Med*, 206(4), 345-359. doi:10.3181/00379727-206-43771
- Basta-Kaim, A., Szczesny, E., Glombik, K., Stachowicz, K., Slusarczyk, J., Nalepa, I., . . . Lason, W. (2014). Prenatal stress affects insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and IGF-1 receptor phosphorylation in the brain of adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(9), 1546-1556. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.07.002
- Bayer, S. A., Altman, J., Russo, R. J., & Zhang, X. (1993). Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*, 14(1), 83-144.
- Behrman, J. R., Calderon, M. C., Preston, S. H., Hodinott, J., Martorell, R., & Stein, A. D. (2009). Nutritional supplementation in girls influences the growth of their children: prospective study in Guatemala. *Am J Clin Nutr*, 90(5), 1372-1379. doi:10.3945/ajcn.2009.27524
- Beitins, I. Z., Bayard, F., Ances, I. G., Kowarski, A., & Migeon, C. J. (1973). The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term. *Pediatr Res*, 7(5), 509-519. doi:10.1203/00006450-197305000-00004
- Bergman, K., Sarkar, P., O'Connor, T. G., Modi, N., & Glover, V. (2007). Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(11), 1454-1463. doi:10.1097/chi.0b013e31814a62f6
- Bernstein, D. P., & Fink, L. (1998). *Childhood trauma questionnaire : a retrospective self-report : manual*. Orlando: Psychological Corporation.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., . . . Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*, 27(2), 169-190. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092>

- Bierer, L. M., Bader, H. N., Daskalakis, N. P., Lehrner, A. L., Makotkine, I., Seckl, J. R., & Yehuda, R. (2014). Elevation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in Holocaust survivor offspring: evidence for an intergenerational effect of maternal trauma exposure. *Psychoneuroendocrinology*, *48*, 1-10. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.06.001
- Blackmore, E. R., Putnam, F. W., Pressman, E. K., Rubinow, D. R., Putnam, K. T., Matthieu, M. M., . . . O'Connor, T. G. (2016). The Effects of Trauma History and Prenatal Affective Symptoms on Obstetric Outcomes. *J Trauma Stress*, *29*(3), 245-252. doi:10.1002/jts.22095
- Blum, W. F., & Breier, B. H. (1994). Radioimmunoassays for IGFs and IGFbps. *Growth Regul*, *4* Suppl *1*, 11-19. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515738>
- Blum, W. F., Ranke, M. B., & Bierich, J. R. (1988). A specific radioimmunoassay for insulin-like growth factor II: the interference of IGF binding proteins can be blocked by excess IGF-I. *Acta Endocrinol (Copenh)*, *118*(3), 374-380. doi:10.1530/acta.0.1180374
- Bogic, M., Njoku, A., & Priebe, S. (2015). Long-term mental health of war-refugees: a systematic literature review. *BMC Int Health Hum Rights*, *15*, 29. doi:10.1186/s12914-015-0064-9
- Bouwland-Both, M. I., van Mil, N. H., Stolk, L., Eilers, P. H., Verbiest, M. M., Heijmans, B. T., . . . Steegers-Theunissen, R. P. (2013). DNA methylation of IGF2DMR and H19 is associated with fetal and infant growth: the generation R study. *PLoS One*, *8*(12), e81731. doi:10.1371/journal.pone.0081731
- Bouwland-Both, M. I., van Mil, N. H., Tolhoek, C. P., Stolk, L., Eilers, P. H., Verbiest, M. M., . . . Steegers-Theunissen, R. P. (2015). Prenatal parental tobacco smoking, gene specific DNA methylation, and newborns size: the Generation R study. *Clin Epigenetics*, *7*, 83. doi:10.1186/s13148-015-0115-z
- Bowers, K., Ding, L., Yolton, K., Ji, H., Nidey, N., Meyer, J., . . . Folger, A. (2021). Pregnancy and Infant Development (PRIDE)-a preliminary observational study of maternal adversity and infant development. *BMC Pediatr*, *21*(1), 452. doi:10.1186/s12887-021-02801-1
- Brady, G., Crean, S. J., Lorenzon, A., & Kapas, S. (2008). IGF-I protects human oral buccal mucosal epithelial cells from sodium nitroprusside-induced apoptosis via PI3-kinase. *Growth Horm IGF Res*, *18*(4), 298-306. doi:10.1016/j.gHIR.2007.11.006
- Braun, T., Challis, J. R., Newnham, J. P., & Sloboda, D. M. (2013). Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. *Endocr Rev*, *34*(6), 885-916. doi:10.1210/er.2013-1012
- Breier, B. H., Gallaher, B. W., & Gluckman, P. D. (1991). Radioimmunoassay for insulin-like growth factor-I: solutions to some potential problems and pitfalls. *J Endocrinol*, *128*(3), 347-357. doi:10.1677/joe.0.1280347
- Brown, A. S., van Os, J., Driessens, C., Hoek, H. W., & Susser, E. S. (2000). Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry*, *157*(2), 190-195. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.190
- Buffa, G., Dahan, S., Sinclair, I., St-Pierre, M., Roofigari, N., Mutran, D., . . . Dancause, K. N. (2018). Prenatal stress and child development: A scoping review of research in low- and middle-income countries. *PLoS One*, *13*(12), e0207235. doi:10.1371/journal.pone.0207235

- Butler, A. A., & LeRoith, D. (2001). Minireview: tissue-specific versus generalized gene targeting of the *igf1* and *igf1r* genes and their roles in insulin-like growth factor physiology. *Endocrinology*, *142*(5), 1685-1688. doi:10.1210/endo.142.5.8148
- Carro, E., Nunez, A., Busiguina, S., & Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci*, *20*(8), 2926-2933. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751445>
- Carro, E., & Torres-Aleman, I. (2006). Serum insulin-like growth factor I in brain function. *Keio J Med*, *55*(2), 59-63. doi:10.2302/kjm.55.59
- Carro, E., Trejo, J. L., Busiguina, S., & Torres-Aleman, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*, *21*(15), 5678-5684. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-15-05678.2001
- Carter, R. C., Chen, J., Li, Q., Deyssenroth, M., Dodge, N. C., Wainwright, H. C., . . . Jacobson, S. W. (2018). Alcohol-Related Alterations in Placental Imprinted Gene Expression in Humans Mediate Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Postnatal Growth. *Alcohol Clin Exp Res*. doi:10.1111/acer.13808
- Chen, Y. P., Xiao, X. M., Li, J., Reichetzed, C., Wang, Z. N., & Hocher, B. (2012). Paternal body mass index (BMI) is associated with offspring intrauterine growth in a gender dependent manner. *PLoS One*, *7*(5), e36329. doi:10.1371/journal.pone.0036329
- Cho, C. K., Shan, S. J., Winsor, E. J., & Diamandis, E. P. (2007). Proteomics analysis of human amniotic fluid. *Mol Cell Proteomics*, *6*(8), 1406-1415. doi:10.1074/mcp.M700090-MCP200
- Cirulli, F., Musillo, C., & Berry, A. (2020). Maternal Obesity as a Risk Factor for Brain Development and Mental Health in the Offspring. *Neuroscience*, *447*, 122-135. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.01.023
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, *24*(4), 385-396. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668417>
- Conti, E., Zezza, L., Ralli, E., Caserta, D., Musumeci, M. B., Moscarini, M., . . . Volpe, M. (2013). Growth factors in preeclampsia: a vascular disease model. A failed vasodilation and angiogenic challenge from pregnancy onwards? *Cytokine Growth Factor Rev*, *24*(5), 411-425. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.008
- Costa, D. L., Yetter, N., & DeSomer, H. (2018). Intergenerational transmission of paternal trauma among US Civil War ex-POWs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *115*(44), 11215-11220. doi:10.1073/pnas.1803630115
- Cottrell, E. C., Seckl, J. R., Holmes, M. C., & Wyrwoll, C. S. (2014). Foetal and placental 11beta-HSD2: a hub for developmental programming. *Acta Physiol (Oxf)*, *210*(2), 288-295. doi:10.1111/apha.12187
- Cox, J. L., Holden, J. M., & Sagovsky, R. (1987). Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*, *150*, 782-786. doi:10.1192/bjp.150.6.782
- Danese, A., & Lewis, S. J. (2017). Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 99-114. doi:10.1038/npp.2016.198
- Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav*, *106*(1), 29-39. doi:10.1016/j.physbeh.2011.08.019
- Daud, A., Skoglund, E., & Rydelius, P.-A. (2005). Children in families of torture victims: transgenerational transmission of parents' traumatic experiences to their

- children. *International Journal of Social Welfare*, 14(1), 23-32. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1468-2397.2005.00336.x>
- Davis, E. P., Glynn, L. M., Schetter, C. D., Hobel, C., Chicz-Demet, A., & Sandman, C. A. (2007). Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(6), 737-746. doi:10.1097/chi.0b013e318047b775
- DeChiara, T. M., Efstratiadis, A., & Robertson, E. J. (1990). A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature*, 345(6270), 78-80. doi:10.1038/345078a0
- Dell, G., Ward, A., Shokrai, A., Madej, A., & Engström, W. (1999). Regulation of the IGF System by Glucocorticoids. *Zoological Science*, 16(3), 377-385. doi:10.2108/zsj.16.377
- Deuschle, M., Blum, W. F., Strasburger, C. J., Schweiger, U., Weber, B., Korner, A., . . . Heuser, I. (1997). Insulin-like growth factor-I (IGF-I) plasma concentrations are increased in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 22(7), 493-503. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9373883>
- Deuschle, M., Hendlmeier, F., Witt, S., Rietschel, M., Gilles, M., Sanchez-Guijo, A., . . . Hellweg, R. (2018). Cortisol, cortisone, and BDNF in amniotic fluid in the second trimester of pregnancy: Effect of early life and current maternal stress and socioeconomic status. *Dev Psychopathol*, 30(3), 971-980. doi:10.1017/S0954579418000147
- Dole, N., Savitz, D. A., Hertz-Picciotto, I., Siega-Riz, A. M., McMahon, M. J., & Buekens, P. (2003). Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*, 157(1), 14-24. doi:10.1093/aje/kwf176
- Dootz, F., von Stackelberg, O. M., Abaya, J., Jacobi, C., Mohs, C., Craemer, E. M., . . . Lamadé, E. K. (2021). Better be prepared: the spectrum of neuropsychiatric impairment among Libyan war victims transferred to Germany for trauma rehabilitation. *Neurol Res Pract*, 3(1), 36. doi:10.1186/s42466-021-00134-z
- Duman, C. H., Schlesinger, L., Terwilliger, R., Russell, D. S., Newton, S. S., & Duman, R. S. (2009). Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise. *Behav Brain Res*, 198(2), 366-371. doi:10.1016/j.bbr.2008.11.016
- Dunkel Schetter, C., & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*, 25(2), 141-148. doi:10.1097/YCO.0b013e3283503680
- Fleisch, A. F., Rifas-Shiman, S. L., Rokoff, L. B., Hivert, M. F., Mantzoros, C. S., & Oken, E. (2017). Associations of maternal prenatal smoking with umbilical cord blood hormones: the Project Viva cohort. *Metabolism*, 72, 18-26. doi:10.1016/j.metabol.2017.04.001
- Flinn, M. V., Nepomnaschy, P. A., Muehlenbein, M. P., & Ponzi, D. (2011). Evolutionary functions of early social modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis development in humans. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(7), 1611-1629. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.01.005
- Flom, J. D., Chiu, Y. M., Hsu, H. L., Devick, K. L., Brunst, K. J., Campbell, R., . . . Wright, R. J. (2018). Maternal Lifetime Trauma and Birthweight: Effect Modification by In Utero Cortisol and Child Sex. *J Pediatr*, 203, 301-308. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.069
- Flory, J. D., Bierer, L. M., & Yehuda, R. (2011). Maternal exposure to the holocaust and health complaints in offspring. *Dis Markers*, 30(2-3), 133-139. doi:10.3233/DMA-2011-0748

- Folger, A. T., Putnam, K. T., Putnam, F. W., Peugh, J. L., Eismann, E. A., Sa, T., . . . Ammerman, R. T. (2017). Maternal Interpersonal Trauma and Child Social-Emotional Development: An Intergenerational Effect. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *31*(2), 99-107. doi:10.1111/ppe.12341
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Graff, J., Linder, N., Michalon, A., . . . Mansuy, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry*, *68*(5), 408-415. doi:10.1016/j.biopsych.2010.05.036
- Fumagalli, F., Molteni, R., Racagni, G., & Riva, M. A. (2007). Stress during development: Impact on neuroplasticity and relevance to psychopathology. *Prog Neurobiol*, *81*(4), 197-217. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.01.002
- Ghanipoor-Samami, M., Javadmanesh, A., Burns, B. M., Thomsen, D. A., Natrass, G. S., Estrella, C. A. S., . . . Hiendleder, S. (2018). Atlas of tissue- and developmental stage specific gene expression for the bovine insulin-like growth factor (IGF) system. *PLoS One*, *13*(7), e0200466. doi:10.1371/journal.pone.0200466
- Ghosh, S., Banerjee, K. K., Vaidya, V. A., & Kolthur-Seetharam, U. (2016). Early Stress History Alters Serum Insulin-Like Growth Factor-1 and Impairs Muscle Mitochondrial Function in Adult Male Rats. *J Neuroendocrinol*, *28*(9). doi:10.1111/jne.12397
- Gicquel, C., Rossignol, S., Cabrol, S., Houang, M., Steunou, V., Barbu, V., . . . Le Bouc, Y. (2005). Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet*, *37*(9), 1003-1007. doi:10.1038/ng1629
- Gilles, M., Otto, H., Wolf, I. A. C., Scharnholtz, B., Peus, V., Schredl, M., . . . Deuschle, M. (2018). Maternal hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system activity and stress during pregnancy: Effects on gestational age and infant's anthropometric measures at birth. *Psychoneuroendocrinology*, *94*, 152-161. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.04.022
- Glenn, D. M., Beckham, J. C., Feldman, M. E., Kirby, A. C., Hertzberg, M. A., & Moore, S. D. (2002). Violence and hostility among families of Vietnam veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Violence Vict*, *17*(4), 473-489. doi:10.1891/vivi.17.4.473.33685
- Glover, V. (2014). Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *28*(1), 25-35. doi:10.1016/j.bpobgyn.2013.08.017
- Gluckman, P. D., & Pinal, C. S. (2003). Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J Nutr*, *133*(5 Suppl 2), 1741S-1746S. doi:10.1093/jn/133.5.1741S
- Green, B. L., Korol, M., Grace, M. C., Vary, M. G., Leonard, A. C., Gleser, G. C., & Smitson-Cohen, S. (1991). Children and disaster: age, gender, and parental effects on PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *30*(6), 945-951. doi:10.1097/00004583-199111000-00012
- Guan, J., Miller, O. T., Waugh, K. M., McCarthy, D. C., & Gluckman, P. D. (2001). Insulin-like growth factor-1 improves somatosensory function and reduces the extent of cortical infarction and ongoing neuronal loss after hypoxia-ischemia in rats. *Neuroscience*, *105*(2), 299-306. doi:10.1016/s0306-4522(01)00145-2
- Guan, S. Z., Fu, Y. J., Zhao, F., Liu, H. Y., Chen, X. H., Qi, F. Q., . . . Ng, T. B. (2021). The mechanism of enriched environment repairing the learning and memory impairment in offspring of prenatal stress by regulating the expression of activity-regulated cytoskeletal-associated and insulin-like growth factor-2 in

- hippocampus. *Environ Health Prev Med*, 26(1), 8. doi:10.1186/s12199-020-00929-7
- Hailes, H. P., Yu, R., Danese, A., & Fazel, S. (2019). Long-term outcomes of childhood sexual abuse: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*, 6(10), 830-839. doi:10.1016/S2215-0366(19)30286-X
- Han, V. K., Lund, P. K., Lee, D. C., & D'Ercole, A. J. (1988). Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: identification, characterization, and tissue distribution. *J Clin Endocrinol Metab*, 66(2), 422-429. doi:10.1210/jcem-66-2-422
- Hatfield, D. L., Kraemer, W. J., Volek, J. S., Nindl, B. C., Caldwell, L. K., Vingren, J. L., . . . Hymer, W. C. (2021). Hormonal stress responses of growth hormone and insulin-like growth factor-I in highly resistance trained women and men. *Growth Horm IGF Res*, 59, 101407. doi:10.1016/j.ghir.2021.101407
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., . . . Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(44), 17046-17049. doi:10.1073/pnas.0806560105
- Hidden, U., Glitzner, E., Hartmann, M., & Desoye, G. (2009). Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat*, 215(1), 60-68. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.01035.x
- Holmes, R. P., Holly, J. M., & Soothill, P. W. (2000). Maternal insulin-like growth factor binding protein-1, body mass index, and fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 82(2), F113-117. doi:10.1136/fn.82.2.f113
- Hopkins, S. A., Baldi, J. C., Cutfield, W. S., McCowan, L., & Hofman, P. L. (2010). Exercise training in pregnancy reduces offspring size without changes in maternal insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(5), 2080-2088. doi:10.1210/jc.2009-2255
- Huizink, A. C., Robles de Medina, P. G., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(6), 810-818. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959490>
- Hwa, V., Fang, P., Derr, M. A., Fiegerlova, E., & Rosenfeld, R. G. (2013). IGF-I in human growth: lessons from defects in the GH-IGF-I axis. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 71, 43-55. doi:10.1159/000342548
- Jawaid, A., Jehle, K. L., & Mansuy, I. M. (2021). Impact of Parental Exposure on Offspring Health in Humans. *Trends Genet*, 37(4), 373-388. doi:10.1016/j.tig.2020.10.006
- Kahler, C., Gembruch, U., Heling, K. S., Henrich, W., Schramm, T., & Degum. (2013). [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med*, 34(5), 435-440. doi:10.1055/s-0033-1335685
- Kendall-Tackett, K. A., & Marshall, R. (1999). Victimization and diabetes: an exploratory study. *Child Abuse Negl*, 23(6), 593-596. doi:10.1016/s0145-2134(99)00033-2
- Klaric, M., Franciskovic, T., Klaric, B., Kvesic, A., Kastelan, A., Graovac, M., & Lisica, I. D. (2008). Psychological problems in children of war veterans with posttraumatic stress disorder in Bosnia and Herzegovina: cross-sectional study. *Croat Med J*, 49(4), 491-498. doi:10.3325/cmj.2008.4.491
- Klengel, T., Dias, B. G., & Ressler, K. J. (2016). Models of Intergenerational and Transgenerational Transmission of Risk for Psychopathology in Mice. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 219-231. doi:10.1038/npp.2015.249

- Klinitzke, G., Romppel, M., Häuser, W., Brähler, E., & Glaesmer, H. (2012). [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 62(2), 47-51. doi:10.1055/s-0031-1295495
- Koen, N., Brittain, K., Donald, K. A., Barnett, W., Koopowitz, S., Mare, K., . . . Stein, D. J. (2016). Psychological trauma and posttraumatic stress disorder: risk factors and associations with birth outcomes in the Drakenstein Child Health Study. *Eur J Psychotraumatol*, 7, 28720. doi:10.3402/ejpt.v7.28720
- Koen, N., Wyatt, G. E., Williams, J. K., Zhang, M., Myer, L., Zar, H. J., & Stein, D. J. (2014). Intimate partner violence: associations with low infant birthweight in a South African birth cohort. *Metab Brain Dis*, 29(2), 281-299. doi:10.1007/s11011-014-9525-4
- Lamadé, E. K., Hendlmeier, F., Wudy, S. A., Blum, W. F., Witt, S. H., Rietschel, M., . . . Deuschle, M. (2021). Childhood trauma and insulin-like growth factors in amniotic fluid: An exploratory analysis of 79 women. *Psychoneuroendocrinology*, 127, 105180. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105180
- Lamadé, E. K., Hendlmeier, F., Wudy, S. A., Witt, S. H., Rietschel, M., Coenen, M., . . . Deuschle, M. (2021). Rhythm of Fetoplacental 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 - Fetal Protection From Morning Maternal Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(6), 1630-1636. doi:10.1210/clinem/dgab113
- Langford, K., Blum, W., Nicolaidis, K., Jones, J., McGregor, A., & Miell, J. (1994). The pathophysiology of the insulin-like growth factor axis in fetal growth failure: a basis for programming by undernutrition? *Eur J Clin Invest*, 24(12), 851-856. doi:10.1111/j.1365-2362.1994.tb02030.x
- Levis, B., Negeri, Z., Sun, Y., Benedetti, A., Thombs, B. D., & Group, D. E. S. D. E. (2020). Accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for screening to detect major depression among pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 371, m4022. doi:10.1136/bmj.m4022
- Li, H., Zhang, L., Fang, Z., Lin, L., Wu, C., & Huang, Q. (2010). Behavioral and neurobiological studies on the male progeny of maternal rats exposed to chronic unpredictable stress before pregnancy. *Neurosci Lett*, 469(2), 278-282. doi:10.1016/j.neulet.2009.12.017
- Lindsay, R. S., Westgate, J. A., Beattie, J., Pattison, N. S., Gamble, G., Mildenhall, L. F., . . . Johnstone, F. D. (2007). Inverse changes in fetal insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66(3), 322-328. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02719.x
- Liu, J. P., Baker, J., Perkins, A. S., Robertson, E. J., & Efstratiadis, A. (1993). Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*, 75(1), 59-72. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402901>
- Liu, Y., Murphy, S. K., Murtha, A. P., Fuemmeler, B. F., Schildkraut, J., Huang, Z., . . . Hoyo, C. (2012). Depression in pregnancy, infant birth weight and DNA methylation of imprint regulatory elements. *Epigenetics*, 7(7), 735-746. doi:10.4161/epi.20734
- Luo, Z. C., Nuyt, A. M., Delvin, E., Audibert, F., Girard, I., Shatenstein, B., . . . Fraser, W. D. (2012). Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and

- gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(5), 1720-1728. doi:10.1210/jc.2011-3296
- Machon, R. A., Mednick, S. A., & Huttunen, M. O. (1997). Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, 54(4), 322-328. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830160040006
- Maisonpierre, P. C., Belluscio, L., Friedman, B., Alderson, R. F., Wiegand, S. J., Furth, M. E., . . . Yancopoulos, G. D. (1990). NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*, 5(4), 501-509. doi:10.1016/0896-6273(90)90089-x
- Mangwiro, Y. T. M., Cuffe, J. S. M., Briffa, J. F., Mahizir, D., Anevskaja, K., Jefferies, A. J., . . . Wlodek, M. E. (2018). Maternal exercise in rats upregulates the placental insulin-like growth factor system with diet- and sex-specific responses: minimal effects in mothers born growth restricted. *J Physiol*, 596(23), 5947-5964. doi:10.1113/JP275758
- Mansell, T., Novakovic, B., Meyer, B., Rzehak, P., Vuillermin, P., Ponsonby, A. L., . . . team, B. I. S. i. (2016). The effects of maternal anxiety during pregnancy on IGF2/H19 methylation in cord blood. *Transl Psychiatry*, 6, e765. doi:10.1038/tp.2016.32
- Martin-Montanez, E., Millon, C., Boraldi, F., Garcia-Guirado, F., Pedraza, C., Lara, E., . . . Garcia-Fernandez, M. (2017). IGF-II promotes neuroprotection and neuroplasticity recovery in a long-lasting model of oxidative damage induced by glucocorticoids. *Redox Biol*, 13, 69-81. doi:10.1016/j.redox.2017.05.012
- McKay, M. T., Cannon, M., Chambers, D., Conroy, R. M., Coughlan, H., Dodd, P., . . . Clarke, M. C. (2021). Childhood trauma and adult mental disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 143(3), 189-205. doi:10.1111/acps.13268
- Merimee, T. J., Grant, M., & Tyson, J. E. (1984). Insulin-like growth factors in amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab*, 59(4), 752-755. doi:10.1210/jcem-59-4-752
- Mina, T. H., Raikonen, K., Riley, S. C., Norman, J. E., & Reynolds, R. M. (2015). Maternal distress associates with placental genes regulating fetal glucocorticoid exposure and IGF2: Role of obesity and sex. *Psychoneuroendocrinology*, 59, 112-122. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.05.004
- Montoya-Williams, D., Quinlan, J., Clukay, C., Rodney, N. C., Kertes, D. A., & Mulligan, C. J. (2018). Associations between maternal prenatal stress, methylation changes in IGF1 and IGF2, and birth weight. *J Dev Orig Health Dis*, 9(2), 215-222. doi:10.1017/S2040174417000800
- Moog, N. K., Entringer, S., Rasmussen, J. M., Styner, M., Gilmore, J. H., Kathmann, N., . . . Buss, C. (2018). Intergenerational Effect of Maternal Exposure to Childhood Maltreatment on Newborn Brain Anatomy. *Biol Psychiatry*, 83(2), 120-127. doi:10.1016/j.biopsych.2017.07.009
- Morgan, C. P., & Bale, T. L. (2011). Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J Neurosci*, 31(33), 11748-11755. doi:10.1523/JNEUROSCI.1887-11.2011
- Morsi, A., DeFranco, D., & Witchel, S. F. (2018). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Fetus. *Horm Res Paediatr*, 89(5), 380-387. doi:10.1159/000488106
- Mulligan, C. J., D'Errico, N. C., Stees, J., & Hughes, D. A. (2012). Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics*, 7(8), 853-857. doi:10.4161/epi.21180

- Murphy, B. E., Clark, S. J., Donald, I. R., Pinsky, M., & Vedady, D. (1974). Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*, *118*(4), 538-541. doi:10.1016/s0002-9378(16)33697-3
- Murphy, V. E., Smith, R., Giles, W. B., & Clifton, V. L. (2006). Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*, *27*(2), 141-169. doi:10.1210/er.2005-0011
- Nohr, E. A., Bech, B. H., Davies, M. J., Frydenberg, M., Henriksen, T. B., & Olsen, J. (2005). Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol*, *106*(2), 250-259. doi:10.1097/01.AOG.0000172422.81496.57
- Noll, J. G., Schulkin, J., Trickett, P. K., Susman, E. J., Breech, L., & Putnam, F. W. (2007). Differential pathways to preterm delivery for sexually abused and comparison women. *J Pediatr Psychol*, *32*(10), 1238-1248. doi:10.1093/jpepsy/jsm046
- O'Connor, T. G., Caprariello, P., Blackmore, E. R., Gregory, A. M., Glover, V., Fleming, P., & Team, A. S. (2007). Prenatal mood disturbance predicts sleep problems in infancy and toddlerhood. *Early Hum Dev*, *83*(7), 451-458. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.08.006
- O'Kusky, J., & Ye, P. (2012). Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front Neuroendocrinol*, *33*(3), 230-251. doi:10.1016/j.yfrne.2012.06.002
- Olmos-Ortiz, A., Flores-Espinosa, P., Diaz, L., Velazquez, P., Ramirez-Isarraraz, C., & Zaga-Clavellina, V. (2021). Immunoendocrine Dysregulation during Gestational Diabetes Mellitus: The Central Role of the Placenta. *Int J Mol Sci*, *22*(15). doi:10.3390/ijms22158087
- Park, S. E., Lawson, M., Dantzer, R., Kelley, K. W., & McCusker, R. H. (2011). Insulin-like growth factor-I peptides act centrally to decrease depression-like behavior of mice treated intraperitoneally with lipopolysaccharide. *J Neuroinflammation*, *8*, 179. doi:10.1186/1742-2094-8-179
- Pérez Jurado, L. A., & Argente, J. (1994). Molecular basis of familial growth hormone deficiency. *Horm Res*, *42*(4-5), 189-197. doi:10.1159/000184192
- Putnam, F. W. (2006). The Impact of Trauma on Child Development. *Juvenile and Family Court Journal*, *57*(1), 1-11. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1755-6988.2006.tb00110.x>
- Qi, Q. G., Tuo, Y., Liu, L. X., Yu, C. X., & Wu, A. N. (2021). Amniocentesis and Next Generation Sequencing (NGS)-Based Noninvasive Prenatal DNA Testing (NIPT) for Prenatal Diagnosis of Fetal Chromosomal Disorders. *Int J Gen Med*, *14*, 1811-1817. doi:10.2147/IJGM.S297585
- Rayen, I., van den Hove, D. L., Prickaerts, J., Steinbusch, H. W., & Pawluski, J. L. (2011). Fluoxetine during development reverses the effects of prenatal stress on depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis in adolescence. *PLoS One*, *6*(9), e24003. doi:10.1371/journal.pone.0024003
- Rieger, M., Pirke, K. M., Buske-Kirschbaum, A., Wurmser, H., Papousek, M., & Hellhammer, D. H. (2004). Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behavior. *Ann N Y Acad Sci*, *1032*, 228-230. doi:10.1196/annals.1314.026
- Rosenfeld, R. G. (2003). Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med*, *349*(23), 2184-2186. doi:10.1056/NEJMp038156
- Sachs-Ericsson, N., Blazer, D., Plant, E. A., & Arnow, B. (2005). Childhood sexual and physical abuse and the 1-year prevalence of medical problems in the National

- Comorbidity Survey. *Health Psychol*, 24(1), 32-40. doi:10.1037/0278-6133.24.1.32
- Sanchez-Guijo, A., Hartmann, M. F., Shi, L., Remer, T., & Wudy, S. A. (2014). Determination of free cortisol and free cortisone in human urine by on-line turbulent flow chromatography coupled to fused-core chromatography-tandem mass spectrometry (TFC-HPLC-MS/MS). *Anal Bioanal Chem*, 406(3), 793-801. doi:10.1007/s00216-013-7505-x
- Sandovici, I., Georgopoulou, A., Perez-Garcia, V., Hufnagel, A., Lopez-Tello, J., Lam, B. Y. H., . . . Constanica, M. (2021). The imprinted Igf2-Igf2r axis is critical for matching placental microvasculature expansion to fetal growth. *Dev Cell*. doi:10.1016/j.devcel.2021.12.005
- Santi, A., Bot, M., Aleman, A., Penninx, B., & Aleman, I. T. (2018). Circulating insulin-like growth factor I modulates mood and is a biomarker of vulnerability to stress: from mouse to man. *Transl Psychiatry*, 8(1), 142. doi:10.1038/s41398-018-0196-5
- Schilling, C., Blum, W. F., Heuser, I., Paslakis, G., Wudy, S. A., & Deuschle, M. (2011). Treatment with antidepressants increases insulin-like growth factor-I in cerebrospinal fluid. *J Clin Psychopharmacol*, 31(3), 390-392. doi:10.1097/JCP.0b013e3182189d86
- Schneider, M. L., Moore, C. F., Kraemer, G. W., Roberts, A. D., & DeJesus, O. T. (2002). The impact of prenatal stress, fetal alcohol exposure, or both on development: perspectives from a primate model. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 285-298. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750784>
- Schumacher, J., Leppert, K., Gunzelmann, T., Strauss, B., & Brähler, E. (2005). Die Resilienzskala - Ein Fragebogen zur Erfassung der psychischen Widerstandsfähigkeit als Personmerkmal. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 53, 16-39.
- Seng, J. S., Low, L. K., Sperlich, M., Ronis, D. L., & Liberzon, I. (2011). Post-traumatic stress disorder, child abuse history, birthweight and gestational age: a prospective cohort study. *BJOG*, 118(11), 1329-1339. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03071.x
- Sferruzzi-Perri, A. N., Sandovici, I., Constanica, M., & Fowden, A. L. (2017). Placental phenotype and the insulin-like growth factors: resource allocation to fetal growth. *J Physiol*, 595(15), 5057-5093. doi:10.1113/JP273330
- Sferruzzi-Perri, A. N., Vaughan, O. R., Haro, M., Cooper, W. N., Musial, B., Charalambous, M., . . . Fowden, A. L. (2013). An obesogenic diet during mouse pregnancy modifies maternal nutrient partitioning and the fetal growth trajectory. *FASEB J*, 27(10), 3928-3937. doi:10.1096/fj.13-234823
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory* (Vol. IV): Consulting Psychologists Press.
- St-Pierre, J., Hivert, M. F., Perron, P., Poirier, P., Guay, S. P., Brisson, D., & Bouchard, L. (2012). IGF2 DNA methylation is a modulator of newborn's fetal growth and development. *Epigenetics*, 7(10), 1125-1132. doi:10.4161/epi.21855
- Steyn, A., Crowther, N. J., Norris, S. A., Rabionet, R., Estivill, X., & Ramsay, M. (2019). Epigenetic modification of the pentose phosphate pathway and the IGF-axis in

- women with gestational diabetes mellitus. *Epigenomics*, 11(12), 1371-1385. doi:10.2217/epi-2018-0206
- Stirrat, L. I., Sengers, B. G., Norman, J. E., Homer, N. Z. M., Andrew, R., Lewis, R. M., & Reynolds, R. M. (2018). Transfer and Metabolism of Cortisol by the Isolated Perfused Human Placenta. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(2), 640-648. doi:10.1210/jc.2017-02140
- Szczesny, E., Basta-Kaim, A., Slusarczyk, J., Trojan, E., Glombik, K., Regulaska, M., . . . Lason, W. (2014). The impact of prenatal stress on insulin-like growth factor-1 and pro-inflammatory cytokine expression in the brains of adult male rats: the possible role of suppressors of cytokine signaling proteins. *J Neuroimmunol*, 276(1-2), 37-46. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.08.001
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(1-2), 33-44. doi:10.1016/s0149-7634(03)00007-1
- Torres-Aleman, I. (2010). Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I. *Dev Neurobiol*, 70(5), 384-396. doi:10.1002/dneu.20778
- Underwood, M. A., Gilbert, W. M., & Sherman, M. P. (2005). Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol*, 25(5), 341-348. doi:10.1038/sj.jp.7211290
- Vangeel, E. B., Izzi, B., Hompes, T., Vansteelandt, K., Lambrechts, D., Freson, K., & Claes, S. (2015). DNA methylation in imprinted genes IGF2 and GNASXL is associated with prenatal maternal stress. *Genes Brain Behav*, 14(8), 573-582. doi:10.1111/gbb.12249
- Vatten, L. J., Odegard, R. A., Nilsen, S. T., Salvesen, K. A., & Austgulen, R. (2002). Relationship of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins in umbilical cord plasma to preeclampsia and infant birth weight. *Obstet Gynecol*, 99(1), 85-90. doi:10.1016/s0029-7844(01)01651-9
- Wang, W. J., Zhang, L., Zheng, T., Zhang, G. H., Du, K., Yang, M. N., . . . Shanghai Birth, C. (2020). Fetuin-A and fetal growth in gestational diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 8(1). doi:10.1136/bmjdr-2019-000864
- Weinstock, M. (2010). Intrauterine factors as determinants of depressive disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 47(1), 36-45. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686198>
- Weksberg, R., Smith, A. C., Squire, J., & Sadowski, P. (2003). Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet*, 12 Spec No 1, R61-68. doi:10.1093/hmg/ddg067
- Werner, E. A., Myers, M. M., Fifer, W. P., Cheng, B., Fang, Y., Allen, R., & Monk, C. (2007). Prenatal predictors of infant temperament. *Dev Psychobiol*, 49(5), 474-484. doi:10.1002/dev.20232
- Wingenfeld, K., Spitzer, C., Mensebach, C., Grabe, H. J., Hill, A., Gast, U., . . . Driessen, M. (2010). [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ):Preliminary Psychometric Properties.]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 60(8), e13. doi:10.1055/s-0030-1253494
- Wood, T. L., Brown, A. L., Rechler, M. M., & Pintar, J. E. (1990). The expression pattern of an insulin-like growth factor (IGF)-binding protein gene is distinct from IGF-II in the midgestational rat embryo. *Mol Endocrinol*, 4(8), 1257-1263. doi:10.1210/mend-4-8-1257
- Xia, M., Yang, X., Fu, J., Teng, Z., Lv, Y., & Yu, L. (2020). Application of chromosome microarray analysis in prenatal diagnosis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20(1), 696. doi:10.1186/s12884-020-03368-y

- Yali, A. M., & Lobel, M. (1999). Coping and distress in pregnancy: an investigation of medically high risk women. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 20(1), 39-52. doi:10.3109/01674829909075575
- Yang, J. W., Ru, J., Ma, W., Gao, Y., Liang, Z., Liu, J., . . . Li, L. Y. (2015). BDNF promotes the growth of human neurons through crosstalk with the Wnt/beta-catenin signaling pathway via GSK-3beta. *Neuropeptides*, 54, 35-46. doi:10.1016/j.npep.2015.08.005
- Ye, P., & D'Ercole, A. J. (2006). Insulin-like growth factor actions during development of neural stem cells and progenitors in the central nervous system. *J Neurosci Res*, 83(1), 1-6. doi:10.1002/jnr.20688
- Yehuda, R., Bell, A., Bierer, L. M., & Schmeidler, J. (2008). Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *J Psychiatr Res*, 42(13), 1104-1111. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.01.002

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Lamadé, Eva Kathrin

Geburtsdatum: 28.07.1994

Geburtsort: Heidelberg

SCHULISCHER WERDEGANG

2011 – 2013 Sherborne Girls School, Sherborne, England

02/ 2014 International Baccalaureate: 39 von 45 Punkten,
analog zur Allgemeinen Hochschulreife: Note 1,5

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2014 – 2021 Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

11/ 2021 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „sehr gut“

PUBLIKATIONEN

- 1) **Lamade, E. K.**, Hendlmeier, F., Wudy, S. A., Blum, W. F., Witt, S. H., Rietschel, M., Coenen, M., Gilles, M., & Deuschle, M. (2021). Childhood trauma and insulin-like growth factors in amniotic fluid: An exploratory analysis of 79 women. *Psychoneuroendocrinology*, 127, 105180. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105180, **IF 4,9**
- 2) **Lamade, E. K.**, Hendlmeier, F., Wudy, S. A., Witt, S. H., Rietschel, M., Coenen, M., Gilles, M., & Deuschle, M. (2021). Rhythm of Fetoplacental 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 - Fetal Protection From Morning Maternal Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(6), 1630-1636. doi:10.1210/clinem/dgab113, **IF 5,9**
- 3) Dootz, F., von Stackelberg, O. M., Abaya, J., Jacobi, C., Mohs, C., Craemer, E. M., Rangger, C., Meyding-Lamade, U., & **Lamade, E. K.** (2021). Better be prepared: the spectrum of neuropsychiatric impairment among Libyan war victims transferred to Germany for trauma rehabilitation. *Neurol Res Pract*, 3(1), 36. doi:10.1186/s42466-021-00134-z
- 4) **Lamade, E. K.**, Zahn, R., & Kleemann, T. (2021). [Recurrent torsades and asystole without structural heart disease]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 32(3), 383-388. doi:10.1007/s00399-021-00791-2
- 5) Meyding-Lamade, U., Bassa, B., Tibitanzl, P., Davtyan, A., **Lamade, E. K.**, & Craemer, E. M. (2021). [Telerehabilitation: from the virtual world to reality-Medicine in the twenty-first century : Video-assisted treatment in times of COVID-19]. *Nervenarzt*, 92(2), 127-136. doi:10.1007/s00115-020-01058-w
- 6) **Lamadé, E. K.**, Craemer, E. M., & Meyding-Lamade, U. (2020). Erreger-Update Infektionskrankheiten des Zentralen Nervensystems. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 18(3), 6-10.
- 7) Meyding-Lamade, U., Craemer, E. M., **Lamade, E. K.**, Bassa, B., Enk, K., Ilse, H., Jacobi, C., Jost, V., Lorenz, M. W., Mohs, C., Schwark, C., Zimmerlein, B., Gottschalk, T., Hacke, W., & Kress, B. (2017). [Mission (im)possible : Setting up a neurological center 12,000 km away with telemedicine]. *Nervenarzt*, 88(2), 141-147. doi:10.1007/s00115-016-0267-x

8 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt vor allem Herrn Professor Deuschle. Die Möglichkeit bei ihm zu promovieren, seine fortwährende Unterstützung und Rat waren und sind mir ein großer Ansporn.

Besonderen Dank geht an Herrn Dr. Hendlmeier für seine Unterstützung und an Frau Dr. Coenen und unsere externen Kooperationen, Herrn Prof. Dr. S. Wudy und Herrn Prof. Dr. W. Blum und das Labor für translationale Hormonanalyse in der pädiatrischen Endokrinologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, außerdem an die Gynäkologische Praxis Dr. med. Uwe Mackrott, Ludwigshafen; Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Hetzelstift Krankenhauses in Neustadt an der Weinstraße, Dr. med. Matthias Michel; Schwerpunktpraxis Pränataldiagnostik Dres. Paul/Quwat/Gast; Geburtshilfliche Klinik des St. Marienkrankenhauses in Ludwigshafen, Dr. med. Barbara Filsinger; Klinikum Speyer; Klinikum Landau.

Besonderer Dank gilt den Probandinnen, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen.