

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

Psychische Belastung bei Kindern und Müttern während der COVID-19
Pandemie, Zusammenhang mit Pränatalstress, Cortisol und
Psychopathologie als stressbezogene Prädiktoren in einer longitudinalen
Geburtskohorte

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

vorgelegt von
Thao Thanh Nguyen

aus
Halle (Saale)
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. (apl.) Dr. med. Michael Deuschle

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Einführung in die Grundlagen der Stressforschung	2
1.2 Physiologie des Stresses	3
1.3 Stress während der Schwangerschaft und frühkindlichen Entwicklung	5
1.4 COVID-19 Pandemie als Stressor	10
1.5 Hypothesen und Zielsetzung	15
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Testinstrumente	19
2.3 Biologische Proben	21
2.4 Ethikvotum	22
2.5 Statistische Auswertung	22
3 ERGEBNISSE	24
3.1 Deskriptive Ergebnisse	24
3.2 Psychische Belastung im Verlauf der COVID-19 Pandemie	29
3.3 Korrelation zwischen psychischer Belastung der Kinder und Mütter	30
3.4 Assoziation zwischen früherem Stresserleben der Mutter und Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie	32
3.5 Assoziation zwischen früherer Aktivität des HHN-Systems des Kindes und Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie	33
3.6 Assoziation zwischen früherem Stresserleben der Mutter und Änderung der psychischen Belastung der Mutter zur Pandemie	34
3.7 Korrelation zwischen MDD-Diagnose und psychischer Belastung der Mutter	34

4 DISKUSSION	37
4.1 Zusammenfassung zentraler Ergebnisse und Einordnung.....	37
4.2 Limitationen	41
4.3 Stärken dieser Studie	43
4.4 Ausblick	43
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	45
6 LITERATURVERZEICHNIS	47
7 ANHANG	63
8 LEBENSLAUF	64
9 DANKSAGUNG	65

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

11 β -HSD2	11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ANS	autonomes Nervensystem
AUCi	Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve with respect to increase)
CAR	Cortisolaufwachreaktion (engl. cortisol awakening response)
CBG	Corticosteroid-binding-Globulin
CRH	Corticotropin-releasing-Hormon
ELS	frühkindlicher Stress (engl. early life stress)
GR	Glucocorticoidrezeptor
HHN-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
MDD	Major Depression, auch unipolare depressive Störung (engl. major depressive disorder)
MR	Mineralocorticoidrezeptor
PSS	Perceived Stress Scale
SAM-System	sympathoadrenomedulläres System (engl. sympathetic-adrenal-medullary system)
TSST	Trier Social Stress Test
VNS	vegetatives Nervensystem
ZNS	zentrales Nervensystem

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Nguyen, T., Zillich, L., Cetin, M., Hall, A. S. M., Foo, J. C., Sirignano, L., Frank, J., Send, T. S., Gilles, M., Rietschel, M., Deuschle, M., Witt, S. H., & Streit, F. (2023). Psychological, endocrine and polygenic predictors of emotional well-being during the COVID-19 pandemic in a longitudinal birth cohort. *Stress* (Amsterdam, Netherlands), 26(1), 2234060. <https://doi.org/10.1080/10253890.2023.2234060>

1 EINLEITUNG

Bei der Erforschung der Entstehung verschiedener Erkrankungen sind sowohl biologische als auch äußere Faktoren wie beispielsweise Umweltfaktoren im Fokus der Wissenschaft. Stress stellt einen wichtigen Umweltfaktor dar und ist ein erheblicher Risikofaktor für somatische und psychische Erkrankungen. Bereits vor der Geburt ist das Kind intrauterin dem Stress der Mutter ausgesetzt. Es ist wahrscheinlich, dass dies Einfluss auf die Gesundheit und Entwicklung des Kindes nimmt. Als ein wichtiger Moderator wurde unter anderem das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System mit dem Stresshormon Cortisol untersucht.

Im Laufe des Lebens beeinflussen verschiedene weitere Stressfaktoren die psychische Gesundheit. Um eine gesunde kindliche Entwicklung zu gewährleisten, ist es von besonderer Relevanz, den Einfluss und Zusammenhang dieser verschiedenen Faktoren weiter zu erforschen.

1.1 Einführung in die Grundlagen der Stressforschung

Stress wird verstanden als Konzept aus biologischen und psychologischen Faktoren. Im Verlauf der Erforschung von Stress und seinen Folgen wurden verschiedene Definitionen und Modelle beschrieben.

Der menschliche Körper reguliert sich selbst und passt sich sowohl minimalen äußeren als auch inneren Einflüssen stets an, um das Gleichgewicht lebenserhaltender Funktionen aufrechtzuerhalten. Dieser dynamische Prozess wird als *Homöostase* bezeichnet. Stress stört die Homöostase (Agorastos & Chrousos, 2021; O'Connor et al., 2021).

Der Begriff Stress wurde von Hans Selye als eine allgemeine Reaktion des Körpers auf einen Auslöser, einen sogenannten Stressor, beschrieben (Selye, 1936, 1950). Stressoren werden definiert als Einwirkungen auf den menschlichen Organismus, die eine Anpassungsreaktion erfordern (McEwen, 1998b). Durch die subjektive Wahrnehmung und Bewertung können verschiedene Faktoren zu Stressoren werden. Wenn eine Situation als nicht bewältigbar bewertet wird und die eigenen Anpassungsmöglichkeiten überschreitet, wird sie als Stress wahrgenommen. Stressoren können psychischer und physischer Natur sowie umweltbedingt sein (Lazarus, 1993; Seeman & McEwen, 1996).

Die Stressantwort auf einen Stressor hat den Nutzen, das Gleichgewicht der physiologischen Prozesse des Körpers wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten. Die ständige Anpassungsreaktion an solche Stressoren wird in der Literatur als *Allostase* beschrieben (Cohen et al., 2015; Sterling & Eyer, 1988). Die Allostase ist zeitlich begrenzt auf die Dauer des Stressreizes. Wenn Stress chronisch andauert und eine gewisse Schwelle überschreitet, die der Körper nicht mehr kompensieren kann, wird dies als *allostatische Last* bezeichnet (McEwen & Stellar, 1993).

Zudem kann die Stressreaktion zu schwach oder zu stark reguliert sein. Diese Dysregulation hat langfristig negative Auswirkungen auf die Gesundheit und erhöht das Risiko für verschiedene Erkrankungen (McEwen, 1998a; McEwen & Seeman, 1999). Eine *allostatische Belastung* beschreibt die Folgen dieser dysregulierten Stressüberlastung und die dadurch bedingten Veränderungen zusammenhängender physiologischer Systeme (McEwen, 2004).

Im *Diathese-Stress-Modell* wird beschrieben, dass manche Menschen aufgrund ihrer genetischen Prädisposition anfälliger für negative Einflüsse wie Stress sind. Durch die Interaktion von Stress und dieser individuellen (z.B. genetischen) Faktoren ist die

Vulnerabilität erhöht und somit wird die Entstehung von Erkrankungen begünstigt (Monroe & Simons, 1991).

Das Konzept der *differenzierten Suszeptibilität* beschreibt weitergehend die individuelle Anfälligkeit nicht nur für negative, sondern auch für positive Einflüsse wie zum Beispiel Umweltfaktoren (Belsky, 1997; Belsky & Pluess, 2009).

Das *Double Hit Model* ist eine Form des Diathese-Stress-Modells. Die Anfälligkeit wird durch frühen Stress in der Entwicklung geprägt, der zu frühen Veränderungen in biologischen Systemen führt. Als mögliche Folge ist die Stressregulation erhöht oder vermindert. Bei einem weiteren *Hit* durch einen Stressor kann dies negative Folgen für die Gesundheit begünstigen (Koss & Gunnar, 2018).

1.2 Physiologie des Stress

Die Stressreaktion beinhaltet autoregulatorische physiologische Prozesse des Nerven- und Hormonsystems. Von zentraler Bedeutung sind das Hypothalamus-Sympathikus-Nebennierenmark-System (SAM-System, engl. sympathetic-adrenal-medullary system) und das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN-System). Beide Systeme sind eng miteinander verknüpft und stehen im komplexen Zusammenhang mit anderen Systemen des Körpers (Agorastos & Chrousos, 2021; McEwen, 2002).

1.2.1 SAM-System

Das SAM-System ist Teil des vegetativen Nervensystems (VNS). Der Hypothalamus steuert autonom die sympathischen und parasympathischen Regelkreise, um die Homöostase aufrechtzuerhalten. Das VNS wird durch Stress moduliert und es erfolgt eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Daraufhin kommt es zur Ausschüttung von Katecholaminen (Noradrenalin und Adrenalin), die im Nebennierenmark synthetisiert werden. Diese Transmitter setzen an verschiedenen Rezeptoren an und initiieren Signalkaskaden an unterschiedlichen Zielorganen. Verschiedene Funktionen, beispielsweise der Anstieg des Blutdrucks oder die Herz- und Atemfrequenz, werden im Körper reguliert, mit dem Ziel den Körper zu aktivieren. Diese aktivierenden Regulationen dienen der Energiebereitstellung sowie Leistungssteigerung und bereiten den Körper auf eine sogenannte Kampf- oder Fluchtreaktion vor. Diese Prozesse geschehen innerhalb von Sekunden bis Minuten und sind bei Stress für die erste schnelle Reaktion des Körpers zuständig (Charmandari et al., 2005).

1.2.2 HHN-System

Bei der Aktivierung des HHN-Systems wird ein komplexer, endokriner Regelkreis initiiert. Als Antwort auf einen physiologischen oder psychologischen Stressor wird zunächst das Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus freigesetzt. Dies führt zur Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse, das dann eine pulsatile Ausschüttung des Steroidhormons Cortisol aus der Nebennierenrinde auslöst. Als lipophiles Hormon kann Cortisol, gebunden an Cortisol-binding-Globulin (CBG), in der Blutbahn zirkulieren (Russell & Lightman, 2019).

Cortisol hat zwei verschiedene Wirkmechanismen, genomisch und nicht genomisch, die unterschiedlich schnell sind. Die genomischen Effekte treten erst bis zu Stunden später auf. Hierbei bindet Cortisol vorwiegend an intrazelluläre Glucocorticoidrezeptoren (Koss & Gunnar, 2018). Rezeptorgebunden wirkt dieser

Hormon-Rezeptor-Komplex als Transkriptionsfaktor an verschiedenen Regionen bestimmter Zielgene. Damit wird die Expression bestimmter Gene herauf- oder herunterreguliert. Über nicht genomische Effekte kann Cortisol allerdings auch bei akutem Stress innerhalb von Minuten physiologische Prozesse einleiten. Es ist unter anderem verantwortlich für die Regulation des autonomen Nervensystems (ANS) sowie für Stoffwechselwege zur Energiebereitstellung wie zum Beispiel die Gluconeogenese und Lipolyse (Charmandari et al., 2005; de Kloet et al., 2005). Bei einer ausreichend hohen Konzentration von Cortisol wird über eine negative Rückkopplung die Ausschüttung von CRH, ACTH und letztendlich Cortisol wieder reduziert (Koss & Gunnar, 2018; Nicolaidis et al., 2015).

Die Cortisolausschüttung bei Menschen folgt einem zirkadianen Rhythmus (Dickmeis et al., 2013). Die höchste Konzentration wird in den Morgenstunden circa 30 Minuten nach dem Aufwachen gemessen. Der Konzentrationsanstieg des Cortisolspiegels vom Aufwachen bis zum Höchstwert wird als Cortisolaufwachreaktion (CAR) definiert. Diese dient dazu, Energiereserven zu mobilisieren und den Körper auf den anstehenden Tag vorzubereiten. In den darauffolgenden Stunden nimmt die Konzentration kontinuierlich ab und erreicht die niedrigste Konzentration (Nadir) nachts im Schlaf. Das lipophile Hormon Cortisol kann in verschiedenen Kompartimenten und Geweben nachgewiesen werden wie Speichel, Urin, Blut und Haaren (Koss & Gunnar, 2018). Die nächtliche Aktivität des HNN-Systems kann im ersten Morgenurin anhand der Cortisolkonzentration gemessen werden (Sarkar et al., 2013). Die Reaktivität des HNN-Systems kann über die Cortisolkonzentration im Speichel nach Stressexposition gemessen werden (Hellhammer et al., 2009; Levine et al., 2007).

1.2.3 Cortisol und Pathologie

Akuter Stress führt zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol. Die schnelle Aktivierung ist in einer akuten Stresssituation besonders wichtig und hat kurzfristig auch positive Effekte (Russell & Lightman, 2019). Hierbei beeinflussen individuelle Faktoren (z.B. Geschlecht, Alter, genetische Faktoren, Psychopathologien) die Stressantwort (Zänkert et al., 2019). Durch negative Rückkopplungsmechanismen ist die immunsuppressive, katabole Wirkung des Cortisols zeitlich begrenzt (Russell & Lightman, 2019).

Allerdings führt chronischer Stress zu einer andauernden, wiederholten Aktivierung des HNN-Systems und zu einer langfristig erhöhten Cortisolkonzentration. Die erste Phase der erhöhten Cortisolausschüttung kann übergehen in eine Phase der kompensatorisch verminderten Cortisolproduktion und -ausschüttung. Diese dysregulierte Anpassungsreaktion ist langfristig nicht protektiv. Durch diese Maladaptation des Körpers werden zahlreiche Erkrankungen begünstigt. Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass Stress negative Auswirkungen auf die Gesundheit hat.

Sowohl eine verminderte als auch erhöhte Aktivität des HNN-Systems ist mit diversen somatischen und psychischen Erkrankungen assoziiert, beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen (Agorastos & Chrousos, 2021), Major Depression (engl. major depressive disorder, MDD), posttraumatische Belastungsstörung (Handwerker, 2009) und Angststörung (Agorastos & Chrousos, 2021).

Durch die enge Verknüpfung des HNN-Systems mit anderen Systemen wie dem SAM- und Immunsystem sind stressbedingte Veränderungen systemübergreifend und tragen durch Veränderungen physiologischer Prozesse zur Pathogenese bei. Denn Cortisol beeinflusst nicht nur die Stressantwort, sondern ist auch mit seinen regulatorischen Funktionen an metabolischen und immunologischen Prozessen

beteiligt. Chronischer Stress erhöht dadurch auch die Suszeptibilität unter anderem für Infektionen, Allergien und Erkrankungen, die das Immunsystem betreffen (Agorastos & Chrousos, 2021; O'Connor et al., 2021).

1.3 Stress während der Schwangerschaft und frühkindlichen Entwicklung

1.3.1 Definition Pränatalstress und zugrundeliegende Mechanismen

Mütterlicher Stress vor der Geburt des Kindes während der Schwangerschaft wird als Pränatalstress bezeichnet. Dieser umfasst den wahrgenommenen Stress, mit Stress verbundene Lebensereignisse, aber auch stressbezogene Erkrankungen der Mutter wie Depression und Angststörung (Monk et al., 2019). Zwischen 8 - 12% der Frauen haben eine psychische Erkrankung während der Schwangerschaft und ein deutlich größerer Anteil erfährt Stress, was sich auch in depressiven und ängstlichen Symptomen äußert (Van den Bergh et al., 2020).

Die pränatale Phase ist als sehr sensible Zeit der Entwicklung immer mehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt. In diesem Zusammenhang beschreiben die Hypothesen der *fetalen Programmierung* (Seckl & Holmes, 2007) und des *developmental programming* (Barker, 2004), dass Umweltfaktoren während sensibler Entwicklungsphasen langfristig die Entwicklung biologischer Systeme beeinflussen. Demnach nimmt Pränatalstress als relevanter Umweltfaktor sehr früh Einfluss auf die Entwicklung des kindlichen Stresssystems und wirkt sich somit auf die Gesundheit und Entwicklung des Kindes aus (Glover et al., 2018; Stein et al., 2014; Van den Bergh et al., 2020).

Kinder passen sich bereits intrauterin ihrer Umgebung an. Weiterhin entwickelt sich das zentrale Nervensystem (ZNS) in den ersten Lebensjahren und die Plastizität ist in diesem Zeitraum besonders groß. Daher sind Stressoren sowohl in der pränatalen als auch postnatalen Phase bedeutsam für die Entwicklung (Agorastos et al., 2019; Koss & Gunnar, 2018; Lupien et al., 2009; van Bodegom et al., 2017). Beispielsweise können bereits intrauterin Systeme wie das HHN-System, ZNS, ANS oder Immunsystem durch Stress moduliert werden. Dies kann die zukünftige Verarbeitung von Stress beeinflussen und die Vulnerabilität für bestimmte Erkrankungen bereits in frühen Phasen determinieren (van Bodegom et al., 2017; Van den Bergh et al., 2020). Dabei könnten genetische (Wüst et al., 2004) und epigenetische Modifikationen, wie DNA-Methylierung bestimmter Gene (Sosnowski et al., 2018), relevante Mechanismen sein (Glover et al., 2018). In einer Meta-Analyse wurde die Methylierung des NR3C1-Gens, das den Glucocorticoidrezeptor (GR) codiert, genauer untersucht. Pränataler Stress der Mutter war mit vermehrter DNA-Methylierung des NR3C1-Gens beim Kind assoziiert. Daraus resultiert eine verringerte Genexpression des GR (Palma-Gudiel et al., 2015), was Auswirkungen auf die Stressreaktion haben kann.

Stress führt zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol bei der Mutter. Über eine plazentare Übertragung des Cortisols ist das Kind vor Geburt intrauterin ebenfalls erhöhten Cortisolspiegeln exponiert (Monk et al., 2016; Stirrat et al., 2018). Folglich beeinflusst dies die Entwicklung des HHN-Systems des Kindes (Beijers et al., 2014). In der Literatur werden verschiedene zugrundeliegende Mechanismen diskutiert. Zum einen kann die Cortisolkonzentration des Kindes über die Regulierung des Enzyms 11beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 β -HSD2) in der Plazenta verändert sein. Dieses Enzym wandelt Cortisol in die inaktive Form Cortison um, sodass die Cortisolkonzentration beim Kind gesteigert oder gesenkt werden kann (Glover et al., 2018; Harris & Seckl, 2011). Eine andere Theorie ist die erhöhte Produktion von CRH in der Plazenta bei mütterlichem Stress (Chrousos & Gold, 1992).

Diese Cortisolerhöhung ist als Anpassungsreaktion vorerst nicht pathologisch. Sie dient dazu, das Kind auf weitere Stressoren vorzubereiten und somit das Überleben zu sichern. Beispielsweise ging höherer maternaler Stress mit einer erhöhten fetalen Herzfrequenz einher (Posner et al., 2016). Allerdings könnte die Anpassung pathologisch werden, wenn die Bedingungen intrauterin und die der postnatalen Umwelt inkongruent sind und das Kind nach der Geburt somit nicht adäquat an die Umweltfaktoren angepasst ist (van Bodegom et al., 2017).

Es wurde gezeigt, dass eine veränderte Cortisolkonzentration bei der Mutter mit der späteren Entwicklung des Kindes assoziiert ist. Eine höhere CAR der Mutter korrelierte mit Symptomen einer Depression und Angst beim Kind im Alter von vier Jahren (Thomas-Argyriou et al., 2021). In einer weiteren Studie war die Cortisolkonzentration beim Kind im Alter von sechs Jahren bei einem Stresstest erhöht und assoziiert mit Pränatalstress, pränatal erhöhten mütterlichen Cortisolwerten abends und vermehrter mütterlicher Angst in den ersten sechs Monaten postpartal (Simons et al., 2019).

1.3.2 Einfluss von Pränatal- und frühkindlichem Stress auf die Entwicklung des HHN-Systems

1.3.2.1 Allgemeine Auswirkungen von Pränatalstress auf das HHN-System

Das mütterliche pränatale emotionale Wohlbefinden kann das Risiko für spätere Psychopathologien beeinflussen (O'Donnell & Meaney, 2017). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Pränatalstress mit schlechteren Auswirkungen auf die Gesundheit und veränderten Cortisolkonzentrationen beim Kind assoziiert ist (Zijlmans et al., 2015).

Allerdings ist die Studienlage heterogen hinsichtlich der Richtung der Assoziation zwischen Pränatalstress und Regulation des HHN-Systems. In einer Meta-Analyse von Pearson et al. (2015) konnte beobachtet werden, dass Pränatalstress sowohl im Zusammenhang zu einer erhöhten als auch verminderten Aktivität des HHN-Systems steht. Verschiedene Studien belegten, dass Kinder, die erhöhtem Pränatalstress ausgesetzt waren, in Stresssituationen weniger Cortisol ausschütten (Laurent et al., 2013; Stonawski et al., 2019; Vedhara et al., 2012). Andere Studien stellten jedoch das Gegenteil (Capron, Glover, & Ramchandani, 2015; Simons et al., 2015) oder widersprüchliche Ergebnisse (Fernandes et al., 2015) fest. Moderierende Faktoren scheinen hier das Alter des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt, die Art der Cortisolmessung, der Zeitpunkt und die Art des Stressors zu sein (Zijlmans et al., 2015).

Beispielsweise wiesen in einer Kohortenstudie Kinder zwischen sechs und neun Jahren mit pränatalem Stress niedrigere Cortisolwerte am Abend und eine stärkere Abnahme der Cortisolkonzentration im Tagesverlauf auf (Stonawski et al., 2019).

Bei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten POSEIDON Kohorte war Pränatalstress mit einer verminderten Aktivität und Reaktivität des HHN-Systems assoziiert. Dies zeigte sich an niedrigeren Cortisolwerten nach einem Stresstest und niedrigeren Cortisolwerten im Morgenurin bei 45 Monate alten Kindern (Send, Bardtke, Gilles, Wolf, Sütterlin, Kirschbaum, et al., 2019; Send, Bardtke, Gilles, Wolf, Sütterlin, Wudy, et al., 2019). Außerdem wiesen Kinder, die mütterlichem pränatalem Stress ausgesetzt waren, bereits zur Geburt Unterschiede bei den Geburtsparametern auf (Gilles et al., 2018).

Es wurden auch geschlechtsspezifische Unterschiede entdeckt. Pränatalstress war bei Jungen mit niedrigeren Cortisolwerten assoziiert, aber mit höherer Ausschüttung bei Mädchen (Stonawski et al., 2019). Auch in einem Review von Carpenter et al. (2017) konnte eine erhöhte Aktivität des HHN-Systems nach Stressexposition bei

weiblichen Personen und eine veränderte Cortisolausschüttung bei männlichen Personen im Tagesverlauf ermittelt werden. In einer anderen Studie bestand bei männlichen Probanden die Assoziation zwischen hohem Pränatalstress und erhöhten Speichelcortisolwerten als Antwort auf einen Stresstest im Alter von 18 Jahren (McLaughlin et al., 2021). Dies deutet auf eine Persistenz der geschlechtsspezifischen Assoziation im weiteren Verlauf hin.

Weitere Studien untersuchten Zusammenhänge zwischen Stress und Aktivität des HHN-Systems bei Kindern unterschiedlichen Alters. Unter anderem wurde erforscht, wie sich die Reaktivität des HHN-Systems im Verlauf des Lebens ändert. Beispielsweise war bei Zehnjährigen Pränatalstress mit einer erhöhten CAR assoziiert (O'Connor et al., 2005). Allerdings zeigte die gleiche Kohorte im Alter von 15 Jahren eine verminderte CAR und eine flachere Cortisolkurve im Tagesverlauf (O'Donnell et al., 2013). Des Weiteren wird die Regulation des HHN-Systems bis in das Erwachsenenalter beeinflusst. Van Bodegom et al. (2017) berichteten in einem Review von einer erhöhten Reaktivität des HHN-Systems im Erwachsenenalter im Zusammenhang mit Pränatalstress.

1.3.2.2 Auswirkungen von maternaler Depression auf das HHN-System

Depression während der Schwangerschaft kann als eine Form des Pränatalstresses betrachtet werden, denn Depression kann mit subjektiv erhöht empfundenem Stress einhergehen und viele Stressoren begünstigen wie zum Beispiel schlechterer Schlaf, erhöhte emotionale Belastung, kognitive Beeinträchtigung (Belmaker & Agam, 2008; Otte et al., 2016). Darüber hinaus ist Depression oftmals mit einer Dysregulation des HHN-Systems assoziiert (Handwerker, 2009). Diese frühen Veränderungen des HHN-Systems könnten bereits die Vulnerabilität für weitere Stressoren erhöhen (Koss & Gunnar, 2018).

Maternale Depression erhöht für Kinder das Risiko eine spätere Psychopathologie zu entwickeln. Kinder depressiver schwangerer Mütter zeigten bereits direkt nach der Geburt eine Dysregulation des HHN-Systems, konkret eine erhöhte Cortisol- und NoradrenalinKonzentration. Später in der Kindheit wiesen sie eine erhöhte Cortisolkonzentration im Speichel sowie internalisierende als auch externalisierende Störungen auf (Gentile, 2017). Als internalisierende Störungen werden depressive Symptome, Ängstlichkeit, Anspannung, emotionale und soziale Probleme beschrieben. Externalisierende Störungen umfassen Aggressivität und Aufmerksamkeitsprobleme (Achenbach et al., 2016).

Zudem hing eine pränatale Depression mit niedrigeren Cortisolwerten im Alter von 54 Monaten und erhöhten internalisierenden Symptomen beim Kind zusammen (Laurent et al., 2013). Ebenso war eine Depression der Mutter in den ersten sechs Lebensjahren des Kindes mit dysfunktionaler Erziehung, geringerer Cortisolreaktivität und vermehrt psychopathologischen Symptomen beim Kind assoziiert (Apter-Levi et al., 2016).

1.3.2.3 Auswirkungen von frühkindlichem Stress auf das HHN-System

Stress der Mutter in der Pränatalzeit wirkt sich meistens auch bis in die postnatale Zeit aus, daher korreliert Stress vor der Geburt oftmals mit dem Stress nach der Geburt. Somit nimmt Stress sowohl prä- als auch postnatal einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung und Gesundheit des Kindes. Beispielsweise werden postnatal die Beziehung zum Kind und die Erziehung vom elterlichen Stress beeinflusst (Glover et al., 2018). Prä- und postnataler Stress lassen sich unter dem Begriff frühkindlicher

Stress (engl. early life stress, ELS) zusammenfassen, der die Pränatalzeit, Kindheit und Adoleszenz umfasst (Agorastos et al., 2019).

Wiederholt untersuchten Studien den Zusammenhang zwischen dem HHN-System und ELS. Es wird angenommen, dass sich die Aktivität des HHN-Systems bei Kindern mit ELS von gesunden Kindern unterscheidet. In den ersten zwei Lebensjahren ist bei gesunden Kindern eine erhöhte Aktivität des HHN-Systems vorherrschend, die in den folgenden Jahren des Vorschulalters abnimmt. Während der erhöht aktiven Phase würde Stress zu einer verminderten Aktivität des HHN-Systems führen. Dagegen ist in der Adoleszenz die Aktivität des HHN-Systems vermindert. Umgekehrt würde Stress während dieser Periode zu einer erhöhten Aktivität des HHN-Systems führen (Agorastos et al., 2019). ELS hängt eher mit einer verminderten Aktivität des HHN-Systems zusammen (van Bodegom et al., 2017). In einer Studie zeigten die untersuchten 12-jährigen Kinder mit ELS eine abgeflachte Cortisolkonzentration als Reaktion auf einen sozialen Stressor (McLaughlin et al., 2015). Ferner wurde bei 23-jährigen Erwachsenen mit ELS die Cortisolausschüttung im Tagesverlauf gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Gruppe mit ELS keine CAR auf und auch die Werte bis zu 75 Minuten nach dem Aufwachen waren niedriger. Dies lässt vermuten, dass ELS das HHN-System und die Cortisolausschüttung bis in das Erwachsenenalter beeinflusst (Kumsta et al., 2017). Des Weiteren wurde bei 37-Jährigen eine abgeflachte Cortisolkonzentration bei einem Stresstest im Zusammenhang mit ELS entdeckt (Young et al., 2021). In der gleichen longitudinalen Studie wurde beobachtet, dass ELS und aktueller Stress mit abgeflachten Cortisolkurven im Tagesverlauf assoziiert sind (Young et al., 2019). Eine Meta-Analyse von Bunea et al. (2017) konnte ebenfalls aufweisen, dass ELS mit einer abgeflachten Cortisolantwort bei einem Stresstest assoziiert ist.

1.3.3 Assoziation von Pränatalstress und HHN-System mit verschiedenen Symptomen

Es wurde nicht nur Pränatalstress und dessen Einfluss auf das HHN-System des Kindes erforscht. Darüber hinaus wurde in mehreren Reviews gezeigt, dass erhöhter mütterlicher Pränatalstress sowie Aktivierung des HHN-Systems mit einem erhöhten Risiko für psychische Erkrankungen beim Kind assoziiert sind (Chan et al., 2018; O'Donnell et al., 2014; Van den Bergh et al., 2020). Zahlreiche Studienergebnisse wiesen darauf hin, dass Pränatalstress mit verschiedenen somatischen und psychischen Pathologien in Zusammenhang steht. Beispielsweise war Pränatalstress mit geringerem Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Asthma und Allergien assoziiert (Glover et al., 2018).

Außerdem wurde beobachtet, dass sowohl internalisierende als auch externalisierende Störungen in der Kindheit mit Pränatalstress verknüpft sind (Van den Bergh et al., 2020). In Meta-Analysen war bei Untersuchten mit Pränatalstress das Risiko für Depression und Angst erhöht (Madigan et al., 2018; Tirumalaraju et al., 2020). Zudem zeigten Fünfjährige mit Pränatalstress vermehrt internalisierende Symptome, je stärker die postnatale Depression und Angst der Mütter ausgeprägt war (Hartman et al., 2020). Auch im weiteren Verlauf der Entwicklung konnte dies anhand einzelner Studien festgestellt werden. Depressive Symptome im Alter von zehn Jahren waren assoziiert mit der Anzahl der pränatal, perinatal und in der Kindheit erlebten belastenden Erlebnisse (Flouri et al., 2020). Des Weiteren war pränataler Stress mit vermehrten depressiven Symptomen bei 12-Jährigen assoziiert (Davis et al., 2020). Eine Kohortenstudie zeigte zudem, dass Kinder mit Pränatalstress im Alter von 13 Jahren ein fast doppelt so hohes Risiko für Probleme psychischer Gesundheit haben (O'Donnell et al., 2014). In der ALSPAC Geburtskohorte stand mütterlicher Stress

während der Schwangerschaft in Zusammenhang mit depressiven Symptomen und einem erhöhten Risiko für MDD im Alter von 17 bis 18 Jahren (Kingsbury et al., 2016). In einer weiteren Studie hatten 18-Jährige mit Pränatalstress ein erhöhtes Risiko für Angst und Depression (Capron, Glover, Pearson, et al., 2015). Außerdem ging Pränatalstress mit motorischer Hyperaktivität, Verhaltensstörungen und externalisierendem Verhalten einher. Dieser Zusammenhang konnte in einer longitudinalen Untersuchung bei Kindern im Alter von 6, 9, 11, 13 und 16 Jahren verdeutlicht werden (MacKinnon et al., 2018).

Die Regulation des HHN-Systems hängt ebenfalls mit internalisierenden und externalisierenden Symptomen bei Kindern zusammen. Verschiedene longitudinale Studien stellten fest, dass eine veränderte Reaktivität des HHN-Systems internalisierenden Symptomen vorausgeht. Mädchen mit höheren Cortisolwerten und depressiven Müttern entwickelten eher eine Depression nach Stresseinwirkung in ihrer Jugend (LeMoult, Chen, et al., 2015; LeMoult, Ordaz, et al., 2015). Zudem waren zunehmende Morgencortisolspiegel im Verlauf der Kindheit assoziiert mit vermehrten Angstsymptomen sowie einer erhöhten Reaktivität des HHN-Systems bei einem Stresstest Jahre später (Laurent et al., 2015). Ferner konnte in einer Meta-Analyse gezeigt werden, dass erhöhte Morgencortisolkonzentrationen einer Depression bei Jugendlichen vorausging (Zajkowska et al., 2022). Umgekehrt konnte bei Jugendlichen mit MDD ein erhöhtes Basalcortisollevel und eine erhöhte Cortisolreaktivität festgestellt werden (Lopez-Duran et al., 2009). Außerdem war eine erhöhte CAR bei Jugendlichen ein Prädiktor für Jahre später auftretende Psychopathologien wie MDD (Adam et al., 2010) und Angststörung (Adam et al., 2014). Allerdings variieren auch in diesem Kontext die Ergebnisse. Es wurden auch Zusammenhänge zwischen internalisierenden Symptomen bei Kindern und niedrigerer Cortisolreaktivität beobachtet. Bei externalisierenden Symptomen zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang mit niedrigen Cortisolwerten und einer abgeflachten Reaktivität (Koss & Gunnar, 2018).

Es wird angenommen, dass frühkindlicher Stress sich bis in das Erwachsenenalter auf die Regulation des HHN-Systems auswirkt (Kumsta et al., 2017; Van den Bergh et al., 2020). In einer longitudinalen Studie wurde beobachtet, dass pränataler mütterlicher Stress mit der Aktivität des HHN-Systems der Nachkommen assoziiert ist und das Risiko für Depression im Alter von 20 Jahren erhöht ist. Signifikante Moderatoren waren hierbei genetische Faktoren, speziell polygene Risikofaktoren (McKenna et al., 2021).

Der Einfluss von Pränatalstress auf die Entwicklung und Gesundheit von Kindern sowie die langfristigen und weitreichenden Folgen wurden bereits vielfach erforscht. Eine veränderte Cortisolausschüttung und Regulation des HHN-Systems sowie negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit wurden in diesem Zusammenhang beobachtet. Bisher gibt es jedoch keine eindeutige Antwort, in welchem Umfang sich Pränatalstress auf das Stressempfinden von Kindern auswirkt und welche zusätzlichen Faktoren im weiteren Verlauf des Lebens dabei moderierend sind.

1.4 COVID-19 Pandemie als Stressor

1.4.1 Psychische Belastung im Verlauf der COVID-19 Pandemie

1.4.1.1 Verlauf der Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie

Eine große Herausforderung in Deutschland im Jahr 2020 war der Beginn der COVID-19 Pandemie. Sie stellte eine Gefährdung für die Gesundheit aller Menschen dar. In Deutschland wurde das Leben der gesamten Bevölkerung in unterschiedlichem Ausmaß von den Auswirkungen der Pandemie und den behördlichen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie beeinflusst. Im Anhang ist der zeitliche Verlauf der beschlossenen Maßnahmen in Deutschland während der Pandemie dargestellt sowie der zeitliche Zusammenhang zu den Erhebungen (Anhang 1).

Durch die Vorgaben des Robert-Koch-Instituts ab März 2020 wurde die Bevölkerung Deutschlands dazu aufgefordert, ihre Kontakte so weit wie möglich zu reduzieren (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.), 2020c). Das öffentliche Leben wurde weitestgehend eingeschränkt. Ab April erfolgten schrittweise Lockerungen (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.), 2020e). In den darauffolgenden Monaten wurden infolge der sinkenden Fallzahlen Maßnahmen gelockert oder aufgehoben. Nachdem die Fallzahlen ab September 2020 wieder zunahmen, wurden am 29.09.2020 und 14.10.2020 neue Maßnahmen erlassen. Anschließend beschlossen Bund und Länder beginnend am 02.11.2020 in den „Teil-Lockdown“ zu gehen (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.), 2020d). Dieser wurde bis zum 10.01.2021 ausgeweitet (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.), 2020a) und am 13.12.2020 wurde erneut ein „harter Lockdown“ beschlossen mit weitreichenderen strengeren Maßnahmen verglichen zum Teil-Lockdown (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.), 2020b). Dieser wurde mehrmals verlängert und die Maßnahmen galten bis Mitte April 2021. Darauf folgende Lockerungen waren inzidenzabhängig (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.), 2021a, 2021b).

1.4.1.2 Allgemeine Auswirkungen der Pandemie auf die psychische Gesundheit

Die Einführung zahlreicher Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie wirkte sich stark auf das alltägliche Leben aus (Taylor, 2022) und begünstigte verschiedene Stressoren. Die Stabilität im Leben vieler Menschen wurde durch wegfallende Routinen, einen veränderten Alltag und eine sich ändernde Familiensituation gefährdet. Durch vorübergehend ausfallende Betreuung und Schließung der Schulen waren insbesondere Familien mit Kindern davon betroffen. Dadurch wurden Eltern damit konfrontiert, ihre Kinder zu Hause zu betreuen und gleichzeitig im Home-Office zu arbeiten. Des Weiteren konnten Kinder kaum mit Gleichaltrigen interagieren. Die Familien mussten mit einer sich stark und ständig ändernden Situation zurechtkommen (De Figueiredo et al., 2021; Fegert et al., 2020).

Bereits in früheren Studien wurde gezeigt, dass ökonomische Krisen mit erhöhtem Stressempfinden einhergehen (Frasquilho et al., 2016; Schneider et al., 2015). Deswegen ist zu vermuten, dass auch die Unsicherheit bezüglich der finanziellen Situation während der Pandemie eine hohe Belastung darstellte.

Durch einen länger andauernden Zeitraum mit pandemiebedingtem Stress ist das Risiko für langfristige Gesundheitsfolgen erhöht. Da die COVID-19 Pandemie sowohl kurz-, mittel- als auch langfristige Auswirkungen auf das Leben der Menschen in Deutschland hatte, ist es wichtig zu erforschen, wie das Stressempfinden beeinflusst wurde und welche Folgen dies auf die psychische Gesundheit hat (Fegert et al., 2020).

Kinder waren besonders betroffen von den Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie. Sie sind zudem besonders vulnerabel für Belastungen aufgrund der erhöhten neuronalen Plastizität und der Entwicklung neuronaler Strukturen in diesem Alter (Brandt et al., 2022). Insbesondere bei Kindern spielten Faktoren wie Alter und Entwicklungsstand eine große Rolle bei der Erforschung der Folgen der Pandemie auf die Gesundheit (Marques de Miranda et al., 2020).

Zahlreiche Studien untersuchten die psychische Gesundheit während der Pandemie. Im Vergleich zur Zeit vor der Pandemie nahmen Symptome einer Depression und Angst deutlich zu, insbesondere in Zusammenhang mit pandemiebedingten Beschränkungen (Samji et al., 2022). Zu Beginn der Pandemie wurden in verschiedenen Ländern viele Studien zur psychischen Gesundheit durchgeführt, vor allem im Zeitraum von März bis Mai 2020. Insgesamt konnte beobachtet werden, dass Erwachsene in Deutschland während der Pandemie vermehrt Stress und Angst wahrgenommen hatten (Bendau, Petzold, et al., 2021; Peters et al., 2020; Petzold et al., 2020). In einer deutschen Querschnittsstudie (Datenerhebung von März bis Mai 2020) gab mehr als die Hälfte der untersuchten Erwachsenen an, pandemiebezogene Angst zu empfinden. Unter den Befragten gaben 44,9% generalisierte Ängste an und 65% empfanden Stress (Bäuerle et al., 2020).

In einer Meta-Analyse wurden Mütter junger Kinder untersucht. Es zeigten sich deutlich höhere Prävalenzen für Depression und Angst im Vergleich zu vor der Pandemie, insbesondere bei den älteren Müttern (Racine et al., 2022). In einer weiteren Meta-Analyse war die psychische Gesundheit während der Pandemie ebenfalls schlechter, vor allem bei den untersuchten Fünf- bis Dreizehnjährigen (Bussi eres et al., 2021). Dies bestätigte auch eine im August 2020 durchgeführte Studie in Deutschland. Über die Hälfte der Eltern minderjähriger Kinder gab an, aufgrund der pandemiebedingten Veränderungen wie Schulschließungen belasteter zu sein. Symptome einer Depression und Angst nahmen ebenfalls zu (Calvano et al., 2022).

1.4.1.3 Longitudinale Entwicklung der psychischen Belastung

Longitudinale Studien zur Entwicklung der psychischen Gesundheit zeigten sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen heterogene Ergebnisse. Je nach Alter, Zeitraum der Erhebung sowie Land variierten die Ergebnisse (Robinson et al., 2022). Aus einer Vielzahl von Studien verschiedener Länder ging hervor, dass die psychische Belastung zu Beginn der Pandemie erheblich zunahm. Symptome der Angst, Einsamkeit und Depression waren bei untersuchten Erwachsenen am höchsten zu Beginn des Lockdowns. Im Verlauf blieben sie stabil oder nahmen ab (Daly et al., 2022; Fancourt et al., 2021; Mata et al., 2021; Pierce et al., 2021; Robinson et al., 2022).

Ergebnisse einzelner longitudinaler Studien, die in Deutschland durchgeführt wurden, reihten sich in diese Ergebnisse ein. In einer longitudinalen Studie, die von März bis Juni 2020 durchgeführt wurde, nahmen bei den untersuchten Erwachsenen die depressiven Symptome, Angst und Stress im Verlauf ab (Bendau, Plag, et al., 2021). In einer weiteren Studie, die zu Beginn der Pandemie (März bis Mai 2020) in Deutschland mit Erwachsenen durchgeführt wurde, konnten drei Subgruppen identifiziert werden. Sie wiesen unterschiedliche Werte für wahrgenommenen Stress im Verlauf auf. Bei 9% der Teilnehmenden nahm der Stress in den ersten drei Wochen zu und im anschließenden Verlauf wieder ab. Als resilient galten 82,6% mit einer stabilen psychischen Gesundheit, 8,4% zeigten durchgehend eine Verschlechterung im Untersuchungszeitraum. Die Mehrheit der Untersuchten war jedoch psychisch gesund (Ahrens et al., 2021). In einer anderen Studie war die psychische Belastung der untersuchten Erwachsenen während des ersten Lockdowns in Deutschland

zwischen April und Mai 2020 am größten, verglichen zu vor der Pandemie. Diese Werte nahmen konstant ab und glichen sich im November/Dezember 2020 zum Zeitraum des zweiten Lockdowns an präpandemische Verhältnisse an (Bartels et al., 2022). In einer longitudinalen Studie in sieben Ländern Europas, darunter auch Deutschland, nahm der Anteil an Depression und Angst zwischen November 2020 und April 2021 ab (Hajek et al., 2022).

Mehrere Studien untersuchten auch Kinder und deren Eltern, die zu Beginn der Pandemie (April bis Mai 2020) in Deutschland von einer erhöhten emotionalen Belastung und vermehrten Sorgen berichteten. Auch der wahrgenommene Stress der Eltern war zu diesem Zeitpunkt hoch (Rothe et al., 2021). In einer weiteren Befragung in Deutschland während des ersten Lockdowns im Mai nahmen Stress der Eltern sowie Verhaltensprobleme der Kinder im Verlauf ab, wohingegen das Wohlbefinden zunahm (Essler et al., 2021).

Des Weiteren war in zwei verschiedenen Reviews die Rate der Depression und Angst sowie Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung während der Pandemie bei Kindern vermehrt (Marques de Miranda et al., 2020; Panchal et al., 2023).

Die von der Universität Oxford durchgeführte Längsschnittstudie Co-SPACE befragte ebenfalls Kinder und deren Eltern in Großbritannien. Kinder im Alter von vier bis zehn Jahren hatten von März bis Ende Mai 2020 während des ersten Lockdowns zunehmende emotionale, Verhaltens- und Aufmerksamkeitsprobleme (Waite et al., 2021). Emotionale Probleme waren seit März 2020 relativ stabil und nahmen zwischen Juni und Juli ab, nachdem die Maßnahmen gelockert wurden (Raw et al., 2021). Zum zweiten Lockdown von Januar bis Februar 2021 nahmen Verhaltensprobleme und emotionale Probleme wieder zu (Guzman Holst et al., 2023). In der deutschen longitudinalen Studie COPSYS zeigten zwei Drittel der Kinder und Jugendlichen eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität und Probleme mit ihrer psychischen Gesundheit während der Pandemie von Mai bis Juni 2020 (Ravens-Sieberer et al., 2020). Eine weitere Erhebung derselben Kohorte während der Pandemie von Dezember 2020 bis Januar 2021 ergab, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität abnahm. Probleme der psychischen Gesundheit, Symptome einer Depression, Angst sowie psychosomatische Symptome nahmen in dieser Zeit zu (Ravens-Sieberer et al., 2023). In einer weiteren Studie nahmen die depressiven Symptome bei Kindern ebenfalls im Verlauf von April bis Juni 2020 zu (Bignardi et al., 2020).

In der Gesamtschau zeigten die meisten Studien, dass die subjektive Belastung sowie Symptome einer Depression und Angst zu Beginn der Pandemie beziehungsweise während Zeiten verstärkter Einschränkungen am ausgeprägtesten waren. Insbesondere Kinder waren von emotionalen Symptomen stark betroffen.

1.4.2 Moderierende Faktoren der psychischen Gesundheit während der Pandemie

Zahlreiche Faktoren wurden im Zusammenhang zur psychischen Gesundheit während der Pandemie untersucht. Einige protektive Faktoren sowie Risikofaktoren konnten ermittelt werden, die das Stressempfinden von Kindern und Erwachsenen moderierten. In einem Review wurde herausgearbeitet, welche Faktoren maßgeblich die psychische Gesundheit beeinflussten: COVID-19 bedingte Faktoren (soziale Isolation, Einsamkeit, veränderte Routinen, Kindergarten-, Schul- und Arbeitsplatzschließung, weniger Aktivitäten, Infektion, Verlust Angehöriger), soziale Umstände (finanzielle Schwierigkeiten, Wohnsituation), besondere Bedürfnisse der

Kinder, vorbestehende Erkrankungen und ein erhöhtes Gesundheitsrisiko (Rider et al., 2021).

Demographische Daten und der Lebensstil wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die psychische Gesundheit während der Pandemie untersucht. Dabei waren das Alter (Fancourt et al., 2021; Hajek et al., 2022; Panchal et al., 2023; Racine et al., 2022; Samji et al., 2022), weibliches Geschlecht (Fancourt et al., 2021; Panchal et al., 2023; Petzold et al., 2020; Samji et al., 2022), alleinlebend (Fancourt et al., 2021), niedrigeres Einkommen während der Pandemie (Fancourt et al., 2021; Hajek et al., 2022; Racine et al., 2022), niedrigerer (Fancourt et al., 2021) als auch höherer Bildungsabschluss (Racine et al., 2022), erhöhter Medienkonsum (Panchal et al., 2023) und niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Hajek et al., 2022) Prädiktoren für eine schlechtere psychische Gesundheit .

Eine Änderung von alltäglichen Routinen sowie COVID-bezogene Ängste und Sorgen führten zu einer erhöhten psychischen Belastung (Nikolaidis et al., 2021). Zudem waren Faktoren wie emotionaler Stress und ökonomische Unsicherheit vor der Pandemie assoziiert mit einem erhöhten Stressempfinden während der Pandemie (Shanahan et al., 2022). Menschen, die bereits vor der Pandemie psychisch stärker belastet waren, litten währenddessen stärker unter dem Stress (Panchal et al., 2023; Robinson et al., 2022). Vor allem Menschen mit psychiatrischen Vorerkrankungen hatten während der Pandemie mehr Angst und depressive Symptome als Menschen ohne Vorerkrankungen. Insbesondere Menschen mit Angststörung schienen vulnerabler zu sein für die psychische Belastung während der Pandemie (Bendau, Kunas, et al., 2021). Außerdem waren adverse Erlebnisse in der Kindheit vor der Pandemie assoziiert mit mehr COVID-19 assoziiertem Stress und verminderter psychischer Gesundheit (Stinson et al., 2021).

In den meisten Ländern wurden Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie getroffen. Deshalb wurden die Auswirkungen dieser Einschränkungen von zahlreichen Studien untersucht. Insbesondere Quarantänemaßnahmen, soziale Isolation, damit zusammenhängende Angst vor Infektion und vor finanziellen Verlusten sowie inadäquate Informations- und Versorgungslage waren hierbei Stressoren (Brooks et al., 2020). Die pandemiebedingte Quarantäne war positiv assoziiert mit depressiven Symptomen, Angst, Stress, posttraumatischer Belastung, Einsamkeit, sozialer Isolation und Wut (Panchal et al., 2023; Röhr et al., 2020). Soziale Isolation und Einsamkeit erhöhten wiederum das Risiko für Depression und Angst. Die Dauer der sozialen Isolation korrelierte dabei mit einer schlechteren psychischen Gesundheit (Loades et al., 2020). Zudem zeigte ein Review einen Zusammenhang zwischen Schulschließungen und einer Verschlechterung der psychischen Gesundheit vor allem während des ersten Lockdowns (Viner et al., 2022).

Darüber hinaus fühlten sich Eltern der Co-SPACE Kohortenstudie durch die zunehmende Anzahl an Aufgaben und Verantwortung während der Pandemie belastet. Dazu zählte auch die Sorge darüber, wie sie ihre Kinder am besten unterstützen könnten (Shum et al., 2023). Des Weiteren hing in dieser Kohorte eine schlechtere psychische Gesundheit der Kinder mit geringerem Alter, Präsenz von Geschwistern, erhöhtem Stress der Eltern und niedrigerem Einkommen der Familie zusammen (Raw et al., 2021). Ebenfalls beeinträchtigt war die psychische Gesundheit sozial benachteiligter Kinder sowie Kinder psychisch belasteter Eltern in der COPSYS Kohortenstudie (Ravens-Sieberer et al., 2023).

Das persönliche Umfeld kann als Stressor, möglicherweise aber auch als Schutzfaktor der psychischen Gesundheit betrachtet werden. Insbesondere in Zeiten der Pandemie mit einer unsicheren und sich schnell ändernden Situation konnte sich eine stabile Familie als protektiver Faktor auf die psychische Gesundheit der Kinder auswirken (Cobham et al., 2016; Singh et al., 2020). Eltern konnten dem Kind Stabilität geben mit hilfreichen Coping-Mechanismen und Erziehungsmethoden. Beispielsweise war die Art und Weise, wie verständlich über die Situation und Veränderungen kommuniziert wurde, wichtig für eine gute Eltern-Kind-Beziehung (Panchal et al., 2023).

Weitere protektive Faktoren waren außerdem physische Aktivität (Samji et al., 2022), Stärkung positiver Beziehungen innerhalb der Familie sowie soziale Unterstützung (Ravens-Sieberer et al., 2023; Samji et al., 2022; Shum et al., 2023). Faktoren wie Selbstwirksamkeit, Erhalt von Routine und sozialen Kontakten waren assoziiert mit einer Reduzierung depressiver und ängstlicher Symptome während der Pandemie (Bendau, Plag, et al., 2021).

Außerdem sollte bei der Betrachtung der Stresswahrnehmung und -bewältigung auch die wahrgenommene Sicherheit und Vorhersagbarkeit der Situation miteinbezogen werden (Smith & Pollak, 2022). Es ist aber zu beachten, dass Kinder, abhängig von Alter und Entwicklungsstand, unterschiedlich auf Stress reagieren (Marques de Miranda et al., 2020).

1.4.3 Zusammenhang zwischen psychischer Belastung der Eltern und Kinder

Als besonderer Mediator wurde der Stress und die psychische Gesundheit der Eltern untersucht. Insbesondere während der COVID-19 Pandemie war ein erhöhtes Stressempfinden der Eltern ein wichtiger Einflussfaktor für das Stressempfinden des Kindes. Es wurde gezeigt, dass das psychosoziale Wohlbefinden der Kinder eng mit dem der Eltern verknüpft ist (Cobham et al., 2016). Externale Stressoren können negative Symptome einer Depression und Angst bei Eltern verstärken (Bonanno et al., 2010). Dies wiederum beeinflusst das elterliche Handeln (Kalil et al., 2020). Erhöhte depressive Symptome bei Müttern sind assoziiert mit Überreaktivität und Nachlässigkeit gegenüber den Kindern (Errázuriz et al., 2012).

Eltern mit vermehrten Symptomen einer Depression und Angst während der Pandemie berichteten auch von erhöhtem Stress bei ihren Kindern (Russell et al., 2020). Darüber hinaus waren Verhaltensprobleme und emotionale Probleme bei Kindern ebenfalls mit elterlichem Stress assoziiert (Cusinato et al., 2020; Spinelli et al., 2020). Genauer untersucht wurde mütterlicher Stress während der Pandemie als ein positiver Prädiktor für emotionale Probleme (Frigerio et al., 2023; Köhler-Dauner et al., 2021) und Verhaltensprobleme (Frigerio et al., 2023) bei Kindern. Zudem korrelierte erhöht wahrgenommener Stress mit Überreaktivität bei den Eltern und negativen Coping-Strategien bei Kindern und Eltern (Achterberg et al., 2021).

Auch internalisierende und externalisierende Störungen nahmen in diesem Zusammenhang während der COVID-19 Pandemie zu. Eine elterliche feindselige Haltung war mit externalisierenden Symptomen bei Kindern assoziiert, mütterliche Angst mit zunehmenden internalisierenden Symptomen (Khoury et al., 2021).

In einer longitudinalen Studie wurde untersucht, inwiefern die Belastung der Eltern mit dem Wohlbefinden der Kinder zusammenhängt. Während des ersten Lockdowns im Mai war eine höhere Belastung der Eltern mit einem geringeren Wohlbefinden der Kinder assoziiert. Im Verlauf stand eine Abnahme der Belastung der Eltern mit einer Zunahme des Wohlbefindens der Kinder und einer Abnahme von Verhaltensproblemen im Zusammenhang. Die Beziehung zwischen Eltern und Kind war hierbei ein protektiv moderierender Faktor (Essler et al., 2021). Somit können

Eltern und ihre psychische Gesundheit sowohl protektiv als auch belastend für die psychische Gesundheit ihrer Kinder sein.

1.5 Hypothesen und Zielsetzung

Vor diesem Hintergrund ist es Ziel dieser Arbeit, die psychische Belastung der Kinder und Mütter während der COVID-19 Pandemie sowie mögliche Assoziationen zu den stressbezogenen Faktoren pränataler Stress, Aktivität und Regulation des HHN-Systems im Kindsalter von 45 Monaten und frühere Psychopathologie der Mutter zu untersuchen.

Die Studienergebnisse sollen zu einem besseren Verständnis darüber beitragen, wie sich Stress auf die Entwicklung von Kindern und die Pathogenese somatischer und psychischer Erkrankungen auswirkt.

In dieser Dissertation sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

- (1) Die COVID-19 Pandemie hat kurzfristige und mittelfristige Effekte auf die psychische Belastung der Kinder und Mütter.
 - (a) Die psychische Belastung der Kinder und Mütter ist während der COVID-19 Pandemie höher als drei Monate vor der Pandemie.
 - (b) Die psychische Belastung der Kinder und Mütter ist im späteren Verlauf der COVID-19 Pandemie höher als zu Beginn der Pandemie.
- (2) Die psychische Belastung der Kinder und die der Mütter korrelieren während der Pandemie positiv miteinander.
- (3) Das pränatale Stresserleben der Mutter ist ein positiver Prädiktor für eine erhöhte psychische Belastung des Kindes zur COVID-19 Pandemie.
- (4) Die Aktivität des HHN-Systems des Kindes im Alter von 45 Monaten ist assoziiert mit der psychischen Belastung des Kindes während der Pandemie.
 - (a) Die Cortisolkonzentration im Speichel des Kindes nach einem Stresstest ist ein Prädiktor für die Änderung der psychischen Belastung zur COVID-19 Pandemie.
 - (b) Der Cortisolbasalwert im Morgenurin des Kindes ist ein Prädiktor für die Änderung der psychischen Belastung zur COVID-19 Pandemie.
- (5) Das Stresserleben der Mutter
 - (a) pränatal und
 - (b) zum Kindsalter von 45 Monaten ist ein positiver Prädiktor für eine erhöhte psychische Belastung der Mutter zur COVID-19 Pandemie.
- (6) Frühere Depression der Mutter ist positiv assoziiert mit der psychischen Belastung der Mutter während der COVID-19 Pandemie.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienkohorte

Die POSEIDON (Pre-, Peri-, and **Postnatal Stress: Epigenetic Impact on Depression**) Studie ist eine longitudinale Erhebung, die biologische Faktoren, psychische Belastungen sowie Lebensumstände bei Müttern und deren Kindern untersucht. Der Fokus liegt auf pränatalem Stress und dessen Auswirkungen auf die Entwicklung der somatischen und vor allem der psychischen Gesundheit. Hierzu wurden Anamnese, Fragebögen, Psychopathologie, Biomaterialien und genetische Daten der Eltern und Kinder erhoben.

2.1.2 Übersicht einzelner Untersuchungszeitpunkte

Bisherige Untersuchungszeitpunkte waren vier bis acht Wochen vor der Geburt (T1), erster bis dritter Tag postpartal (T2), sechs Monate postpartal (T3) und 45 Monate postpartal (T4).

Die Rekrutierung zu T1 erfolgte von Oktober 2010 bis März 2013 in drei Geburtskliniken in der Rhein-Neckar-Region. Dabei wurden 410 schwangere Frauen etwa vier bis acht Wochen vor der Entbindung in die Studie eingeschlossen. Zu T4 wurden alle Familien kontaktiert, die zum letzten Erhebungszeitpunkt T3 teilgenommen hatten. Aus der ursprünglichen Kohorte nahmen 302 von 382 Kindern und Eltern an T4 teil. Teilnehmende, welche die Studie abgebrochen hatten, wurden durch 101 nachrekrutierte Kinder und deren Eltern ersetzt (Nguyen et al., 2023).

Ein- und Ausschlusskriterien zu T1 und T4 sind in Tabelle 1 (Send, Bardtke, Gilles, Wolf, Sütterlin, Wudy, et al., 2019) dargestellt.

Tabelle 1

Ein- und Ausschlusskriterien zu T1 und T4

Einschlusskriterien Mutter	Ausschlusskriterien Mutter	Ausschlusskriterien Kind
16 – 45 Jahre alt	Hepatitis B, Hepatitis C, HIV-Infektion	Geburtsgewicht <1.500 Gramm
deutschsprachig	psychiatrische Diagnose mit medikamentösem oder stationärem Behandlungsbedarf	Gestationsalter < 30. Schwangerschaftswoche
Hauptbetreuungsperson des Kindes	Drogen-/Alkoholabhängigkeit in der Schwangerschaft	angeborene Erkrankungen, Fehlbildungen, chromosomale Aberrationen
	fehlende Einwilligungsfähigkeit oder juristische Betreuung	Mehrlingsgeburt (außer zu T4)

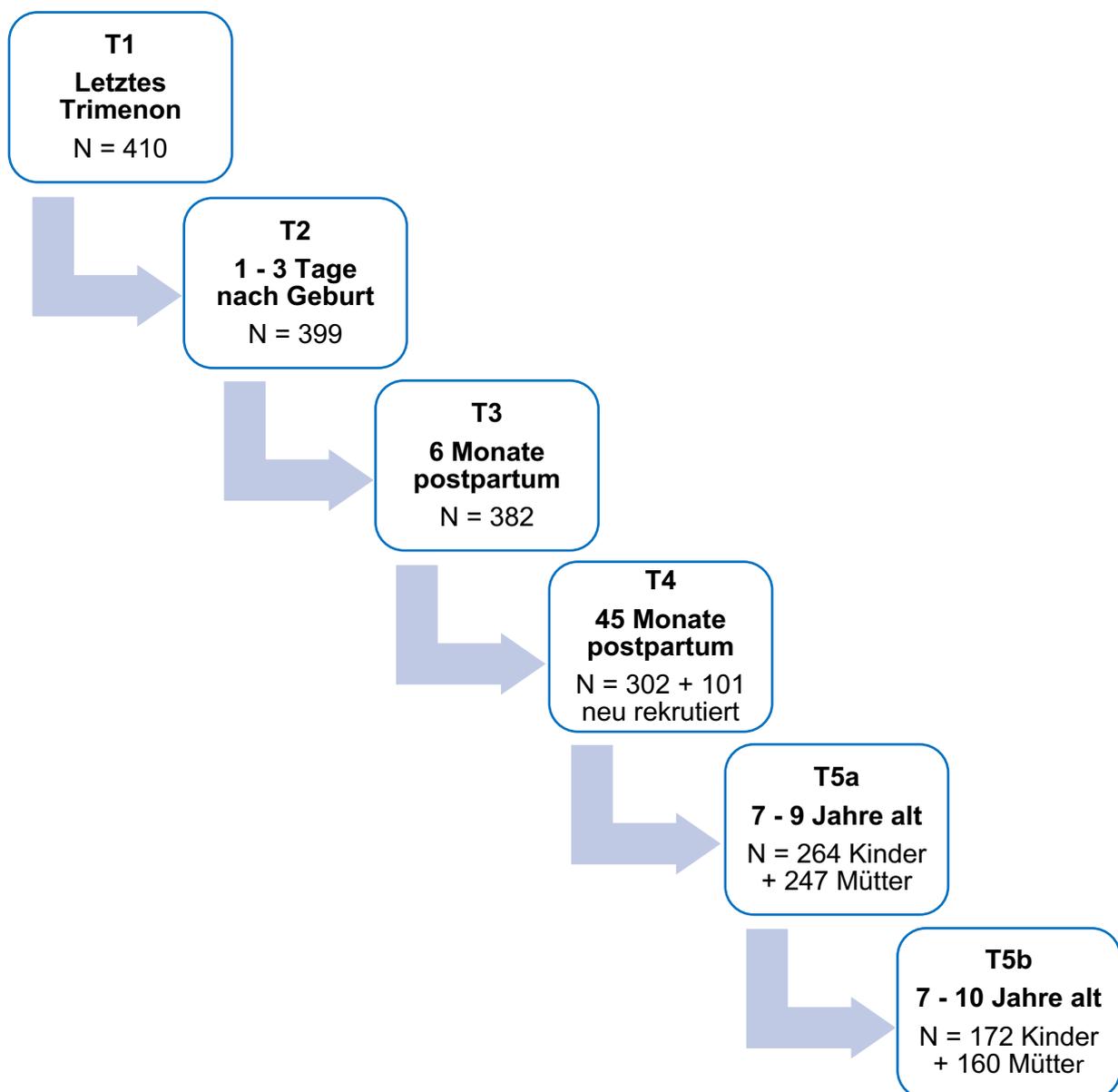
2.1.3 Rekrutierung zu T5

In der zur Zeit der Verfassung dieser Arbeit laufenden Erhebungswelle T5 waren die Kinder 7-10 Jahre alt. Die Studienteilnehmerinnen und deren Kinder wurden bezüglich der Einschlusskriterien überprüft. Einschlusskriterium für diese Erhebungswelle war die Teilnahme an einer der früheren Untersuchungswellen der POSEIDON Studie. Es bestanden keine Ausschlusskriterien zu dieser Erhebung. Die Teilnehmerinnen wurden über Ziele und die Freiwilligkeit zur Teilnahme an der Studie aufgeklärt (Nguyen et al., 2023).

Eine Übersicht der bisherigen Untersuchungszeitpunkte T1 bis T5 ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1

Übersicht bisheriger Untersuchungszeitpunkte T1 bis T5 mit Anzahl der Teilnehmenden

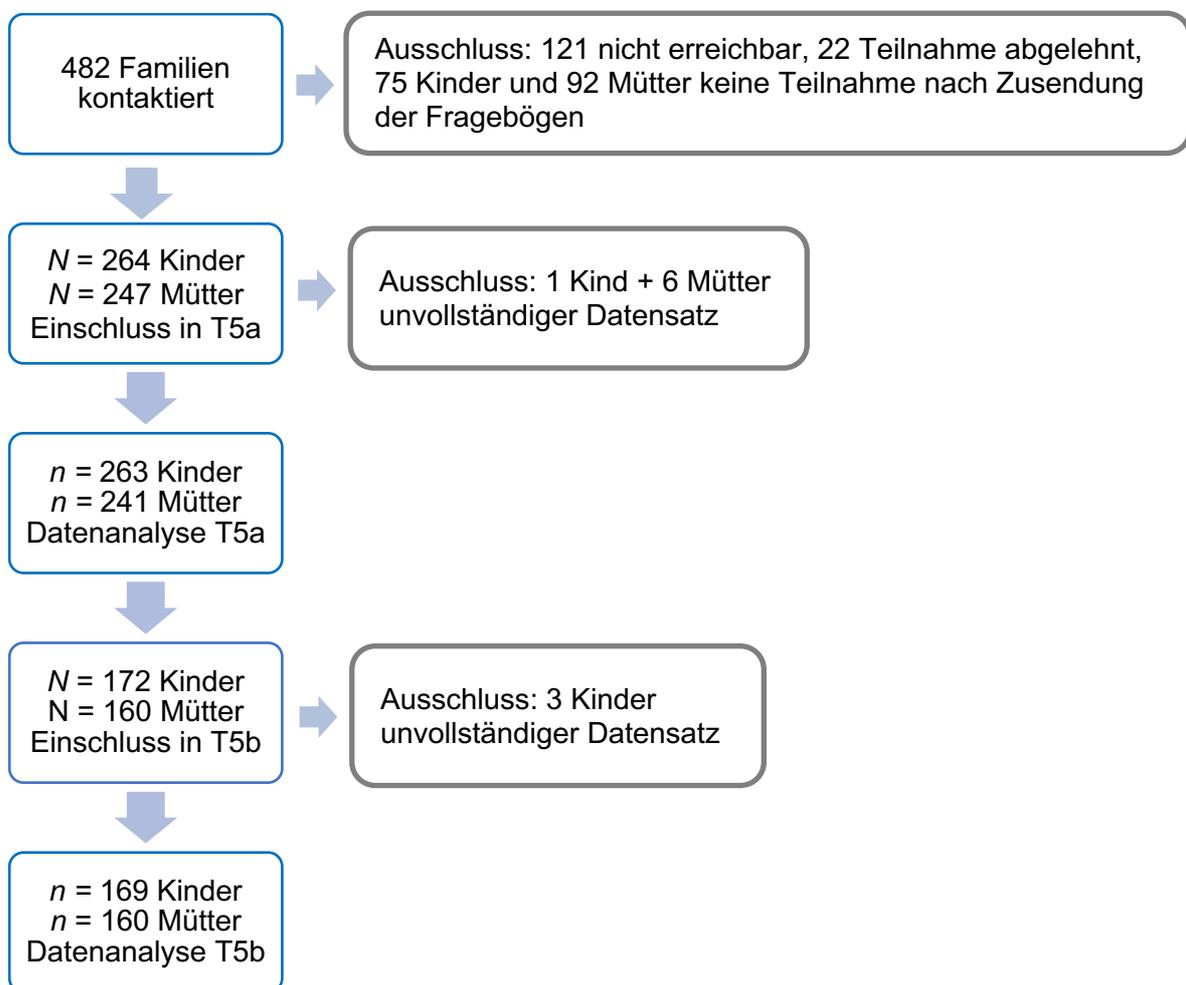


Insgesamt wurden zu T5 482 Familien kontaktiert, die an mindestens einer POSEIDON Erhebungswelle teilgenommen hatten und bei denen eine Einwilligung zur Rekontaktierung vorlag. Von diesen Familien konnten 361 erreicht und aufgeklärt werden, die restlichen 121 wurden nicht erreicht. Insgesamt gaben 339 Familien ihr Einverständnis an der Studie teilzunehmen, 22 lehnten ihre Teilnahme ab. Schlussendlich nahmen 264 Kinder und deren Eltern zu T5a teil. Bei der Rekontaktierung zu T5b nahmen 172 Kinder und deren Eltern teil. In die finale Stichprobe zur Datenauswertung wurden 263 Kinder und 241 Mütter für den ersten Teil der Erhebung eingeschlossen sowie 169 Kinder und 160 Mütter für den zweiten Teil der Erhebung (Nguyen et al., 2023).

Der Rekrutierungsprozess zu T5 ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2

Rekrutierungsprozess zu T5



2.1.4 Studienablauf

Die Erhebung T5 wurde in zwei Abschnitte aufgeteilt. Die Baseline Erhebung T5a fand zwischen Juli und Oktober 2020 statt. Das Follow-up T5b fand zwischen November 2020 und Februar 2021 statt. Aufgrund der pandemiebedingten Kontaktbeschränkungen im Jahr 2020 wurde die Studie online durchgeführt. Die Probanden wurden zuerst telefonisch kontaktiert und zur Teilnahme eingeladen. Falls die Probanden telefonisch nicht erreichbar waren, wurden sie postalisch oder per E-Mail kontaktiert. Bei Interesse zur Teilnahme wurden sie über die Studie per Telefon mündlich über den Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt und schriftlich informiert mit einem Aufklärungsbogen. Die Eltern erhielten eine Einladung per E-Mail mit Link zur Online-Studie. Das schriftliche Einverständnis der Eltern wurde eingeholt. Auf Wunsch wurden die Fragebögen auch postalisch versendet. Die Follow-up Fragebögen zu T5b wurden an alle Familien versendet, die auch zu T5a teilgenommen hatten und einer erneuten Kontaktaufnahme zugestimmt hatten. Hierbei handelte es sich um modifizierte Versionen der Baseline Fragebögen zu T5a. Eine Familie erhielt insgesamt drei Fragebögen zu einem Erhebungszeitpunkt. Das Elternteil, das sich primär um das Kind kümmerte, sollte einen Fragebogen über das Kind beantworten. Beide Elternteile sollten jeweils die *Adult Self-Report* Version des Fragebogens beantworten (siehe 2.2.1). Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 5,00 € pro beantworteten Fragebogen (Nguyen et al., 2023).

Die Erhebung wurde mittels *REDCap* erstellt. REDCap ist eine webbasierte Applikation zur Erstellung und Verwaltung von Studien. Die Daten wurden gesammelt und verwaltet mit *REDCap electronic data capture tools* (Harris et al., 2019; Harris et al., 2009).

2.2 Testinstrumente

Die hier verfasste Arbeit betrachtet Daten aus den verschiedenen Erhebungen T1, T4 und T5. Eine Gesamtübersicht ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Instrumente werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Tabelle 2

Übersicht verwendeter Daten in der hier verfassten Arbeit

Zeitpunkt	Mutter	Kind
T1	Perceived Stress Scale	-
T4	Perceived Stress Scale Mini International Neuropsychiatric Interview	Cortisolkonzentration im Speichel Cortisolkonzentration im Morgenurin
T5	CRISIS	CRISIS

2.2.1 Fragebogen CRISIS

Zu den erhobenen Zeitpunkten wurde der etablierte Fragebogen *CRISIS - The Coronavirus Health Impact Survey V.0.2* (Merikangas et al., 2020) mit den Versionen *Adult Self-Report* und *Parent Caregiver* verwendet, der am *National Institute of Mental Health* entwickelt wurde. Sowohl die Baseline- als auch die Folgerhebung sind lizenziert (Creative Commons (CC) BY 4.0) und frei verfügbar zum Download

(www.crisissurvey.org). Tabelle 3 stellt eine Übersicht des CRISIS mit den einzelnen Kategorien und Subskalen dar.

Tabelle 3

Übersicht des CRISIS

Kind	Elternteil 1	Elternteil 2
	Hintergrundinformation	
	Allgemeiner Gesundheitszustand	
	COVID-19 Gesundheits- und Belastungsstatus	
	Lebensveränderungen	
	Tägliches Verhalten*	
	Emotionen/Sorgen*	
	Mediennutzung*	
	Substanzkonsum*	

Anmerkung: Es wurde unterschieden zwischen der Kind - *Parent Caregiver* und Elternteil 1 bzw. 2 – *Adult Self-Report* Version. *Diese Fragen bezogen sich im Allgemeinen auf die Lebenssituation zum Zeitpunkt drei Monate vor Beginn der Pandemie (erhoben zu T5a) und auf die letzten zwei Wochen während der Pandemie (erhoben zu T5a und T5b).

Die psychische Belastung wurde mittels der CRISIS Emotionen und Sorgen Skala gemessen (Merikangas et al., 2020). Das Instrument beinhaltet 10 Fragen auf einer fünfstufigen Likert Skala. Diese sind zum Teil eine Adaption des *Circumplex Model of Affect* (Larsen & Diener, 1992; Posner et al., 2005). Die Fragen erheben bei Kindern bzw. Müttern: Wie (1) besorgt, (2) glücklich oder traurig, (3) entspannt oder ängstlich, (4) zappelig oder unruhig, (5) erschöpft oder müde, (6) irritierbar oder reizbar und (7) einsam sie waren; außerdem (8) wie sehr sie übliche Aktivitäten genießen konnten, (9) wie gut sie sich konzentrieren oder fokussieren konnten, (10) wie häufig sie negative Gedanken oder über unangenehme Erfahrungen nachgedacht haben. Dabei sind zwei der Fragen (2 und 8) invers gestellt. Ein Skalenmittelwert des Instruments wurde ermittelt. Je höher der Skalenmittelwert war, desto höher war die psychische Belastung.

Die Konstruktvalidität des Instruments konnte in anderen Studien gezeigt werden (Nikolaidis et al., 2021). Die interne Reliabilität wurde zu jedem erhobenen Zeitpunkt für Kinder und Mütter mittels Cronbach's alpha berechnet und war durchgängig in einem hohen Bereich ($\alpha = 0,82 - 0,89$).

Im ersten Teil der Studie wurde die psychische Belastung drei Monate vor der Pandemie retrospektiv erfasst (fortlaufend mit T5prä bezeichnet) sowie die psychische Belastung zum Zeitpunkt während der Pandemie (T5a). Im zweiten Teil der Studie wurde nur die psychische Belastung während der Pandemie erhoben (T5b).

2.2.2 Perceived Stress Scale

Anhand der *Perceived Stress Scale* (PSS) wurde das subjektive Stressempfinden der Mutter zu den Zeitpunkten T1 und T4 erhoben. Hierzu wurde eine deutsche Übersetzung der amerikanischen Originalversion verwendet (Cohen et al., 1983). Der PSS Wert zu T1 wird fortlaufend als pränataler Stress definiert.

Der Fragebogen besteht aus 14 Items, die das Ausmaß des subjektiven Stressempfindens der Mutter während des letzten (Schwangerschafts-)Monats

messen. Die Items werden auf einer fünfstufigen Likertskala (0 = *nie* bis 4 = *sehr häufig*) erfasst. Sieben der Items werden invertiert erfragt. Es wurde ein Summenscore aus allen Items gebildet, der einen Wert zwischen 0 und 56 annehmen kann. Je höher dieser Wert war, desto mehr Stress wurde empfunden. Zu T4 wurde erneut das subjektive Stressempfinden aller Mütter mit der PSS erhoben. Die interne Reliabilität wurde berechnet und war mit Cronbach's $\alpha_{T1} = 0,88$ und $\alpha_{T4} = 0,85$ hoch.

2.2.3 Mini International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.

Die Erfassung einer früheren MDD der Mutter erfolgte zu T4 mit dem *Mini- International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.), einem strukturierten psychiatrischen Experteninterview (Sheehan et al., 1998). Es wurde die Version 5.0.0 in der deutschen Übersetzung verwendet (Ackenheil et al., 1999). Es ist ein Instrument zur Diagnostik psychiatrischer Störungen wie zum Beispiel affektiver, psychotischer, Angst- und Zwangsstörungen. Das Instrument orientiert sich dabei an entsprechenden Kriterien des ICD-10 und DSM-IV. Verglichen mit dem Standardverfahren SCID-P (Structured Clinical Interview for DSM-IV, Patient Edition) erwies es sich als valide. Die Retest-Reliabilitäten liegen je nach Diagnose zwischen 0,35 und 1,00 (Sheehan et al., 1998).

2.3 Biologische Proben

2.3.1 Cortisol im Speichel

Die Stressreaktivität des Kindes zu T4 wurde mittels der Cortisolkonzentration im Speichel gemessen vor einem Stresstest sowie 10, 30 und 40 Minuten nach Beendigung. Es handelt sich dabei um eine Adaptation des *Trier Social Stress Tests* (TSST; (Kirschbaum et al., 1993).

Bei dem adaptierten TSST spielten die Kinder mit der testleitenden Person ein Spiel. Die Kinder mussten farbige Magnete einem farblich passenden Tier zuordnen. Ein rotes Licht leuchtete auf, wenn die Zeit abgelaufen war. Die testleitende Person schaltete ferngesteuert die Ampel immer auf rot, bevor das Kind das Spiel beenden konnte. Demzufolge verlor das Kind in jedem Fall und erhielt wiederholt negatives Feedback. Eine genaue Beschreibung des Ablaufs kann Send, Bardtke, Gilles, Wolf, Sütterlin, Kirschbaum, et al. (2019) entnommen werden.

Der Speichel wurde mittels Salivetten (Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) gewonnen. Die Proben wurden für fünf Minuten mit 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und bis zur Analyse bei -80°C gelagert. Die Cortisolkonzentration im Speichel wurde mit der Technik Chemilumineszenz Immunoassay mit hoher Sensitivität gemessen (IBL International, Hamburg, Deutschland) und \log_{10} transformiert. Die Fläche unter der Kurve (engl. Area under the curve with respect to increase (AUC_i)) (Pruessner et al., 2003) wurde im Verhältnis zur Basalcortisolkonzentration berechnet. Die AUC_i stellt die Cortisolkonzentration im Verlauf nach Stressinduktion dar.

Ausreißer drei Standardabweichungen unter oder über dem Mittelwert wurden an den nächstliegenden Wert innerhalb von drei Standardabweichungen winsorisiert.

2.3.2 Cortisol im Morgenurin

Zu T4 wurde die nächtliche Aktivität des HHN-Systems anhand der Cortisolkonzentration im Morgenurin des Kindes gemessen (Send, Bardtke, Gilles, Wolf, Sütterlin, Wudy, et al., 2019).

Die Cortisolkonzentration im Morgenurin wurde mittels Turbulent Flow Chromatographie in Kombination mit (Hochleistungs-)Flüssigchromatographie mit

Massenspektrometrie-Kopplung (TFC-HPLC-MS/MS) gemessen. Diese Werte wurden korrigiert für die Kreatininkonzentration im Urin. Hierfür wurde der Quotient aus Cortisol- und Kreatininkonzentration gebildet. Die korrigierten Werte wurden log₁₀ transformiert.

2.4 Ethikvotum

Es liegt ein positives Votum der Medizinischen Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (Vorsitz: Prof. Dr. med. Jens P. Striebel) vom 02.06.2020 vor (Nummer: 2020-577N). Die Studie wurde beim Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00022180).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit *R Statistical Environment* Version 3.5.1 durchgeführt.

Zur deskriptiven Analyse der Stichprobenergebnisse wurden für metrische Variablen Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum ermittelt, für nominalskalierte Variablen die absolute und relative Häufigkeit. Die Attritionsanalyse zwischen den Teilnehmenden zu T5 und den ausgestiegenen Teilnehmenden wurde mittels t-Test (Welch) durchgeführt.

Die Überprüfung der Hypothesen erfolgte mittels t-Tests, Varianzanalysen, Pearson und Spearman Korrelationen sowie multipler linearer Regressionsanalysen.

Für die psychische Belastung wurden die invertierten Items umcodiert und die Skalenmittelwerte für die drei erhobenen Zeitpunkte T5prä, T5a und T5b ermittelt. Für das subjektive Stresserleben PSS zu T1 und T4 wurde jeweils ein Summenscore gebildet. Falls nur ein Item des PSS fehlte, wurde dieses aus dem Mittelwert der restlichen 13 Items berechnet.

Vor Anwendung der folgend genannten statistischen Testverfahren wurden die Variablen auf Normalverteilung grafisch und mittels Shapiro-Wilk Test (nur Variable psychische Belastung) geprüft.

Um die psychische Belastung im Verlauf zu beurteilen, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) durchgeführt. Unterschiede zwischen den Zeitpunkten wurden mittels Post-hoc-Test untersucht. Auf Sphärizität wurde geprüft.

Um Korrelationen zwischen der psychischen Belastung der Kinder und der Mütter zu berechnen, wurde die Korrelation nach Pearson angewendet.

Die multiple lineare Regressionsanalyse wurde zur Überprüfung der Hypothesen 3, 4 und 5 durchgeführt. Die Voraussetzungsprüfungen zeigten Normalverteilung sowie Homoskedastizität der Residuen, keine Multikollinearität und keine Autokorrelation. Als abhängige Variable wurde für die Hypothesen 3, 4 und 5 die Änderung der psychischen Belastung des Kindes bzw. der Mutter zur Pandemie (T5prä zu T5a) definiert. Als unabhängige Variablen wurden der pränatale Stress der Mutter zu T1 (Hypothese 3), die log₁₀ korrigierte Cortisolkonzentration im Speichel (Hypothese 4a), die Cortisolkonzentration im Morgenurin (Hypothese 4b), der pränatale Stress der Mutter zu T1 (Hypothese 5a) und der subjektiv empfundene Stress der Mutter zu T4 (Hypothese 5b) definiert. In einem weiteren Schritt wurde für folgende Kovariaten kontrolliert: Geschlecht, Alter des Kindes, Tragen einer Windel, Zeitpunkt der Probengewinnung des Morgenurins und Zeitpunkt des Stresstests. Die verwendeten Variablen zur Überprüfung der Hypothesen 3, 4 und 5 sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Korrelation zwischen einer MDD-Diagnose und der psychischen Belastung der Mutter während der Pandemie (H₆) wurde mit der Spearman Korrelation berechnet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen mit $p < 0,05$ festgelegt. Eine post-hoc-Power

Analyse wurde für die Hypothese 1 durchgeführt mit GPower 3.1.9.7 (Faul et al., 2009). Die Power für diese Analyse lag bei einer Gesamtstichprobengröße von $n = 169$, einem Effekt von $f = 0,24$; einer mittleren Korrelation der wiederholten Messungen von $r \sim 0,6$ und drei Messungen bei einem hohen Wert von $> 0,99$ (Nguyen et al., 2023).

Tabelle 4

Übersicht der Variablen für die statistische Analyse der Hypothesen 3, 4 und 5

Analyse	Unabhängige Variable(n)	Abhängige Variable	Kovariate(n)
		Änderung der psychischen Belastung...	
Hypothese 3	PSS zu T1	...des Kindes	Alter des Kindes Geschlecht des Kindes
Hypothese 4a	Cortisolkonzentration im Speichel	...des Kindes	Zeitpunkt des Stresstests
Hypothese 4b	Cortisolkonzentration im Morgenurin	...des Kindes	Tragen einer Windel Zeitpunkt der Probengewinnung des Morgenurins
Hypothese 5a	PSS zu T1	...der Mutter	Alter des Kindes
Hypothese 5b	PSS zu T4	...der Mutter	Alter des Kindes

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Ergebnisse

3.1.1 Deskriptive Ergebnisse der Gesamtstichprobe

Die Gesamtstichprobe umfasste $N = 264$ Kinder und $N = 247$ Mütter zu T5a und $N = 172$ Kinder und $N = 160$ Mütter zu T5b. Eine Übersicht der verwendeten Variablen ist in Tabelle 5 dargestellt. Aufgrund fehlender Werte wurden $n = 1$ Kind und $n = 6$ Mütter zu T5a und $n = 3$ Kinder zu T5b von den statistischen Analysen ausgeschlossen. In der zuletzt erhobenen Kohorte waren Cortisolwerte im Speichel von $n = 205$ Kindern und Morgenurin-Cortisolwerte von $n = 226$ Kindern verfügbar. Hinsichtlich der PSS-Werte der Mütter wurden Daten von $n = 210$ Müttern zu T1 und $n = 241$ zu T4 eingeschlossen (Nguyen et al., 2023).

Von den Müttern, die zu T5 teilnahmen und von denen Daten zur früheren MDD-Diagnose verfügbar waren, hatten $n = 60$ Mütter (24,6%) eine MDD-Diagnose und $n = 184$ (75,4%) keine Diagnose angegeben (Abbildung 3).

Tabelle 5

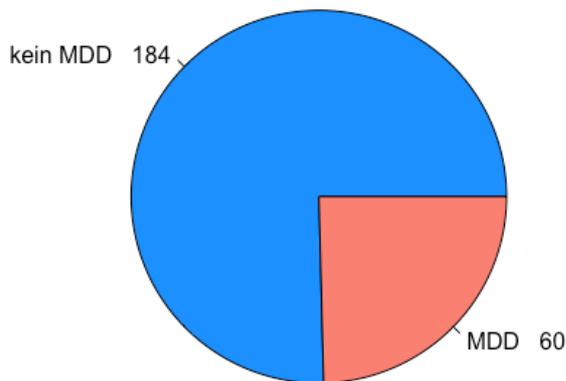
Deskriptive Ergebnisse der Teilnehmenden zu T5

	Kinder				Mütter			
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
Alter T5a	264	7,75	0,71	7 – 9	247	40,73	4,49	27 – 52
Alter T5b	172	8,02	0,76	7 – 10	160	40,94	4,62	25 – 52
CRISIS T5prä	263	1,89	0,57	1 – 4,3	241	2,26	0,60	1,1 – 4,9
CRISIS T5a	263	2,39	0,71	1 – 4,8	241	2,74	0,74	1,1 – 5,0
CRISIS T5b	169	2,28	0,65	1 – 4,0	160	2,69	0,67	1,1 – 4,7
Cortisol Speichel*	205	2,61	9,43	-24,32 – 26,85				
Cortisol Morgenurin**	226	-0,46	0,38	-1,62 – 0,55				
PSS T1					210	20,20	8,20	2 – 49
PSS T4					241	23,41	7,69	8 – 46

Anmerkung: *AUCi, **log10-transformiert

Abbildung 3

Absolute Häufigkeit der Mütter mit einer früheren MDD-Diagnose



Anmerkung: Diagnosestellung erfolgte mit M.I.N.I. zu T4, erfragt wurden frühere sowie zu T4 aktuelle MDD (lifetime MDD).

3.1.2 Deskriptive Ergebnisse der ausgestiegenen Teilnehmenden

Zwischen den Teilnehmenden zu T5 und denen, die aus der Studie ausgestiegen sind, unterschieden sich einige Parameter signifikant. Vergleichsweise hatten die Teilnehmenden zu T5 höhere Cortisolwerte im Speichel ($t(302) = 2,09$; $p = 0,04$) sowie ein vermindertes Stressempfinden zu T1 ($t(394) = 2,95$; $p = 0,003$) und T4 ($t(325) = 2,05$; $p = 0,04$). Die Cortisolkonzentration im Morgenurin ($t(293) = 0,97$; $p = 0,33$) unterschied sich jedoch nicht signifikant. Eine Übersicht der Variablen ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6

Deskriptive Ergebnisse der ausgestiegenen Teilnehmenden

	Kinder				Mütter			
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
Cortisol Speichel*	132	0,55	8,39	-15,72 – 26,85				
Cortisol Morgenurin**	142	-0,50	0,39	-1,36 – 0,40				
PSS T1					193	22,66	8,53	5 – 44
PSS T4					155	25,05	7,80	7 – 42

Anmerkung: *AUCi, **log10-transformiert,

3.1.3 Alter der Kinder und Mütter

Das Durchschnittsalter der Kinder zu T5a lag bei $M = 7,75$ ($SD = 0,71$) Jahren und zu T5b bei $M = 8,02$ ($SD = 0,76$) Jahren (Abbildung 4). Das Durchschnittsalter der Mütter betrug zu T5a $M = 40,73$ ($SD = 4,49$) Jahre und zu T5b $M = 40,94$ ($SD = 4,62$) Jahre (Abbildung 5).

Abbildung 4

Altersverteilung der Gesamtstichprobe der Kinder zu T5a $n = 264$ (A) und T5b $n = 172$ (B)

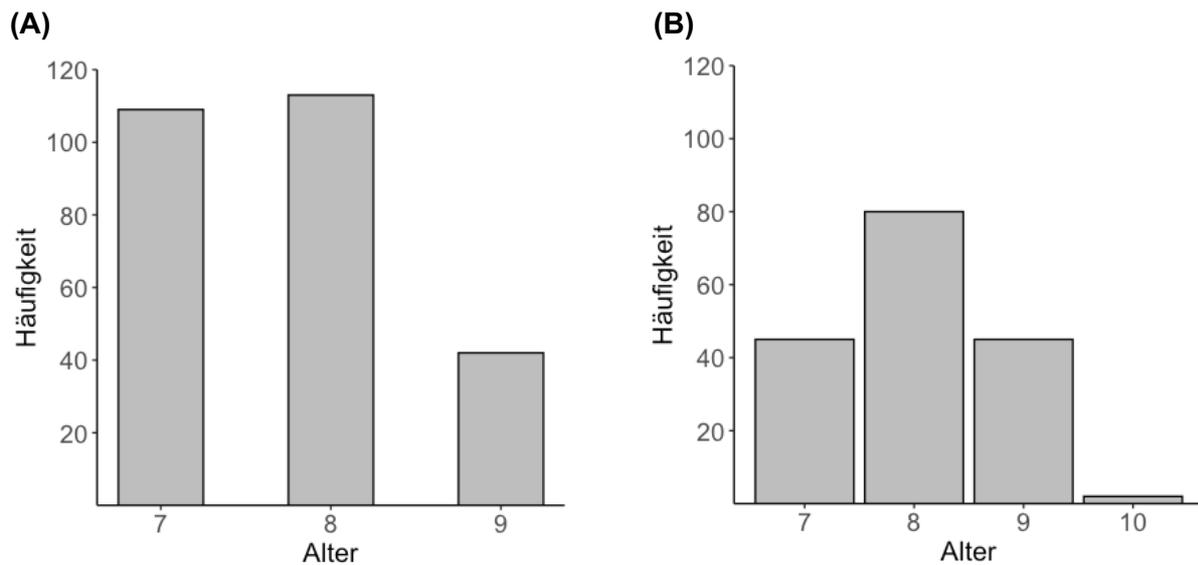
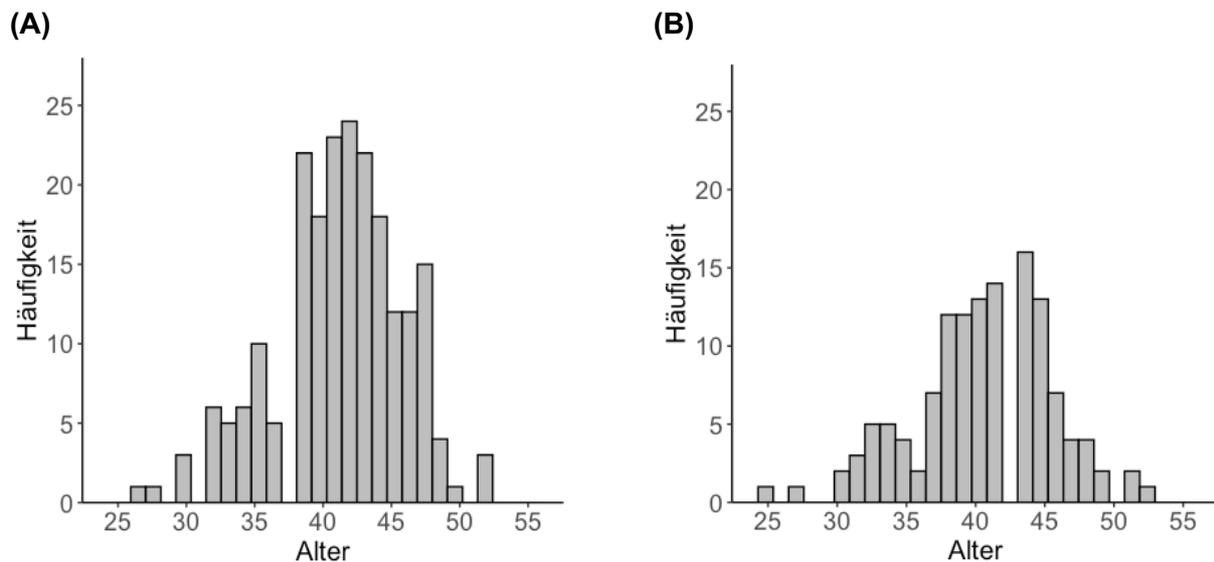


Abbildung 5

Altersverteilung der Gesamtstichprobe der Mütter zu T5a $n = 247$ (A) und T5b $n = 160$ (B)



3.1.4 Psychische Belastung der Kinder und Mütter zu T5

Die Häufigkeitsverteilung der psychischen Belastung gemessen anhand des CRISIS zu allen erhobenen Zeitpunkten zu T5 ist in Abbildung 6, 7 und 8 graphisch dargestellt.

Abbildung 6

Psychische Belastung der Kinder (A) und Mütter (B) vor der Pandemie (T5prä)

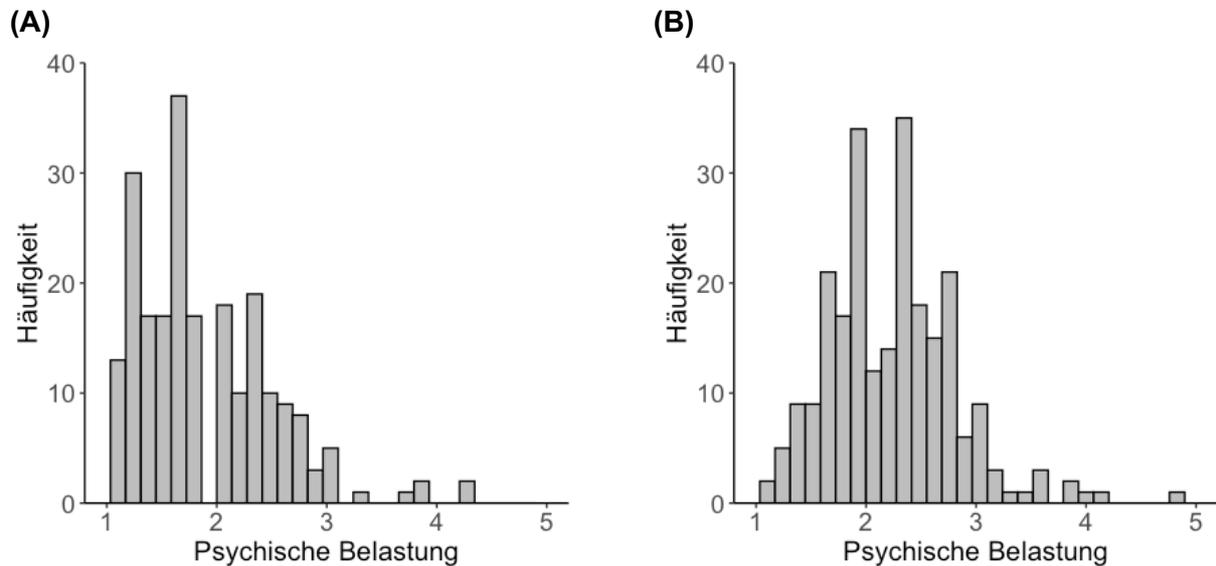


Abbildung 7

Psychische Belastung der Kinder (A) und Mütter (B) während der Pandemie zu T5a

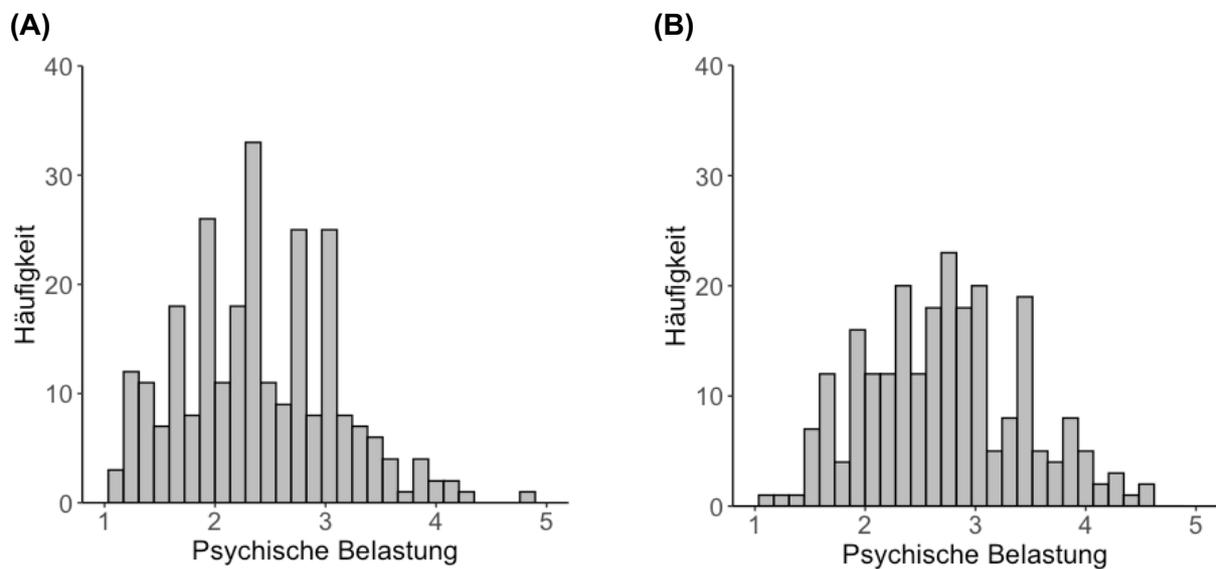
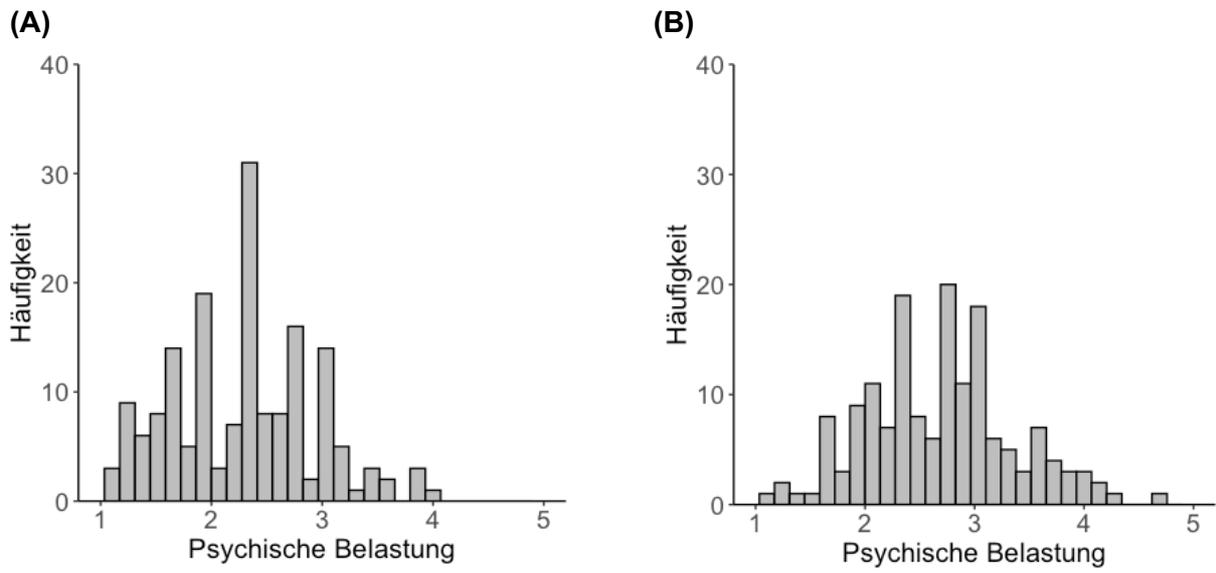


Abbildung 8

Psychische Belastung der Kinder (A) und Mütter (B) während der Pandemie zu T5b



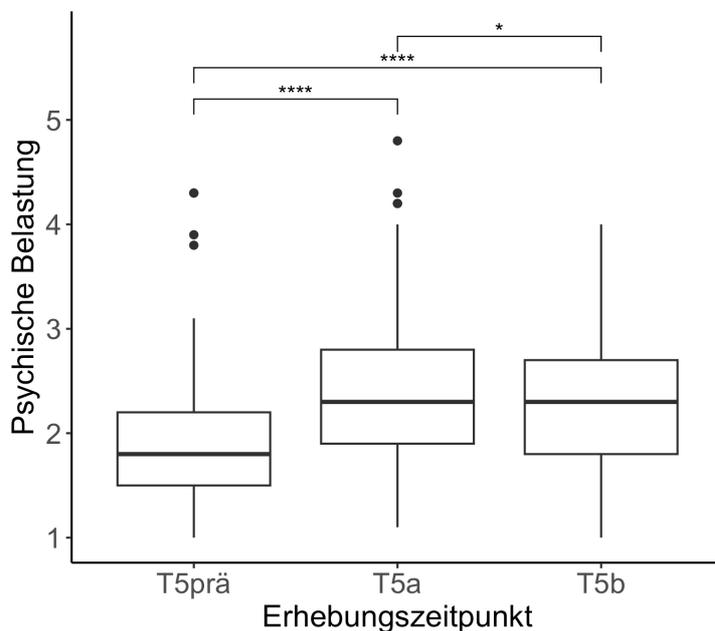
3.2 Psychische Belastung im Verlauf der COVID-19 Pandemie

3.2.1 Psychische Belastung im Verlauf der COVID-19 Pandemie bei Kindern

Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Unterschied der psychischen Belastung der Kinder zwischen den Erhebungszeitpunkten vor und im Verlauf der Pandemie ($F(2,336) = 76,40; p < 0,001$). Dies ist graphisch in Abbildung 9 dargestellt. Eine höhere psychische Belastung während der Pandemie (T5a) im Vergleich zu vor der Pandemie (T5prä) wurde beobachtet ($t(168) = -12,0; p < 0,001$). Im Verlauf der Pandemie (T5b) nahm die psychische Belastung der Kinder im Vergleich zum Beginn der Pandemie (T5a) ($t(168) = 2,77; p = 0,006$) ab. Sie war jedoch immer noch ausgeprägter als vor der Pandemie (T5prä) ($t(168) = -8,88; p < 0,001$).

Abbildung 9

Psychische Belastung der Kinder im Verlauf



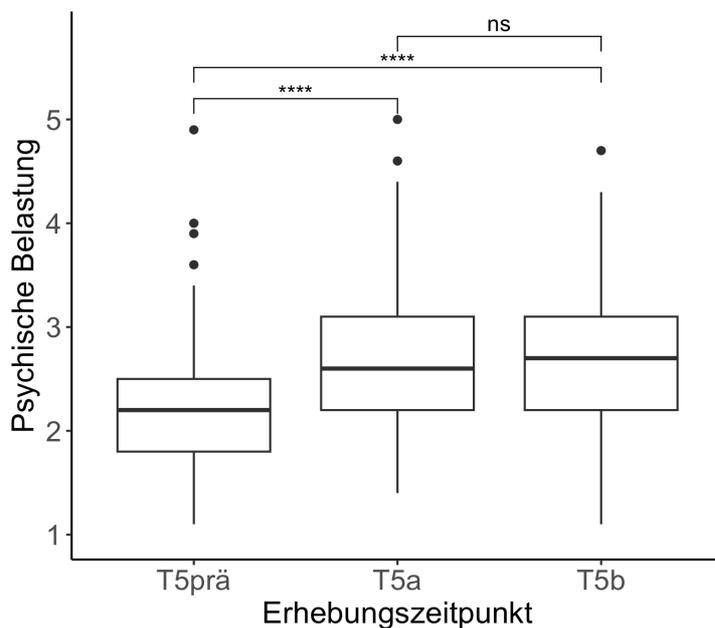
Anmerkung: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$

3.2.2 Psychische Belastung im Verlauf der COVID-19 Pandemie bei Müttern

Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Unterschied der psychischen Belastung der Mütter zwischen den Erhebungszeitpunkten vor und im Verlauf der Pandemie ($F(2,314) = 67,55; p < 0,001$), wie in Abbildung 10 dargestellt. Eine höhere psychische Belastung im Vergleich zu vor der Pandemie (T5prä) wurde sowohl zu Beginn (T5a) ($t(157) = -9,50; p < 0,001$) als auch im Verlauf der Pandemie (T5b) ($t(157) = -10,4; p < 0,001$) beobachtet. Im Verlauf der Pandemie (T5b) änderte sich die psychische Belastung der Mütter im Vergleich zum Beginn der Pandemie (T5a) nicht signifikant ($t(157) = 0,45; p = 0,65$).

Abbildung 10

Psychische Belastung der Mütter im Verlauf



Anmerkung: **** $p < 0,0001$; ns = nicht signifikant

3.3 Korrelation zwischen psychischer Belastung der Kinder und Mütter

Die psychische Belastung der Kinder und die der Mütter korrelierte signifikant positiv zu allen erhobenen Zeitpunkten. In Abbildung 11 ist die Interkorrelation aller erhobenen Werte zur psychischen Belastung von Kindern und Müttern dargestellt. Konkret bestand eine moderate positive Korrelation vor der Pandemie zu T5prä ($n = 241; r = 0,43; p < 0,001$), eine starke positive Korrelation zu T5a ($n = 241; r = 0,59; p < 0,001$) und eine moderate positive Korrelation zu T5b während der Pandemie ($n = 156; r = 0,49; p < 0,001$). Die Korrelation zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten ist jeweils in Abbildung 12 (vor der Pandemie zu T5prä (A), während der Pandemie zu T5a (B) sowie zu T5b (C)) dargestellt.

Abbildung 11

Interkorrelation zwischen psychischer Belastung der Kinder und Mütter zu allen erhobenen Zeitpunkten

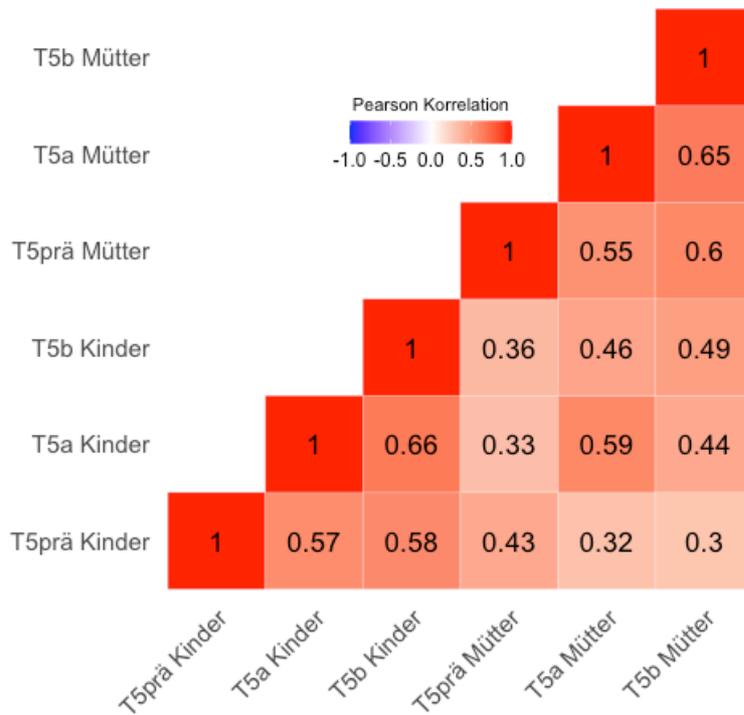
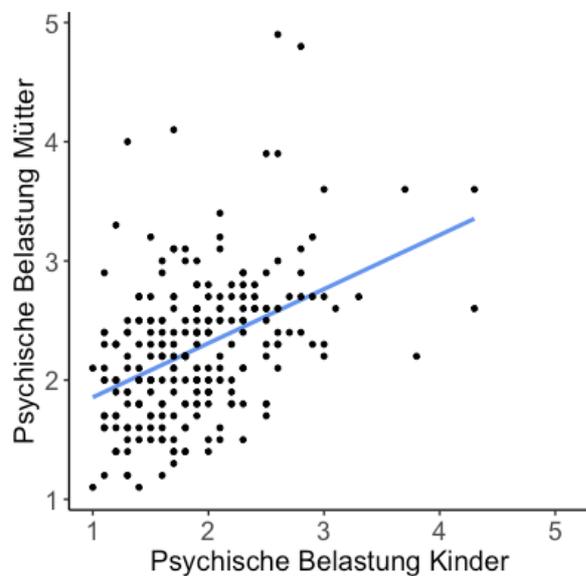
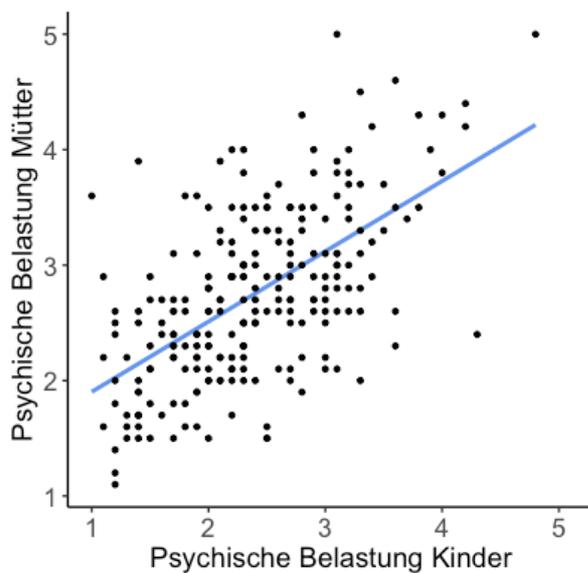


Abbildung 12

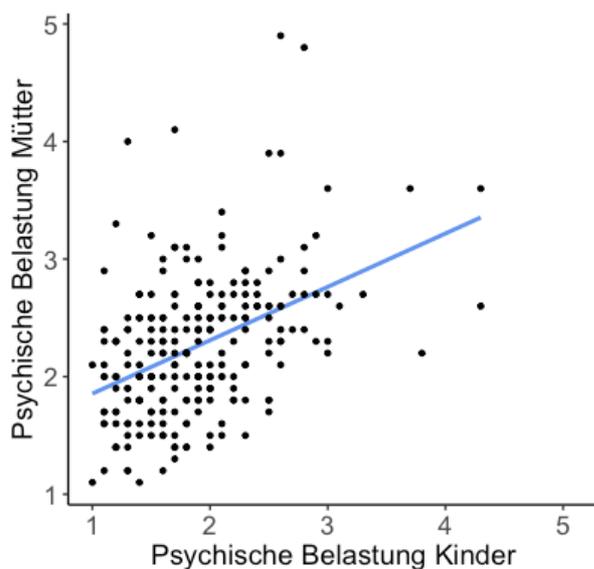
(A) Korrelation zwischen psychischer Belastung der Kinder und Mütter zu T5prä



(B) Korrelation zwischen psychischer Belastung der Kinder und Mütter zu T5a



(C) Korrelation zwischen psychischer Belastung der Kinder und Mütter zu T5b



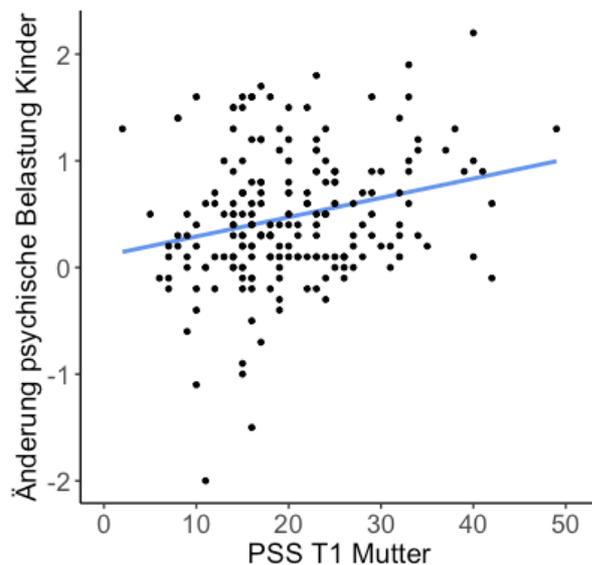
3.4 Assoziation zwischen früherem Stresserleben der Mutter und Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie

Eine multiple lineare Regression zeigte, dass 6% der Varianz der Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie ($F(3, 205) = 4,58; p = 0,004; R^2 = 0,063$) durch die Faktoren PSS der Mutter zu T1, Alter und Geschlecht des Kindes erklärt werden konnte. Das Regressionsmodell ist graphisch in Abbildung 13 und die Regressionsparameter sind in Tabelle 7 dargestellt.

Pränatal empfundener Stress der Mutter zu T1 war ein signifikanter Prädiktor für die Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie. Alter und Geschlecht des Kindes waren keine signifikanten Prädiktoren.

Abbildung 13

Regressionsmodell: Vorhersage der Änderung der psychischen Belastung des Kindes mit PSS T1 der Mutter

**Tabelle 7**

Regression: abhängige Variable Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie, unabhängige Variablen PSS T1 Mutter, Alter und Geschlecht des Kindes

	B	SE B	t	p
Konstante	0,437	0,484	0,904	0,367
PSS T1	0,018	0,005	3,511	<0,001
Alter Kind	-0,042	0,056	-0,752	0,453
Geschlecht Kind	0,005	0,082	0,057	0,955

3.5 Assoziation zwischen früherer Aktivität des HHN-Systems des Kindes und Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie

3.5.1 Hypothese 4a

Es bestand keine Signifikanz bei der multiplen linearen Regression mit der Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie als abhängige Variable und der AUCi als unabhängige Variable sowie dem Zeitpunkt des Stresstests als Kovariate ($F(2, 201) = 0,51$; $p = 0,60$; $R^2 = 0,005$).

3.5.2 Hypothese 4b

Es bestand keine Signifikanz bei der multiplen linearen Regression mit der Änderung der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie als abhängige Variable und der Cortisolkonzentration im Morgenurin als unabhängige Variable sowie das Tragen einer Windel und die Uhrzeit der Probengewinnung als Kovariaten ($F(3, 221) = 0,46$; $p = 0,71$; $R^2 = 0,006$).

3.6 Assoziation zwischen früherem Stresserleben der Mutter und Änderung der psychischen Belastung der Mutter zur Pandemie

3.6.1 Hypothese 5a

Es bestand keine Signifikanz bei der multiplen linearen Regression mit der Änderung der psychischen Belastung der Mutter zur Pandemie als abhängige Variable und dem PSS zu T1 als unabhängige Variable sowie dem Alter des Kindes als Kovariate ($F(2, 191) = 1,23; p = 0,29; R^2 = 0,013$).

3.6.2 Hypothese 5b

Es bestand keine Signifikanz bei der multiplen linearen Regression mit der Änderung der psychischen Belastung der Mutter zur Pandemie als abhängige Variable und dem PSS zu T4 als unabhängige Variable sowie dem Alter des Kindes als Kovariate ($F(2, 218) = 0,89; p = 0,41; R^2 = 0,008$).

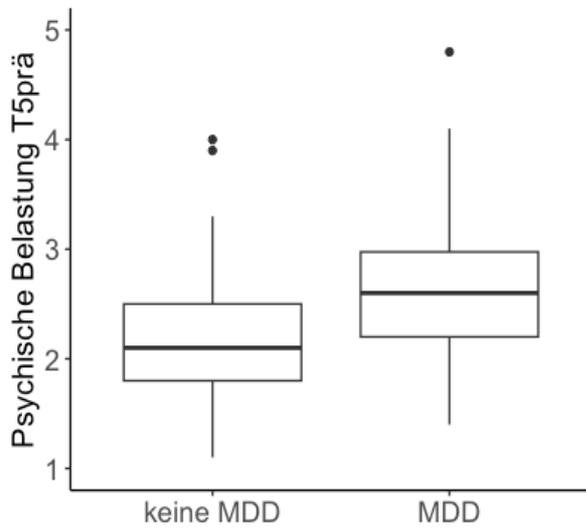
3.7 Korrelation zwischen MDD-Diagnose und psychischer Belastung der Mutter

Es bestand zwischen einer früheren MDD-Diagnose und der psychischen Belastung der Mutter eine signifikante, moderate, positive Korrelation vor der Pandemie T5prä ($n = 223; \rho = 0,31; p < 0,001$) sowie eine signifikante, schwache, positive Korrelation während der Pandemie zu T5a ($n = 223; \rho = 0,23; p < 0,001$) und zu T5b ($n = 151; \rho = 0,20; p = 0,013$).

Die Verteilung der psychischen Belastung, unterschieden zwischen MDD und keiner MDD-Diagnose, ist in Abbildung 14 zu den Zeitpunkten vor der Pandemie T5prä (A), während der Pandemie zu T5a (B) und zu T5b (C) dargestellt. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sowie die einzelnen deskriptiven Parameter der psychischen Belastung zusammen.

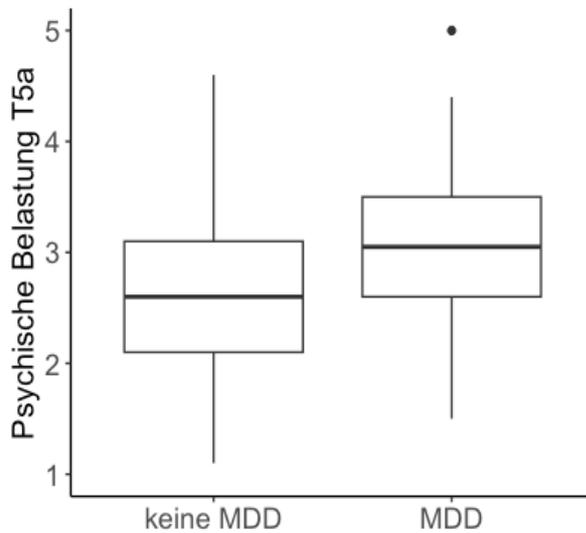
Abbildung 14

(A) Verteilung der psychischen Belastung vor der Pandemie zu T5prä bei keiner und bei MDD-Diagnose



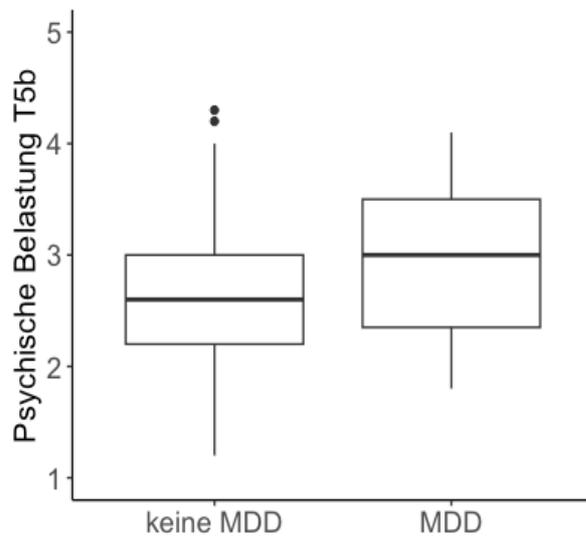
Anmerkung: keine MDD $n = 169$, MDD $n = 54$

(B) Verteilung der psychischen Belastung während der Pandemie zu T5a bei keiner und bei MDD-Diagnose



Anmerkung: keine MDD $n = 169$, MDD $n = 54$

(C) Verteilung der psychischen Belastung während der Pandemie zu T5b bei keiner und bei MDD-Diagnose



Anmerkung: keine MDD $n = 117$, MDD $n = 34$

Tabelle 8

Parameter der Korrelationsanalyse und deskriptive Parameter der psychischen Belastung (CRISIS Score)

	T5prä		T5a		T5b	
ρ	0,31		0,23		0,20	
p	< 0,001		< 0,001		0,013	

	CRISIS Score					
	MDD	keine MDD	MDD	keine MDD	MDD	keine MDD
n	54	169	54	169	34	117
M	2,6	2,15	3,05	2,65	2,92	2,61
SD	0,65	0,51	0,73	0,70	0,62	0,64
$Min - Max$	1,4 - 4,8	1,1 - 4,0	1,5 - 5,0	1,1- 4,6	1,8 - 4,1	1,2 - 4,3

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung zentraler Ergebnisse und Einordnung

In der vorliegenden Arbeit wurde die psychische Belastung von $n = 263$ Kindern und $n = 241$ Müttern während der COVID-19 Pandemie untersucht sowie die Assoziation zu den stressbezogenen Faktoren pränataler Stress, Aktivität des HHN-Systems im Kindsalter von 45 Monaten, früheres Stressempfinden als auch frühere Psychopathologie der Mutter. Hinzugezogen wurden psychometrische, biologische und psychiatrische Daten. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der psychischen Belastung sowohl bei Kindern als auch bei Müttern während der Pandemie. Zudem war pränataler Stress ein signifikanter Prädiktor für den Stress der Kinder während der Pandemie.

4.1.1 COVID-19 und psychische Belastung

Die psychische Belastung von Kindern und Müttern war zu beiden untersuchten Zeiträumen (Juli bis Oktober 2020; November 2020 bis Februar 2021) während der Pandemie höher als zur Zeit vor der Pandemie. Im Verlauf zeigte sich, dass die psychische Belastung der Kinder zum späteren Untersuchungszeitpunkt im Zeitraum von November 2020 bis Februar 2021 etwas geringer war, aber immer noch signifikant höher als zum Zeitpunkt vor der COVID-19 Pandemie. Allerdings konnte bei den Müttern keine signifikante Veränderung im Verlauf der Erhebung festgestellt werden. Die Hypothese 1a lässt sich somit bestätigen, wohingegen die Hypothese 1b sowohl für Kinder als auch Mütter verworfen werden muss.

Es erscheint schlüssig, dass die psychische Belastung während der Pandemie erhöht ist, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Die Ergebnisse dieser Studie reihen sich damit in die Resultate anderer Studien ein (Bendau, Petzold, et al., 2021; Bussières et al., 2021; Peters et al., 2020; Petzold et al., 2020; Racine et al., 2021). Es wurde jedoch erwartet, dass die psychische Belastung im Verlauf sowohl bei untersuchten Kindern als auch Müttern zu beiden Zeitpunkten zunimmt. Allerdings gibt es hierzu heterogene Ergebnisse. Zahlreiche Studien beobachteten ebenfalls eine Zunahme der psychischen Belastung verglichen zu vor der Pandemie, sowohl bei Erwachsenen (Adams et al., 2021; Daly et al., 2022; Fancourt et al., 2021; Pierce et al., 2021; Robinson et al., 2022) als auch bei Kindern (Achterberg et al., 2021; Bignardi et al., 2020; Ravens-Sieberer et al., 2023; Ravens-Sieberer et al., 2020). Dagegen deuteten andere Studien darauf hin, dass sich die psychische Gesundheit im Verlauf bei Erwachsenen (Adams et al., 2021; Bartels et al., 2022; Bendau, Plag, et al., 2021; Fancourt et al., 2021; Hajek et al., 2022; Robinson et al., 2022) und Kindern (Achterberg et al., 2021; Essler et al., 2021; Raw et al., 2021) verbesserte.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in den vielen Faktoren liegen, die die psychische Gesundheit während der Pandemie hätten beeinflussen können. Dazu zählen insbesondere pandemiebedingte Faktoren, wie zum Beispiel Umfang der staatlichen Maßnahmen und Einschränkungen, Schul- bzw. Arbeitsplatzschließung, Berichterstattung zur gegenwärtigen Lage in den Medien und Infektionszahlen. Auch soziale und ökonomische Faktoren, die unabhängig von der Pandemie waren, wie beispielsweise die Wohngegend, Größe der Wohnfläche, Anzahl der Mitglieder im Haushalt, weitere Geschwister und Betreuungssituation hätten sich stark auf die Lebenssituation von Kindern und Eltern auswirken können (Rider et al., 2021). Je nach Ausprägung der Faktoren, könnten diese sich stresssteigernd oder aber resilienzfördernd auswirken. Je nach Studiendesign wurden

bei den verschiedenen Studien unterschiedliche Faktoren in die Betrachtung der psychischen Gesundheit einbezogen, was eine Variation der Ergebnisse ermöglicht. Außerdem ist es wichtig, die untersuchte Zeitspanne, das Alter der Kinder, das untersuchte Land und die jeweilige Region beim Vergleich der Studienergebnisse zu beachten. Während des ersten Erhebungszeitraums T5a von Juli 2020 bis Oktober 2020 wurden die im Frühjahr 2020 erlassenen Beschränkungen in Deutschland wieder sukzessive gelockert. Bis Anfang/Mitte September 2020 nahmen die Infektionszahlen auch stetig ab. Dadurch nahmen Möglichkeiten der Freizeitgestaltung wieder zu. Longitudinale Untersuchungen beobachteten, dass sich die psychische Gesundheit wieder verbesserte, nachdem Maßnahmen gelockert oder aufgehoben wurden (Raw et al., 2021). Während des zweiten Erhebungszeitraums T5b von November 2020 bis Februar 2021 nahmen die Beschränkungen und Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie zu. Im Dezember wurde ein Lockdown in ganz Deutschland bis zum Frühjahr 2021 erlassen. Die Infektionszahlen stiegen in kurzer Zeit sehr schnell an. Insbesondere bei Betrachtung der Beschränkungen zum zweiten Untersuchungsraum war zu erwarten, dass die psychische Belastung höher sein würde als zum ersten Untersuchungszeitraum. So stellten auch Bignardi et al. (2020) eine Verschlechterung depressiver Symptome bei Kindern im Alter von 7-10 Jahren während des Lockdowns fest.

Allerdings zeigten auch andere Studien, dass sich die psychische Gesundheit bei Erwachsenen während des Lockdowns besserte (Bartels et al., 2022; Fancourt et al., 2021). Mehrere mögliche Faktoren könnten erklären, weshalb in der POSEIDON Kohorte Kinder eine leichte Verbesserung der psychischen Belastung im Verlauf der Pandemie aufwiesen. Eine Anpassung an die sich ändernden Umstände sowie das Erlernen effektiver Coping-Mechanismen könnten die psychische Gesundheit gestärkt haben. Auch das soziale Umfeld der Kinder wie zum Beispiel die Eltern und Lehrende in der Schule haben möglicherweise verbesserte Strategien entwickelt und ausgebaut, um die Kinder zu unterstützen. Strukturelle Verbesserungen in der Schule im neuen Schuljahr sowie die Adaptation an eine schon bekannte Situation, könnten ebenfalls zur Erklärung herangezogen werden. Die Erfahrungen der Monate zuvor während der Pandemie trugen womöglich dazu bei, die veränderte Lebenssituation besser einzuschätzen, zu gestalten sowie mit Problemen umzugehen.

Mütter zeigten im Vergleich zu vor der Pandemie eine höhere psychische Belastung zu beiden untersuchten Zeitpunkten während der Pandemie. Es konnte entgegen der Erwartung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden zwischen den beiden Zeitpunkten während der Pandemie. Auch bei den Müttern könnte die ausbleibende Verschlechterung durch verbesserte Adaptation und Coping-Mechanismen erklärt werden. Im Gegensatz zu den Kindern wurde bei den Müttern jedoch keine Verbesserung der psychischen Gesundheit beobachtet. Dies könnte daran liegen, dass sich zusätzliche negative Faktoren auf die psychische Belastung ausgewirkt haben. Beispielsweise könnten aufgrund der länger andauernden Pandemie auch saisonale Effekte eine Rolle gespielt haben (Meesters & Gordijn, 2016) und somit möglicherweise zusätzlich zu einer erhöhten psychischen Belastung während der zweiten Erhebung (T5b) im Winter beigetragen haben. Zusätzlich könnten Mütter auch mehr Stress durch die andauernde Belastung mit der Erziehung ihrer Kinder gehabt haben. Ein möglicher Grund könnte sein, dass insbesondere während der Pandemie die Kindererziehung mehr Ressourcen und Energie beansprucht hat. Womöglich hatten Mütter dadurch weniger Ressourcen als ihre Kinder, um die eigene psychische Gesundheit zu verbessern. Es bleibt somit die Frage offen, ob Mütter von den Veränderungen der Pandemie stärker betroffen waren, da bei ihnen eine Besserung im Verlauf ausblieb im Gegensatz zu den untersuchten Kindern.

Abschließend ist es wichtig, noch allgemeine Umstände zu betrachten, die möglicherweise das Ergebnis der untersuchten psychischen Belastung beeinflusst haben und erklären könnten. Die Lockdown Bedingungen in Deutschland waren verglichen zu anderen Ländern eher mild. Es gab beispielsweise keinen strikten Lockdown, bei dem es nicht oder nur eingeschränkt erlaubt war, die eigene Wohnung bzw. das Haus zu verlassen. Zusätzlich wurden ökonomische Probleme durch finanzielle staatliche Unterstützung abgemildert.

Ahrens und Kollegen (2021) diskutierten in diesem Zusammenhang die *Psychosocial gain from adversity* Theorie (Mancini, 2019). Diese beinhaltet, dass Änderungen des sozialen Umfeldes aufgrund einer gemeinsamen aversiven Erfahrung wie der Pandemie, zu einer Besserung der psychischen Gesundheit beitragen können. Möglicherweise war aus diesem Grund die psychische Belastung während der Pandemie unter den Befragten moderat erhöht und nahm im Verlauf, trotz belastender äußerer Umstände, nicht stark zu.

Übereinstimmend mit der Hypothese 2, korrelierte die psychische Belastung der Kinder zu allen befragten Zeitpunkten signifikant positiv mit der psychischen Belastung der Mütter. Am stärksten war die Korrelation zum ersten Erhebungszeitraum der Pandemie, gefolgt vom zweiten Erhebungszeitraum. Auch vor der Pandemie korrelierte die psychische Belastung von Müttern und Kindern. Mehrere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse der Korrelation während der Pandemie (Russell et al., 2020; Spinelli et al., 2020).

Dies unterstützt die Annahme, dass Eltern und deren psychische Gesundheit ein wichtiger Mediator für emotionale Probleme und Verhaltensprobleme bei Kindern sind. Insbesondere in einer Ausnahmesituation wie der COVID-19 Pandemie, die mit hohem Stress einhergeht, nehmen Eltern eine wichtige Rolle ein und beeinflussen maßgeblich die psychische Gesundheit ihrer Kinder. Dementsprechend kann erhöhter Stress der Eltern sich negativ auf die psychische Gesundheit der Kinder auswirken, zum Beispiel durch mehr Konflikte zwischen Eltern und Kindern oder Überreaktivität in der Erziehung (Achterberg et al., 2021).

Eine stabile Familie ist in Zeiten einer sich ständig ändernden unsicheren Situation wie der COVID-19 Pandemie ein relevanter protektiver Faktor. Erziehungsmethoden und Coping-Mechanismen der Eltern nehmen Einfluss auf die psychische Gesundheit der Kinder (Singh et al., 2020). Eltern können Kinder dabei unterstützen mit zunehmendem Stress umzugehen, z.B. durch Förderung körperlicher Aktivität, Erhalt eines sozialen Netzwerks und Aufrechterhalten von Routinen, Stabilität und Konstanz im Alltag. Die Kommunikation zwischen Eltern und Kindern ist hierbei sehr bedeutsam. Ein sorgsamer Umgang und altersgerechte Erklärungen der Pandemie können Symptome einer Depression, Angst und Stress reduzieren (Rider et al., 2021). Es ist auch deshalb wichtig, die psychische Gesundheit der Eltern zu fördern, insbesondere in Zeiten erhöhter Belastungen, da sich dies positiv auf die Gesundheit der Kinder auswirken kann.

4.1.2 Assoziationen zu früher erhobenen Stressprädiktoren

Es konnte gezeigt werden, dass der pränatal empfundene Stress der Mutter ein Prädiktor für psychische Belastung des Kindes zur Pandemie war. Je höher der Pränatalstress der Mutter war, desto größer war die Zunahme der psychischen Belastung des Kindes zum ersten Zeitpunkt der Pandemie. Daraus lässt sich schließen, dass Pränatalstress sich noch Jahre später auf die psychische Belastung des Kindes auswirken kann. Als Kofaktoren wurden auch Geschlecht und Alter des Kindes betrachtet. Diese nahmen aber keinen signifikanten Einfluss.

Mehrere Studien konnten bereits beobachten, dass sich Pränatalstress negativ auf die Gesundheit und Entwicklung des Kindes auswirkt (Van den Bergh et al., 2020). Außerdem ist pränataler Stress assoziiert mit Belastungen nach der Geburt, welche die Erziehung und die Entwicklung des Kindes beeinträchtigen (Glover et al., 2018). Des Weiteren ist erwägenswert, dass Pränatalstress zusätzlich den wesentlichen Effekt verstärkt, den die pandemiebedingten Stressoren auf die erhöhte Belastungssituation während der Pandemie hatten. Unter „normalen“ Umständen würde Pränatalstress als Prädiktor womöglich nicht messbar sein. Es ist jedoch unklar, inwiefern hier das Alter des Kindes, die Art und der Zeitpunkt des Pränatalstresses die untersuchte Assoziation beeinflussen.

Der gemessene Einfluss von Pränatalstress ist allerdings klein. Bei der Interpretation sollte beachtet werden, dass der zu T1 erhobene Stress vor der Geburt mit der Perceived Stress Scale insgesamt eher im mittleren Skalenbereich lag. Dies deutet darauf hin, dass die Mütter in der Schwangerschaft im Schnitt moderat belastet waren und deshalb Pränatalstress weniger starke Auswirkungen haben könnte.

Ein weiterer relevanter Faktor ist das Alter des Kindes. Es gibt einige Studien, die ebenfalls den Einfluss von Pränatalstress zu Zeiten der COVID-19 Pandemie untersucht haben und zeigten, dass sich Pränatalstress negativ auf die Gesundheit von Kindern auswirkt (Buthmann et al., 2024; Duguay et al., 2022; Provenzi et al., 2023). Die Vergleichbarkeit ist jedoch limitiert, da das Alter der Kinder in der untersuchten POSEIDON Kohorte deutlich höher und nicht homogen ist, sondern einen Bereich von sieben bis zehn Jahren umfasst. Womöglich verändert sich der Einfluss von Pränatalstress auf die psychische Gesundheit im Verlauf der Entwicklung und war deshalb nicht sehr groß im untersuchten Alter.

Wie bereits diskutiert, kann die pandemiebedingte Veränderung zu mehr Stress, aber auch zur Entwicklung von Anpassungsmechanismen führen, die im Laufe des Lebens von Vorteil sein können. Möglicherweise sind die Kinder auch positiv an den Stress angepasst und weniger anfällig für (Pränatal-)Stress. Individuelle Unterschiede in der Entwicklung könnten erklären, weshalb es einen messbaren Effekt gibt, der aber trotzdem relativ klein ist.

Folgende Studien in dieser Geburtskohorte sollten untersuchen, ob anhaltende Effekte nach der Pandemie messbar sind und ob in einigen Jahren die psychische Belastung Einfluss auf die künftige Stressreaktivität der Kinder bzw. Jugendlichen nimmt.

Die Aktivität des HHN-Systems des Kindes im Alter von 45 Monaten zu T4 war kein signifikanter Prädiktor für die Änderung der psychischen Belastung zur Pandemie. Zu T4 war erhöhter Pränatalstress mit einer geringeren Cortisolreaktivität, gemessen an geringeren Cortisolwerten im Speichel nach einem Stresstest (TSST) sowie mit einem niedrigeren Cortisolbasalwert im Morgenurin des Kindes assoziiert.

In der Literatur wird diskutiert, dass sich die Aktivität des HHN-Systems im Verlauf des Lebens verändern kann. Bis zum Alter von zwei Jahren sei die Aktivität des HHN-Systems vermindert und in der Zeit der Adoleszenz erhöht. In den Lebensjahren dazwischen ist in Diskussion, ob sich eine eindeutige Richtung identifizieren lässt (Agorastos et al., 2019). Dies könnte erklären, weshalb die frühere Aktivität des HHN-Systems kein Prädiktor für den zur Pandemie erlebten Stress der untersuchten Kinder im Alter von 7-10 Jahren ist.

Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass sich die Regulation des HHN-Systems aufgrund des erlebten Stresses während der Pandemie individuell ändert und deshalb keine Assoziation mehr zur früheren Aktivität des HHN-Systems besteht. Möglicherweise ließe sich ein Zusammenhang mit aktuellen Cortisolmessungen erkennen. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass die psychische

Gesundheit sowie emotionale Probleme und Verhaltensprobleme während der COVID-19 Pandemie mit Parametern der Aktivität des HHN-Systems assoziiert sind. Beispielsweise hing Einsamkeit bei Jugendlichen mit einer abgeflachten CAR (Jopling et al., 2021) und bei Erwachsenen mit erhöhten Cortisolwerten im Speichel zusammen (Haucke et al., 2022; Hopf et al., 2022).

In zukünftigen Untersuchungen dieser Kohorte sollten zur Beurteilung der Entwicklung der Reaktivität des HHN-Systems erneut Stimulationstests durchgeführt werden. Mehrere Studien konnten bereits Zusammenhänge nachweisen zwischen Veränderungen des HHN-Systems und später auftretenden internalisierenden Störungen (Laurent et al., 2015; LeMoult, Ordaz, et al., 2015; Zajkowska et al., 2022). Es wäre interessant zu untersuchen, ob umgekehrt eine erhöhte psychische Belastung während der COVID-19 Pandemie ein Prädiktor für die Reaktivität des HHN-Systems ist.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem wahrgenommenen Stress der Mutter vor der Geburt zu T1, im Kindsalter von 45 Monaten zu T4 und der Änderung der psychischen Belastung zur Pandemie.

Die Belastung durch Stress variiert abhängig von Faktoren, die durch verschiedene Lebensumstände während bestimmter Lebensabschnitte vorrangig bestehen. Zu T1 im letzten Trimenon der Schwangerschaft, zu T4 während des Vorschulalters des Kindes sowie zu T5 während einer Pandemie überwiegen, abhängig von individuellen Faktoren und Umwelteinflüssen, unterschiedliche Belastungen. Womöglich ist der wahrgenommene Stress der Mutter zu früheren Untersuchungszeitpunkten deshalb kein signifikanter Prädiktor.

In einer anderen Kohortenstudie war die Verschlechterung der psychischen Gesundheit der Mütter während der Pandemie auch unabhängig von früheren Psychopathologien (Racine et al., 2021).

Es bestand nur eine geringe Korrelation zwischen der MDD-Diagnose der Mutter zu einem früheren Zeitpunkt und der psychischen Belastung während der Pandemie. Dies deutet darauf hin, dass Frauen, die jemals an einer Depression erkrankt waren, nicht deutlich vulnerabler für erhöhte pandemiebedingte Belastung sind.

Eine andere Studie zeigte, dass die Zunahme von depressiven Symptomen bei Müttern während der Pandemie unabhängig von vorherigen psychischen Erkrankungen wie Depression und Angst ist (Racine et al., 2021). Andererseits waren in einer weiteren Studie frühere psychische Erkrankungen wie Depression prädiktiv für subjektiv mehr Belastung und eine schlechtere psychische Gesundheit während der Pandemie (Bauer et al., 2022).

Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass die Zahl der Mütter mit einer MDD-Diagnose in der hier beschriebenen Erhebung klein und daher weniger aussagekräftig ist. Dazu war auch die psychische Belastung der Mütter im Allgemeinen während der Pandemie nicht stark erhöht.

4.2 Limitationen

Bei der Interpretation der Daten der vorliegenden Studie müssen mehrere Limitationen bedacht werden.

Die Datenerfassung fand nur online statt, weil die notwendigen Kontaktbeschränkungen Untersuchungen in Präsenz nicht zuließen. Ein erneuter Stresstest und Cortisolmessungen waren daher nicht umsetzbar.

Die Beantwortung der Fragebögen über die Kinder erfolgte durch die Mütter. Dies führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse, da Erziehungsberechtigte die psychische

Gesundheit ihrer Kinder anders einschätzen (Achenbach et al., 1987). Eltern, denen es ebenfalls schlechter ging, hatten möglicherweise eine veränderte Wahrnehmung und eher eine negativere Einschätzung der psychischen Gesundheit ihrer Kinder während der Pandemie. Insbesondere die Korrelation zwischen mütterlicher und kindlicher psychischer Belastung während der Pandemie muss daher zurückhaltend interpretiert werden.

Die Fragebögen wurden nur zu wenigen Erhebungszeitpunkten beantwortet und die Erhebungszeiträume deckten insgesamt nur vier Monate ab. Entwicklungen während dieser Zeit waren dynamisch. Die psychische Belastung könnte abhängig davon variieren, ob die Fragen am Anfang oder am Ende des Zeitraums beantwortet wurden. Zudem wurden die Fragen über die Umstände vor der Pandemie retrospektiv in der ersten Hälfte der Erhebung beantwortet. Es muss in Betracht gezogen werden, dass der Unterschied während einer sehr belasteten Lebenssituation noch größer erscheint und die Zeit vor der Pandemie dadurch womöglich positiver bewertet wurde, als sie es tatsächlich war. Dementsprechend ist die ermittelte Verschlechterung der psychischen Gesundheit möglicherweise größer bemessen.

Die Vergleichbarkeit zu anderen Studienergebnissen ist eingeschränkt, aufgrund des nicht deckungsgleich untersuchten Zeitraums, des geographischen Raums und der damit einhergehenden Beschränkungen sowie der untersuchten Art der psychischen Belastung.

Es sollte auch genauer betrachtet werden, anhand welcher Variablen die psychische Belastung gemessen wurde. Im verwendeten CRISIS Fragebogen bewerteten fünf von insgesamt zehn Items negative Emotionen, drei Items positive Emotionen und zwei Items waren neutral formuliert. Die Vergleichbarkeit ist limitiert, wenn in anderen Studien nicht dasselbe Instrument verwendet wurde.

Insgesamt weist die Kohorte eine geringe Diversität auf. Die Probandinnen haben einen durchschnittlich hohen Bildungsabschluss, ein hohes Haushaltsnettoeinkommen bzw. einen hohen sozioökonomischen Status. Daher sind die Ergebnisse nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung Deutschlands.

In der Berechnung der multiplen Regressionsanalysen wurden mehrere Kovariaten wie Alter und Geschlecht des Kindes einbezogen. Allerdings könnten pandemiespezifische Kovariaten ebenfalls die Ergebnisse beeinflussen. Von Relevanz wären zum Beispiel, ob man selbst oder eine nahestehende Person an COVID-19 erkrankt war, ein Arbeitsplatzverlust, Dauer von Schulschließungen und Betreuungseinrichtungen, die finanzielle Situation, Anzahl sozialer Kontakte, Wohnsituation, Qualität der Beziehung zwischen Eltern, Kindern und evtl. weiteren Familienmitgliedern. Eine weitere Differenzierung der psychischen Belastung nach diesen Kriterien könnte Aufschluss geben über potenzielle Risiko- und Resilienzfaktoren für die psychische Gesundheit.

Die Perceived Stress Scale wurde bei den Müttern in der hier beschriebenen Erhebung nicht ermittelt. Dies hätte ermöglicht, die Werte aus vorherigen Erhebungen direkt mit dem Stressempfinden während der Pandemie zu vergleichen. Zusätzlich wäre ein Vergleich zu früherem Stress genauer möglich gewesen.

Der pränatal empfundene Stress war insgesamt im Mittel nicht sehr hoch und die Spannweite der Werte variiert stark. Dies muss bei der Interpretation berücksichtigt werden. Beim Vergleich mit anderen Studien, ist zu beachten, wie Pränatalstress definiert wird und welche Spannweite dieser Wert annimmt.

Eine große Limitation der Studie ist, dass die Aktivität und Reaktivität des HHN-Systems zum hier beschriebenen Erhebungszeitpunkt nicht gemessen wurde. Um die

Entwicklung des HHN-Systems und der Regulation betrachten zu können, sind mehrere Messungen biologischer Marker von Relevanz.

4.3 Stärken dieser Studie

Das longitudinale Studiendesign ermöglicht eine Beurteilung der Entwicklung von Kindern und den Einfluss verschiedener stressbezogener Prädiktoren auf die psychische Gesundheit.

In der hier beschriebenen Erhebung konnten diese Aspekte vor dem Hintergrund der COVID-19 Pandemie als ein multifaktorieller Stressor untersucht werden. Validierte Instrumente zur Bewertung der psychischen Gesundheit wurden hierzu eingesetzt.

Außerdem ist es von großer Bedeutung, Kinder und ihre Mütter zusammenhängend zu untersuchen, um mögliche Effekte des transgenerationalen Stressses zu beobachten. Bereits durch die Untersuchung vor der Geburt konnte erforscht werden, ob und inwiefern pränataler Stress Auswirkungen auf die Gesundheit von Kindern im Verlauf der Entwicklung hat.

Hervorzuheben ist, dass frühere biologische Variablen ebenfalls integriert wurden, ebenso wie psychiatrische Daten der Mutter. Dies ermöglicht eine umfassendere Betrachtung von Stress als multifaktoriellen Einflussfaktor und trägt dazu bei, das Verständnis über die Entstehung psychischer Erkrankungen und die Bedeutung von Stress in diesem Kontext zu vertiefen.

4.4 Ausblick

Die aktuelle Studie konnte zeigen, dass die Pandemie negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit sowohl von Kindern als auch Erwachsenen hatte. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass das Risiko für Depression und Angst während dieser Zeit anstieg. Dies ist von besonderer Relevanz, da die pandemiebedingten Stressoren emotionale Probleme bestärken. Da Stress viele Auslöser hat und von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, muss ein multimodales Konzept betrachtet werden, um verschiedene Präventionsansätze für Kinder und Erwachsene zu entwickeln. Trotz der moderaten psychischen Belastung der Mütter und Kinder ist es wichtig, die Resilienz zunehmend zu stärken, um einen Schutz vor einer Vielzahl von Stressoren aufzubauen.

Zum anderen müssen die gesundheitlichen Probleme, die aus der Pandemie resultierten, angesprochen und behandelt werden, um längerfristige Folgen zu minimieren.

Insbesondere sollte hierbei die Beziehung zwischen Eltern und Kindern hervorgehoben werden, da diese sowohl positiv als auch negativ Einfluss auf die psychische Gesundheit nehmen kann. Eltern sollten darüber aufgeklärt werden, wie sie in stressigen Zeiten ihre Kinder zusätzlich unterstützen und selbst ihre psychische Gesundheit stärken können oder wo sie Unterstützung erhalten. Dies können verschiedene Arten der Unterstützung sein, beispielsweise ausreichende Entlastung bei der Betreuung der Kinder, Vereinbarkeit von Arbeit und Kinderbetreuung oder finanzielle Sicherheit.

Interessant ist, dass Pränatalstress das Stressempfinden während der Pandemie negativ beeinflusst hat. Auch wenn der Effekt klein ist, sollte dies nicht außer Acht gelassen werden. Zukünftige Studien sollten untersuchen, inwiefern Pränatalstress mit zukünftigem Stressempfinden zusammenhängt und ob dies anhand biologischer Prädiktoren messbar ist.

Auch die nicht signifikanten Ergebnisse dieser Arbeit liefern weitere Erkenntnisse für die zukünftige Erforschung von Stress.

Die frühere Reaktivität des HHN-Systems nach einem Stresstest und der Cortisolbasalwert des Kindes waren keine signifikanten Prädiktoren für die Änderung der psychischen Belastung zur Pandemie. Das Ergebnis der aktuellen Studie lässt vermuten, dass die Regulation des HHN-Systems in dem aktuell untersuchten Alter nicht eindeutig ist oder dass Umweltfaktoren wie die Pandemie sich stark auf die Regulation auswirken, sodass kein Effekt messbar ist. Jedoch könnte dies in einem fortgeschrittenen Alter der Adoleszenz wieder messbar und von Bedeutung sein. Es ist wichtig zu ermitteln, ob und wie sich die Regulation des HHN-Systems zukünftig entwickelt. Besonders interessant ist dabei der Zusammenhang zu besonderen Stressoren wie Pränatalstress und zu der Belastung während der COVID-19 Pandemie. Zukünftige Studien sollten erneut Cortisolmessungen einschließen, um eine mögliche Veränderung des HHN-Systems feststellen zu können.

Früher empfundener Stress der Mutter zeigte keinen Effekt auf das Stressempfinden der Mutter während der Pandemie. Die Ergebnisse widersprechen sich, denn bei Kindern war dieser Effekt messbar, bei Erwachsenen hingegen nicht. Dies kann auch positiv bewertet werden, da früherer Stress sich scheinbar nicht messbar auf die Anfälligkeit für folgenden Stress im Erwachsenenalter auswirkt.

Allerdings korrelierte eine vorbestehende Psychopathologie gering mit einer schlechteren psychischen Belastung während der Pandemie. Bei der Unterstützung von Menschen mit vorbestehenden psychischen Erkrankungen sollte darauf Rücksicht genommen werden. Zudem sollte in Betracht gezogen werden, ob Menschen, die jemals eine psychische Erkrankung hatten, vulnerabler sind für multiple Stressoren wie die Pandemie.

Eine erhöhte psychische Belastung während der Pandemie könnte sich auf die Stressregulation und Entwicklung von Kindern auswirken. Dies könnte langfristige Folgen nach sich ziehen, beispielsweise die Suszeptibilität für bestimmte Erkrankungen erhöhen. Daher sollten aktuell erhobene Daten zur psychischen Gesundheit als mögliche Prädiktoren für eine erhöhte Stressreagibilität in kommenden Erhebungen untersucht werden. Die COVID-19 Pandemie wurde potenziell als eine sehr belastende Zeit empfunden. Vielfach wurde nachgewiesen, dass belastende Kindheitserfahrungen mit einer veränderten Regulation des HHN-Systems zusammenhängen. Es ist wahrscheinlich, dass die Belastung während der Pandemie Einfluss nehmen wird auf die zukünftige psychische Gesundheit und Entwicklung des Stresssystems. Aus diesem Grund sollte dies eingängig anhand psychometrischer, psychiatrischer und biologischer Daten untersucht werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Vielfach wurde Stress als ein wichtiger Faktor bei der Entstehung psychischer Erkrankungen nachgewiesen. Insbesondere in der frühen Phase der Entwicklung wirkt sich Stress auf die Gesundheit und Regulierung physiologischer Systeme aus. Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System steuert die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol und wurde als relevanter Moderator intensiv untersucht. In der bisherigen Forschung konnte gezeigt werden, dass Pränatalstress mit einer veränderten Regulierung der Cortisolausschüttung zusammenhängt. Des Weiteren gehen diese Veränderungen auch mit einem erhöhten Risiko für psychische Erkrankungen wie beispielsweise Depression einher. Dies konnte bei Kindern unterschiedlichen Alters beobachtet werden. Es existieren jedoch heterogene Ergebnisse hinsichtlich der Richtung der Assoziation von Pränatalstress und Cortisolausschüttung. Außerdem ist unklar, inwiefern sich die Stressreagibilität verändert und welche weiteren Stressoren im Verlauf des Lebens die Wahrnehmung und Verarbeitung von Stress beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die psychische Belastung von $n = 263$ Kindern und $n = 241$ Müttern während der COVID-19 Pandemie untersucht. Außerdem wurden die Aktivität und Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems des Kindes im Alter von 45 Monaten sowie früheres Stresserleben der Mutter als Prädiktoren für das Stresserleben während der Pandemie betrachtet.

Die Erhebung wurde in zwei Abschnitte aufgeteilt. Der erste Teil wurde von Juli bis Oktober 2020 erhoben, der zweite Teil von November 2020 bis Februar 2021. Zur Einschätzung der psychischen Belastung wurde der CRISIS Fragebogen verwendet. Die Aktivität und Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems des Kindes im Alter von 45 Monaten wurde anhand des Cortisols im Speichel nach einem Stresstest und des Cortisols im Morgenurin ermittelt. Das frühere Stresserleben der Mutter wurde anhand der Perceived Stress Scale gemessen. Zusätzlich wurden psychiatrische Diagnosen der Mutter anhand eines klinischen psychiatrischen Interviews (M.I.N.I.) erfasst.

Die psychische Belastung der Kinder ($F = 76,40$; $p < 0,001$) und Mütter ($F = 67,55$; $p < 0,001$) war zu beiden untersuchten Zeitpunkten während der Pandemie höher verglichen zu vor der Pandemie. Dabei zeigte sich, dass die Kinder zum ersten Untersuchungszeitpunkt während der Pandemie im Vergleich zum zweiten eine höhere psychische Belastung hatten ($t = 2,77$; $p = 0,006$). Bei den Müttern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Erhebungen ($t = 0,45$; $p = 0,65$) festgestellt werden. Zu allen drei erhobenen Zeitpunkten korrelierte die psychische Belastung der Kinder und die der Mütter (vor der Pandemie $r = 0,43$; $p < 0,001$; zum ersten Untersuchungszeitpunkt $r = 0,59$; $p < 0,001$; zum zweiten Untersuchungszeitpunkt $r = 0,49$; $p < 0,001$).

Der pränatal erlebte Stress der Mutter war ein positiver Prädiktor für die Zunahme der psychischen Belastung des Kindes zur Pandemie ($F = 4,58$; $p = 0,004$; $R^2 = 0,063$). Allerdings waren die frühere Aktivität und Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems des Kindes im Alter von 45 Monaten keine signifikanten Prädiktoren.

Das Stresserleben der Mutter sowohl vor der Geburt als auch im Alter des Kindes von 45 Monaten war ebenfalls kein signifikanter Prädiktor für die Änderung der psychischen Belastung der Mutter zur Pandemie. Eine frühere Major Depression der

Mutter hing mit einer höheren psychischen Belastung der Mutter während der Pandemie zusammen. Die Korrelation war jedoch zu allen erhobenen Zeitpunkten gering (vor der Pandemie $\rho = 0,31$; $p < 0,001$; zum ersten Untersuchungszeitpunkt $\rho = 0,23$; $p < 0,001$; zum zweiten Untersuchungszeitpunkt $\rho = 0,20$; $p = 0,013$).

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass sowohl Kinder als auch Mütter während der COVID-19 Pandemie eine erhöhte psychische Belastung hatten und diese miteinander korrelierte. Damit reißen sie sich in die Ergebnisse aktueller Forschung ein. Möglicherweise lässt sich der unterschiedliche Verlauf bei Kindern und Müttern durch eine Anpassung und Resilienz der Kinder sowie eine verbesserte Unterstützung durch das soziale Umfeld erklären. Die Ergebnisse zeigen, dass während Zeiten hoher psychischer Belastung nicht nur die psychische Gesundheit der Kinder, sondern auch die der Eltern sowie die Eltern-Kind-Beziehung gestärkt werden sollte, um eine gesunde kindliche Entwicklung zu fördern. Zudem hatte Pränatalstress als Prädiktor einen Einfluss auf die psychische Belastung des Kindes. Dies bestärkt die Hypothese, dass Pränatalstress langfristig Einfluss auf die psychische Gesundheit von Kindern nimmt.

In zukünftigen Erhebungen dieser Kohorte sollten die stressbedingten Faktoren Pränatalstress sowie die Aktivität und Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems der Kinder weitergehend untersucht werden. Möglicherweise lassen sich zu einem späteren Zeitpunkt Veränderungen und auch Zusammenhänge zu früheren Ergebnissen feststellen. Außerdem sollte untersucht werden, ob die psychische Belastung während der Pandemie die Gesundheit und Entwicklung der Kinder, insbesondere die Stresswahrnehmung und -verarbeitung, im Verlauf beeinflusst.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Achenbach, T. M., Ivanova, M. Y., Rescorla, L. A., Turner, L. V., & Althoff, R. R. (2016). Internalizing/externalizing problems: Review and recommendations for clinical and research applications. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(8), 647-656. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.012>
- Achenbach, T. M., McConaughy, S. H., & Howell, C. T. (1987). Child/adolescent behavioral and emotional problems: implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychological Bulletin*, 101(2), 213-232. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.101.2.213>
- Achterberg, M., Dobbelaar, S., Boer, O. D., & Crone, E. A. (2021). Perceived stress as mediator for longitudinal effects of the COVID-19 lockdown on wellbeing of parents and children. *Scientific Reports*, 11(1), 2971. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81720-8>
- Ackenheil, M., Stotz-Ingenlath, G., Dietz-Bauer, R., & Vossen, A. (1999). MINI mini international neuropsychiatric interview, German version 5.0.0 DSM IV. *Psychiatrische Universitätsklinik München, Germany*.
- Adam, E. K., Doane, L. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., & Griffith, J. W. (2010). Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 921-931. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.12.007>
- Adam, E. K., Vrshek-Schallhorn, S., Kendall, A. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., & Craske, M. G. (2014). Prospective associations between the cortisol awakening response and first onsets of anxiety disorders over a six-year follow-up--2013 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 44, 47-59. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.014>
- Adams, E. L., Smith, D., Caccavale, L. J., & Bean, M. K. (2021). Parents Are Stressed! Patterns of Parent Stress Across COVID-19. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 626456. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.626456>
- Agorastos, A., & Chrousos, G. P. (2021). The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01224-9>
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Baker, D. G. (2019). Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation [Review]. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00118>
- Ahrens, K. F., Neumann, R. J., Kollmann, B., Brokelmann, J., von Werthern, N. M., Malyshau, A., Weichert, D., Lutz, B., Fiebach, C. J., Wessa, M., Kalisch, R., Plichta, M. M., Lieb, K., Tüscher, O., & Reif, A. (2021). Impact of COVID-19 lockdown on mental health in Germany: longitudinal observation of different mental health trajectories and protective factors. *Translational Psychiatry*, 11(1), 392. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01508-2>
- Apter-Levi, Y., Pratt, M., Vakart, A., Feldman, M., Zagoory-Sharon, O., & Feldman, R. (2016). Maternal depression across the first years of life compromises child psychosocial adjustment; relations to child HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*, 64, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.006>

- Barker, D. J. (2004). The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, 93(446), 26-33. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb00236.x>
- Bartels, C., Hessmann, P., Schmidt, U., Vogelgsang, J., Ruhleder, M., Kratzenberg, A., Treptow, M., Reh-Bergen, T., Abdel-Hamid, M., Heß, L., Meiser, M., Signerski-Krieger, J., Radenbach, K., Trost, S., Schott, B. H., Wiltfang, J., Wolff-Menzler, C., & Belz, M. (2022). Medium-term and peri-lockdown course of psychosocial burden during the ongoing COVID-19 pandemic: a longitudinal study on patients with pre-existing mental disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(5), 757-771. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01351-y>
- Bauer, A. E., Guintivano, J., Krohn, H., Sullivan, P. F., & Meltzer-Brody, S. (2022). The longitudinal effects of stress and fear on psychiatric symptoms in mothers during the COVID-19 pandemic. *Archives of Women's Mental Health*, 25(6), 1067-1078. <https://doi.org/10.1007/s00737-022-01265-1>
- Bäuerle, A., Teufel, M., Musche, V., Weismüller, B., Kohler, H., Hetkamp, M., Dörrie, N., Schweda, A., & Skoda, E. M. (2020). Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *Journal of Public Health*, 42(4), 672-678. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa106>
- Beijers, R., Buitelaar, J. K., & de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(10), 943-956. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0566-3>
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *The New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra073096>
- Belsky, J. (1997). Variation in susceptibility to environmental influence: An evolutionary argument. *Psychological Inquiry*, 8(3), 182-186. https://doi.org/10.1207/s15327965pli0803_3
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135(6), 885-908. <https://doi.org/10.1037/a0017376>
- Bendau, A., Kunas, S. L., Wyka, S., Petzold, M. B., Plag, J., Asselmann, E., & Ströhle, A. (2021). Longitudinal changes of anxiety and depressive symptoms during the COVID-19 pandemic in Germany: The role of pre-existing anxiety, depressive, and other mental disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 79, 102377. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102377>
- Bendau, A., Petzold, M. B., Wyka, S., Pyrkosch, L., Plag, J., & Ströhle, A. (2021). Ängste in Zeiten von COVID-19 und anderen Gesundheitskrisen [Anxiety in times of COVID-19 and other health crises]. *Der Nervenarzt*, 92(5), 417-425. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01030-8>
- Bendau, A., Plag, J., Kunas, S., Wyka, S., Ströhle, A., & Petzold, M. B. (2021). Longitudinal changes in anxiety and psychological distress, and associated risk and protective factors during the first three months of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain and Behavior*, 11(2), e01964. <https://doi.org/10.1002/brb3.1964>
- Bignardi, G., Dalmaijer, E. S., Anwyl-Irvine, A. L., Smith, T. A., Siugzdaite, R., Uh, S., & Astle, D. E. (2020). Longitudinal increases in childhood depression symptoms during the COVID-19 lockdown. *Archives of Disease in Childhood*, 106(8), 791-797. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320372>

- Bonanno, G. A., Brewin, C. R., Kaniasty, K., & Greca, A. M. (2010). Weighing the Costs of Disaster: Consequences, Risks, and Resilience in Individuals, Families, and Communities. *Psychological Science in the Public Interest*, 11(1), 1-49. <https://doi.org/10.1177/1529100610387086>
- Brandt, L., Liu, S., Heim, C., & Heinz, A. (2022). The effects of social isolation stress and discrimination on mental health. *Translational Psychiatry*, 12(1), 398. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02178-4>
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 395(10227), 912-920. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30460-8)
- Bunea, I. M., Szentágotai-Tătar, A., & Miu, A. C. (2017). Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 7(12), 1274. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0032-3>
- Bussi eres, E. L., Malboeuf-Hurtubise, C., Meilleur, A., Mastine, T., H erault, E., Chadi, N., Montreuil, M., G en ereux, M., & Camden, C. (2021). Consequences of the COVID-19 Pandemic on Children's Mental Health: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 691659. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.691659>
- Buthmann, J. L., Miller, J. G., & Gotlib, I. H. (2024). Maternal–prenatal stress and depression predict infant temperament during the COVID-19 pandemic. *Development and Psychopathology*, 36(1), 161–169. <https://doi.org/10.1017/S0954579422001055>
- Calvano, C., Engelke, L., Di Bella, J., Kindermann, J., Renneberg, B., & Winter, S. M. (2022). Families in the COVID-19 pandemic: parental stress, parent mental health and the occurrence of adverse childhood experiences—results of a representative survey in Germany. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(7), 1-13. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01739-0>
- Capron, L. E., Glover, V., Pearson, R. M., Evans, J., O'Connor, T. G., Stein, A., Murphy, S. E., & Ramchandani, P. G. (2015). Associations of maternal and paternal antenatal mood with offspring anxiety disorder at age 18 years. *Journal of Affective Disorders*, 187, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.012>
- Capron, L. E., Glover, V., & Ramchandani, P. G. (2015). Does maternal antenatal depression alter infant hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning in the offspring at 4 months postpartum? *Psychoneuroendocrinology*, 61, 33. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.478>
- Carpenter, T., Grecian, S. M., & Reynolds, R. M. (2017). Sex differences in early-life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(2), 244-255. <https://doi.org/10.1017/s204017441600074x>
- Chan, J. C., Nugent, B. M., & Bale, T. L. (2018). Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biological Psychiatry*, 83(10), 886-894. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.005>
- Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, 67, 259-284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267(9), 1244-1252. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034>

- Cobham, V. E., McDermott, B., Haslam, D., & Sanders, M. R. (2016). The Role of Parents, Parenting and the Family Environment in Children's Post-Disaster Mental Health. *Current Psychiatry Reports*, 18(6), 53. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0691-4>
- Cohen, B. E., Edmondson, D., & Kronish, I. M. (2015). State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*, 28(11), 1295-1302. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv047>
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385-396. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Cusinato, M., Iannattone, S., Spoto, A., Poli, M., Moretti, C., Gatta, M., & Miscioscia, M. (2020). Stress, Resilience, and Well-Being in Italian Children and Their Parents during the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22). <https://doi.org/10.3390/ijerph17228297>
- Daly, M., Sutin, A. R., & Robinson, E. (2022). Longitudinal changes in mental health and the COVID-19 pandemic: evidence from the UK Household Longitudinal Study. *Psychological Medicine*, 52(13), 2549-2558. <https://doi.org/10.1017/s0033291720004432>
- Davis, E. P., Hankin, B. L., Glynn, L. M., Head, K., Kim, D. J., & Sandman, C. A. (2020). Prenatal Maternal Stress, Child Cortical Thickness, and Adolescent Depressive Symptoms. *Child Development*, 91(2), e432-e450. <https://doi.org/10.1111/cdev.13252>
- De Figueiredo, C. S., Sandre, P. C., Portugal, L. C. L., Mázala-de-Oliveira, T., da Silva Chagas, L., Raony, Í., Ferreira, E. S., Giestal-de-Araujo, E., Dos Santos, A. A., & Bomfim, P. O.-S. (2021). COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110171. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110171>
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- Dickmeis, T., Weger, B. D., & Weger, M. (2013). The circadian clock and glucocorticoids – Interactions across many time scales. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 380(1-2), 2-15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.05.012>
- Duguay, G., Garon-Bissonnette, J., Lemieux, R., Dubois-Comtois, K., Mayrand, K., & Berthelot, N. (2022). Socioemotional development in infants of pregnant women during the COVID-19 pandemic: the role of prenatal and postnatal maternal distress. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 16(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00458-x>
- Errázuriz, P. A., Harvey, E. A., & Thakar, D. A. (2012). A Longitudinal Study of the Relation Between Depressive Symptomatology and Parenting Practices. *Family Relations*, 61(2), 271-282. <https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2011.00694.x>
- Essler, S., Christner, N., & Paulus, M. (2021). Longitudinal Relations Between Parental Strain, Parent-Child Relationship Quality, and Child Well-Being During the Unfolding COVID-19 Pandemic. *Child Psychiatry and Human Development*, 52(6), 995-1011. <https://doi.org/10.1007/s10578-021-01232-4>
- Fancourt, D., Steptoe, A., & Bu, F. (2021). Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry*, 8(2), 141-149. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30482-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30482-x)

- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149-1160.
- Fegert, J. M., Vitiello, B., Plener, P. L., & Clemens, V. (2020). Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 14, 20. <https://doi.org/10.1186/s13034-020-00329-3>
- Fernandes, M., Stein, A., Srinivasan, K., Menezes, G., & Ramchandani, P. G. (2015). Foetal exposure to maternal depression predicts cortisol responses in infants: findings from rural South India. *Child Care Health and Development*, 41(5), 677-686. <https://doi.org/10.1111/cch.12186>
- Flouri, E., Francesconi, M., Midouhas, E., & Lewis, G. (2020). Prenatal and childhood adverse life events, inflammation and depressive symptoms across adolescence. *Journal of Affective Disorders*, 260, 577-582. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.024>
- Frasquilho, D., Matos, M. G., Salonna, F., Guerreiro, D., Storti, C. C., Gaspar, T., & Caldas-de-Almeida, J. M. (2016). Mental health outcomes in times of economic recession: a systematic literature review. *BMC Public Health*, 16, 115. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2720-y>
- Frigerio, A., Nettuno, F., & Nazzari, S. (2023). Maternal mood moderates the trajectory of emotional and behavioural problems from pre-to during the COVID-19 lockdown in preschool children. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(7), 1189–1199. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01925-0>
- Gentile, S. (2017). Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*, 342, 154-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.001>
- Gilles, M., Otto, H., Wolf, I. A. C., Scharnholz, B., Peus, V., Schredl, M., Sütterlin, M. W., Witt, S. H., Rietschel, M., Laucht, 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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.022>
- Glover, V., O'Donnell, K. J., O'Connor, T. G., & Fisher, J. (2018). Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology—A global perspective. *Development and Psychopathology*, 30(3), 843-854. <https://doi.org/10.1017/s095457941800038x>
- Guzman Holst, C., Bowes, L., Waite, P., Skripkauskaitė, S., Shum, A., Pearcey, S., Raw, J., Patalay, P., & Creswell, C. (2023). Examining Children and adolescent mental health trajectories during the COVID-19 pandemic: Findings from a year of the Co-SPACE study. *JCPP Advances*, 3(2), e12153. <https://doi.org/10.1002/jcv2.12153>
- Hajek, A., Sabat, I., Neumann-Böhme, S., Schreyögg, J., Barros, P. P., Stargardt, T., & König, H.-H. (2022). Prevalence and determinants of probable depression and anxiety during the COVID-19 pandemic in seven countries: Longitudinal evidence from the European COvid Survey (ECOS). *Journal of Affective Disorders*, 299, 517-524. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.029>
- Handwerker, K. (2009). Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 17(3), 184-205. <https://doi.org/10.1080/10673220902996775>

- Harris, A., & Seckl, J. (2011). Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones and Behavior*, 59(3), 279-289. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007>
- Harris, P. A., Taylor, R., Minor, B. L., Elliott, V., Fernandez, M., O'Neal, L., McLeod, L., Delacqua, G., Delacqua, F., Kirby, J., & Duda, S. N. (2019). The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics*, 95, 103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, 42(2), 377-381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- Hartman, S., Eilertsen, E. M., Ystrom, E., Belsky, J., & Gjerde, L. C. (2020). Does prenatal stress amplify effects of postnatal maternal depressive and anxiety symptoms on child problem behavior? *Developmental Psychology*, 56(1), 128-137. <https://doi.org/10.1037/dev0000850>
- Haucke, M., Golde, S., Saft, S., Hellweg, R., Liu, S., & Heinzl, S. (2022). The effects of momentary loneliness and COVID-19 stressors on hypothalamic–pituitary adrenal (HPA) axis functioning: A lockdown stage changes the association between loneliness and salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 145, 105894. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105894>
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- Hopf, D., Schneider, E., Aguilar-Raab, C., Scheele, D., Morr, M., Klein, T., Ditzen, B., & Eckstein, M. (2022). Loneliness and diurnal cortisol levels during COVID-19 lockdown: the roles of living situation, relationship status and relationship quality. *Scientific Reports*, 12(1), 15076. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19224-2>
- Jopling, E., Rnic, K., Tracy, A., & LeMoult, J. (2021). Impact of loneliness on diurnal cortisol in youth. *Psychoneuroendocrinology*, 132, 105345. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105345>
- Kalil, A., Mayer, S., & Shah, R. (2020). Impact of the COVID-19 crisis on family dynamics in economically vulnerable households. *University of Chicago, Becker Friedman Institute for Economics Working Paper(2020-143)*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3706339>
- Khoury, J. E., Kaur, H., & Gonzalez, A. (2021). Parental Mental Health and Hostility Are Associated With Longitudinal Increases in Child Internalizing and Externalizing Problems During COVID-19. *Frontiers in Psychology*, 12, 706168. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.706168>
- Kingsbury, M., Weeks, M., MacKinnon, N., Evans, J., Mahedy, L., Dykxhoorn, J., & Colman, I. (2016). Stressful Life Events During Pregnancy and Offspring Depression: Evidence From a Prospective Cohort Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(8), 709-716.e702. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.014>
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81. <https://doi.org/10.1159/000119004>

- Köhler-Dauner, F., Clemens, V., Lange, S., Ziegenhain, U., & Fegert, J. M. (2021). Mothers' daily perceived stress influences their children's mental health during SARS-CoV-2-pandemic—an online survey. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, *15*(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13034-021-00385-3>
- Koss, K. J., & Gunnar, M. R. (2018). Annual Research Review: Early adversity, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and child psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *59*(4), 327-346. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12784>
- Kumsta, R., Schlotz, W., Golm, D., Moser, D., Kennedy, M., Knights, N., Kreppner, J., Maughan, B., Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. (2017). HPA axis dysregulation in adult adoptees twenty years after severe institutional deprivation in childhood. *Psychoneuroendocrinology*, *86*, 196-202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.021>
- Larsen, R. J., & Diener, E. (1992). Promises and problems with the circumplex model of emotion. In M. S. Clark (Hrsg.), *Emotion*. (S. 25-59). Sage Publications, Inc.
- Laurent, H. K., Gilliam, K. S., Wright, D. B., & Fisher, P. A. (2015). Child anxiety symptoms related to longitudinal cortisol trajectories and acute stress responses: evidence of developmental stress sensitization. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(1), 68-79. <https://doi.org/10.1037/abn0000009>
- Laurent, H. K., Leve, L. D., Neiderhiser, J. M., Natsuaki, M. N., Shaw, D. S., Harold, G. T., & Reiss, D. (2013). Effects of prenatal and postnatal parent depressive symptoms on adopted child HPA regulation: independent and moderated influences. *Developmental Psychology*, *49*(5), 876-886. <https://doi.org/10.1037/a0028800>
- Lazarus, R. S. (1993). Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosomatic medicine*, *55*(3), 234-247.
- LeMoult, J., Chen, M. C., Foland-Ross, L. C., Burley, H. W., & Gotlib, I. H. (2015). Concordance of mother-daughter diurnal cortisol production: Understanding the intergenerational transmission of risk for depression. *Biological Psychology*, *108*, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.019>
- LeMoult, J., Ordaz, S. J., Kircanski, K., Singh, M. K., & Gotlib, I. H. (2015). Predicting first onset of depression in young girls: Interaction of diurnal cortisol and negative life events. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(4), 850-859. <https://doi.org/10.1037/abn0000087>
- Levine, A., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., Lewis, J. G., & Weller, A. (2007). Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiology and Behavior*, *90*(1), 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.025>
- Loades, M. E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N., Reynolds, S., Shafran, R., Brigden, A., Linney, C., McManus, M. N., Borwick, C., & Crawley, E. (2020). Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *59*(11), 1218-1239.e1213. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009>
- Lopez-Duran, N. L., Kovacs, M., & George, C. J. (2009). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(9), 1272-1283. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.03.016>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434-445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>

- MacKinnon, N., Kingsbury, M., Mahedy, L., Evans, J., & Colman, I. (2018). The Association Between Prenatal Stress and Externalizing Symptoms in Childhood: Evidence From the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Biological Psychiatry*, 83(2), 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.07.010>
- Madigan, S., Oatley, H., Racine, N., Fearon, R. M. P., Schumacher, L., Akbari, E., Cooke, J. E., & Tarabulsy, G. M. (2018). A Meta-Analysis of Maternal Prenatal Depression and Anxiety on Child Socioemotional Development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(9), 645-657 e648. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.012>
- Mancini, A. D. (2019). When acute adversity improves psychological health: A social-contextual framework. *Psychological Review*, 126(4), 486-505. <https://doi.org/10.1037/rev0000144>
- Marques de Miranda, D., da Silva Athanasio, B., Sena Oliveira, A. C., & Simoes, E. S. A. C. (2020). How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 51, 101845. <https://doi.org/10.1016/j.ijdrr.2020.101845>
- Mata, J., Wenz, A., Rettig, T., Reifenscheid, M., Möhring, K., Krieger, U., Friedel, S., Fikel, M., Cornesse, C., Blom, A. G., & Naumann, E. (2021). Health behaviors and mental health during the COVID-19 pandemic: A longitudinal population-based survey in Germany. *Social Science and Medicine*, 287, 114333. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114333>
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McEwen, B. S. (1998b). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840(1), 33-44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- McEwen, B. S. (2002). Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 921-939. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00027-1](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00027-1)
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 1-7. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.001>
- McEwen, B. S., & Seeman, T. (1999). Protective and damaging effects of mediators of stress: elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 896(1), 30-47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x>
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153(18), 2093-2101.
- McKenna, B. G., Hammen, C., & Brennan, P. A. (2021). HPA-axis multilocus genetic profile score moderates the association between maternal prenatal perceived stress and offspring depression in early adulthood. *Development and Psychopathology*, 33(1), 122-134. <https://doi.org/10.1017/s0954579419001639>
- McLaughlin, C., Schutze, R., Henley, D., Pennell, C., Straker, L., & Smith, A. (2021). Prenatal and childhood stress exposure and the sex specific response to psychosocial stress in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 125, 105109. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105109>

- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Tibu, F., Fox, N. A., Zeanah, C. H., & Nelson, C. A., 3rd. (2015). Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(18), 5637-5642. <https://doi.org/10.1073/pnas.1423363112>
- Meesters, Y., & Gordijn, M. (2016). Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. *Psychology Research and Behavior Management*, *9*, 317-327. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S114906>
- Merikangas, K., Milham, M., & Stringaris, A. (2020): *The CoRonavlrus Health Impact Survey (CRISIS)*. <http://www.crisissurvey.org/download/>. Abgerufen 17.11.2021.
- Monk, C., Feng, T., Lee, S., Krupka, I., Champagne, F. A., & Tycko, B. (2016). Distress During Pregnancy: Epigenetic Regulation of Placenta Glucocorticoid-Related Genes and Fetal Neurobehavior. *American Journal of Psychiatry*, *173*(7), 705-713. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15091171>
- Monk, C., Lugo-Candelas, C., & Trumpff, C. (2019). Prenatal Developmental Origins of Future Psychopathology: Mechanisms and Pathways. *Annual Review of Clinical Psychology*, *15*, 317-344. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095539>
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, *110*(3), 406-425. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406>
- Nguyen, T., Zillich, L., Cetin, M., Hall, A. S. M., Foo, J. C., Sirignano, L., Frank, J., Send, T. S., Gilles, M., Rietschel, M., Deuschle, M., Witt, S. H., & Streit, F. (2023, Nov). Psychological, endocrine and polygenic predictors of emotional well-being during the COVID-19 pandemic in a longitudinal birth cohort. *Stress*, *26*(1), 2234060. <https://doi.org/10.1080/10253890.2023.2234060>
- Nicolaidis, N. C., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G. P., & Charmandari, E. (2015). Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, *22*(1-2), 6-19. <https://doi.org/10.1159/000362736>
- Nikolaidis, A., Paksarian, D., Alexander, L., Derosa, J., Dunn, J., Nielson, D. M., Drone, I., Kang, M., Douka, I., Bromet, E., Milham, M., Stringaris, A., & Merikangas, K. R. (2021). The Coronavirus Health and Impact Survey (CRISIS) reveals reproducible correlates of pandemic-related mood states across the Atlantic. *Scientific Reports*, *11*(1), 8139. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87270-3>
- O'Connor, D. B., Thayer, J. F., & Vedhara, K. (2021). Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annual Review of Psychology*, *72*(1), 663-688. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>
- O'Connor, T. G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., & Glover, V. (2005). Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biological Psychiatry*, *58*(3), 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.032>
- O'Donnell, K. J., Glover, V., Barker, E. D., & O'Connor, T. G. (2014). The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology*, *26*(2), 393-403. <https://doi.org/10.1017/s0954579414000029>

- O'Donnell, K. J., Glover, V., Jenkins, J., Browne, D., Ben-Shlomo, Y., Golding, J., & O'Connor, T. G. (2013). Prenatal maternal mood is associated with altered diurnal cortisol in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1630-1638. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.008>
- O'Donnell, K. J., & Meaney, M. J. (2017). Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, *174*(4), 319-328. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020138>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*(1), 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Palma-Gudiel, H., Córdova-Palomera, A., Eixarch, E., Deuschle, M., & Fañanás, L. (2015). Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: a meta-analysis. *Epigenetics*, *10*(10), 893-902. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1088630>
- Panchal, U., Salazar de Pablo, G., Franco, M., Moreno, C., Parellada, M., Arango, C., & Fusar-Poli, P. (2023). The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *32*, 1151-1177. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01856-w>
- Pearson, J., Tarabulsky, G. M., & Bussières, E. L. (2015). Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables. *Infant Behavior and Development*, *40*, 204-215. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2015.04.004>
- Peters, A., Rospleszcz, S., Greiser, K. H., Dallavalle, M., & Berger, K. (2020). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Self-Reported Health. *Deutsches Arzteblatt international*, *117*(50), 861-867. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0861>
- Petzold, M. B., Bendau, A., Plag, J., Pyrkosch, L., Mascarell Maricic, L., Betzler, F., Rogoll, J., Große, J., & Ströhle, A. (2020). Risk, resilience, psychological distress, and anxiety at the beginning of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain and Behavior*, *10*(9), e01745. <https://doi.org/10.1002/brb3.1745>
- Pierce, M., McManus, S., Hope, H., Hotopf, M., Ford, T., Hatch, S. L., John, A., Kontopantelis, E., Webb, R. T., Wessely, S., & Abel, K. M. (2021). Mental health responses to the COVID-19 pandemic: a latent class trajectory analysis using longitudinal UK data. *The Lancet Psychiatry*, *8*(7), 610-619. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00151-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00151-6)
- Posner, J., Cha, J., Roy, A., Peterson, B., Bansal, R., Gustafsson, H., Raffanello, E., Gingrich, J., & Monk, C. (2016). Alterations in amygdala–prefrontal circuits in infants exposed to prenatal maternal depression. *Translational Psychiatry*, *6*(11), e935. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.146>
- Posner, J., Russell, J. A., & Peterson, B. S. (2005). The circumplex model of affect: an integrative approach to affective neuroscience, cognitive development, and psychopathology. *Development and Psychopathology*, *17*(3), 715-734. <https://doi.org/10.1017/s0954579405050340>
- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.) (2020a): *Bund-Länder-Gespräch am 2. Dezember: „Kontakte vermeiden, wo immer es geht“*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/ministerpraesidentenkonferenz-1824538>. Abgerufen 24.11.2021.

- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.) (2020b): *Die Regelungen im Überblick: „Wir sind zum Handeln gezwungen“*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/merkel-beschluss-weihnachten-1827396>. Abgerufen 24.11.2021.
- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.) (2020c): *Erweiterung der beschlossenen Leitlinien zur Beschränkung sozialer Kontakte: Besprechung der Bundeskanzlerin mit den Regierungschefinnen und Regierungschefs der Länder vom 22.03.2020*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/besprechung-der-bundeskanzlerin-mit-den-regierungschefinnen-und-regierungschefs-der-laender-vom-22-03-2020-1733248>. Abgerufen 24.11.2021.
- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.) (2020d): *Infektionsgeschehen bremsen: Der Beschluss von Bund und Ländern zur Bekämpfung der Corona-Pandemie*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/buerokratieabbau/bund-laender-beschluss-1805264>. Abgerufen 24.11.2021.
- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.) (2020e): *Merkel nach Bund-Länder-Konferenz: „Ein ausgewogener Beschluss“*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/merkel-bund-laender-gespraech-1751020>. Abgerufen 24.11.2021.
- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.) (2021a): *Bund-Länder-Beschluss zur Corona-Pandemie: Notbremse konsequent umsetzen*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/corona-beschluss-22-03-1880004>. Abgerufen 24.11.2021.
- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (Hg.) (2021b): *Bund-Länder-Beschluss: „Die nächsten Schritte klug gehen“*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/bund-laender-beschluss-1872126>. Abgerufen 24.11.2021.
- Provenzi, L., Grumi, S., Altieri, L., Bensi, G., Bertazzoli, E., Biasucci, G., Cavallini, A., Decembrino, L., Falcone, R., Freddi, A., Gardella, B., Giaccherio, R., Giorda, R., Grossi, E., Guerini, P., Magnani, M. L., Martelli, P., Motta, M., Nacinovich, R., Pantaleo, D., Pisoni, C., Prefumo, F., Riva, L., Scelsa, B., Spartà, M. V., Spinillo, A., Vergani, P., Orcesi, S., & Borgatti, R. (2023). Prenatal maternal stress during the COVID-19 pandemic and infant regulatory capacity at 3 months: A longitudinal study. *Development and Psychopathology*, 35(1), 35-43. <https://doi.org/10.1017/S0954579421000766>
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916-931. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00108-7)
- Racine, N., Eirich, R., Cooke, J., Zhu, J., Pador, P., Dunnewold, N., & Madigan, S. (2022). When the Bough Breaks: A systematic review and meta-analysis of mental health symptoms in mothers of young children during the COVID-19 pandemic. *Infant Mental Health Journal*, 43(1), 36-54. <https://doi.org/10.1002/imhj.21959>
- Racine, N., Hetherington, E., McArthur, B. A., McDonald, S., Edwards, S., Tough, S., & Madigan, S. (2021). Maternal depressive and anxiety symptoms before and during the COVID-19 pandemic in Canada: a longitudinal analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 405-415. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00074-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00074-2)

- Ravens-Sieberer, U., Kaman, A., Erhart, M., Otto, C., Devine, J., Löffler, C., Hurrelmann, K., Bullinger, M., Barkmann, C., Siegel, N. A., Simon, A. M., Wieler, L. H., Schlack, R., & Hölling, H. (2023). Quality of life and mental health in children and adolescents during the first year of the COVID-19 pandemic: results of a two-wave nationwide population-based study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(4), 575-588. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01889-1>
- Ravens-Sieberer, U., Kaman, A., Otto, C., Adedeji, A., Devine, J., Erhart, M., Napp, A. K., Becker, M., Blanck-Stellmacher, U., Löffler, C., Schlack, R., & Hurrelmann, K. (2020). Mental Health and Quality of Life in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic-Results of the Copsy Study. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(48), 828-829. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0828>
- Raw, J. A. L., Waite, P., Pearcey, S., Shum, A., Patalay, P., & Creswell, C. (2021). Examining changes in parent-reported child and adolescent mental health throughout the UK's first COVID-19 national lockdown. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 62(12), 1391-1401. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13490>
- Rider, E. A., Ansari, E., Varrin, P. H., & Sparrow, J. (2021). Mental health and wellbeing of children and adolescents during the covid-19 pandemic. *BMJ*, 374, n1730. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1730>
- Robinson, E., Sutin, A. R., Daly, M., & Jones, A. (2022). A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies comparing mental health before versus during the COVID-19 pandemic in 2020. *Journal of Affective Disorders*, 296, 567-576. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.098>
- Röhr, S., Müller, F., Jung, F., Apfelbacher, C., Seidler, A., & Riedel-Heller, S. G. (2020). Psychosocial Impact of Quarantine Measures During Serious Coronavirus Outbreaks: A Rapid Review. *Psychiatrische Praxis*, 47(4), 179-189. <https://doi.org/10.1055/a-1159-5562>
- Rothe, J., Buse, J., Uhlmann, A., Bluschke, A., & Roessner, V. (2021). Changes in emotions and worries during the Covid-19 pandemic: an online-survey with children and adults with and without mental health conditions. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 15(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13034-021-00363-9>
- Russell, B. S., Hutchison, M., Tambling, R., Tomkunas, A. J., & Horton, A. L. (2020). Initial Challenges of Caregiving During COVID-19: Caregiver Burden, Mental Health, and the Parent-Child Relationship. *Child Psychiatry and Human Development*, 51(5), 671-682. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01037-x>
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(9), 525-534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- Samji, H., Wu, J., Ladak, A., Vossen, C., Stewart, E., Dove, N., Long, D., & Snell, G. (2022). Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth - a systematic review. *Child and Adolescent Mental Health*, 27(2), 173-189. <https://doi.org/10.1111/camh.12501>
- Sarkar, P. L., Zeng, L., Chen, Y., Salvante, K. G., & Nepomnaschy, P. A. (2013). A longitudinal evaluation of the relationship between first morning urinary and salivary cortisol. *American Journal of Human Biology*, 25(3), 351-358. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22376>
- Schneider, W., Waldfogel, J., & Brooks-Gunn, J. (2015). The great recession and behavior problems in 9-year old children. *Developmental Psychology*, 51(11), 1615-1629. <https://doi.org/10.1037/dev0000038>

- Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(6), 479-488. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>
- Seeman, T. E., & McEwen, B. S. (1996). Impact of social environment characteristics on neuroendocrine regulation. *Psychosomatic Medicine*, 58(5), 459-471. <https://doi.org/10.1097/00006842-199609000-00008>
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138(3479), 32.
- Selye, H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal*, 1(4667), 1383-1392. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>
- Send, T. S., Bardtke, S., Gilles, M., Wolf, I. A. C., Sütterlin, M. W., Kirschbaum, C., Laucht, M., Witt, S. H., Rietschel, M., Streit, F., & Deuschle, M. (2019). Stress reactivity in preschool-aged children: Evaluation of a social stress paradigm and investigation of the impact of prenatal maternal stress. *Psychoneuroendocrinology*, 101, 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.002>
- Send, T. S., Bardtke, S., Gilles, M., Wolf, I. A. C., Sütterlin, M. W., Wudy, S. A., Wang, R., Laucht, M., Witt, S. H., Rietschel, M., Streit, F., & Deuschle, M. (2019). Prenatal maternal stress is associated with lower cortisol and cortisone levels in the first morning urine of 45-month-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 103, 219-224. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.017>
- Shanahan, L., Steinhoff, A., Bechtiger, L., Murray, A. L., Nivette, A., Hepp, U., Ribeaud, D., & Eisner, M. (2022). Emotional distress in young adults during the COVID-19 pandemic: evidence of risk and resilience from a longitudinal cohort study. *Psychological Medicine*, 52(5), 824-833. <https://doi.org/10.1017/s003329172000241x>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Shum, A., Klampe, M.-L., Pearcey, S., Cattell, C., Burgess, L., Lawrence, P. J., & Waite, P. (2023). Parenting in a pandemic: a qualitative exploration of parents' experiences of supporting their children during the COVID-19 pandemic. *Journal of Family Studies*, 29(5), 2335-2355. <https://doi.org/10.1080/13229400.2023.2168561>
- Simons, S. S., Beijers, R., Cillessen, A. H., & de Weerth, C. (2015). Development of the cortisol circadian rhythm in the light of stress early in life. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 292-300. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.024>
- Simons, S. S. H., Zijlmans, M. A. C., Cillessen, A. H. N., & de Weerth, C. (2019). Maternal prenatal and early postnatal distress and child stress responses at age 6. *Stress*, 22(6), 654-663. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1608945>
- Singh, S., Roy, D., Sinha, K., Parveen, S., Sharma, G., & Joshi, G. (2020). Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Research*, 293, 113429. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113429>

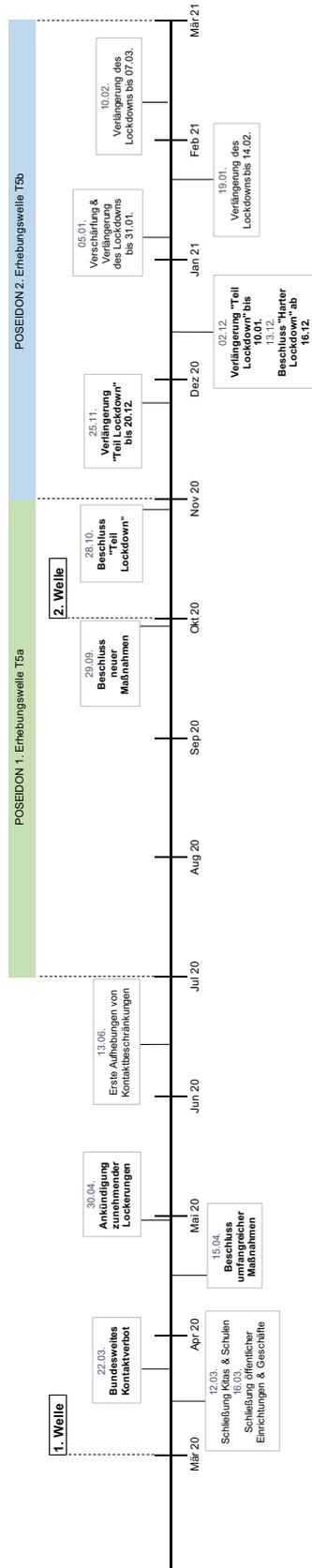
- Smith, K. E., & Pollak, S. D. (2022). Early life stress and neural development: Implications for understanding the developmental effects of COVID-19. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 22(4), 643-654. <https://doi.org/10.3758/s13415-021-00901-0>
- Sosnowski, D. W., Booth, C., York, T. P., Amstadter, A. B., & Kliewer, W. (2018). Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: A systematic review. *Developmental Psychobiology*, 60(2), 127-139. <https://doi.org/10.1002/dev.21604>
- Spinelli, M., Lionetti, F., Pastore, M., & Fasolo, M. (2020). Parents' Stress and Children's Psychological Problems in Families Facing the COVID-19 Outbreak in Italy. *Frontiers in Psychology*, 11, 1713. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01713>
- Stein, A., Pearson, R. M., Goodman, S. H., Rapa, E., Rahman, A., McCallum, M., Howard, L. M., & Pariante, C. M. (2014). Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*, 384(9956), 1800-1819. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61277-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61277-0)
- Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In J. Fisher & J. Reason (Hrsg.), *Handbook of life stress, cognition and health* (S. 629-649). John Wiley & Sons Inc.
- Stinson, E. A., Sullivan, R. M., Peteet, B. J., Tapert, S. F., Baker, F. C., Breslin, F. J., Dick, A. S., Gonzalez, M. R., Guillaume, M., Marshall, A. T., McCabe, C. J., Pelham, W. E., 3rd, Van Rinsveld, A., Sheth, C. S., Sowell, E. R., Wade, N. E., Wallace, A. L., & Lisdahl, K. M. (2021). Longitudinal Impact of Childhood Adversity on Early Adolescent Mental Health During the COVID-19 Pandemic in the ABCD Study Cohort: Does Race or Ethnicity Moderate Findings? *Biological Psychiatry Global Open Science*, 1(4), 324-335. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.08.007>
- 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(2), 640-648. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02140>
- Stonawski, V., Frey, S., Golub, Y., Rohleder, N., Kriebel, J., Goecke, T. W., Fasching, P. A., Beckmann, M. W., Kornhuber, J., Kratz, O., Moll, G. H., Heinrich, H., & Eichler, A. (2019). Associations of prenatal depressive symptoms with DNA methylation of HPA axis-related genes and diurnal cortisol profiles in primary school-aged children. *Development and Psychopathology*, 31(2), 419-431. <https://doi.org/10.1017/s0954579418000056>
- Taylor, S. (2022). The Psychology of Pandemics. *Annual Review of Clinical Psychology*, 18, 581-609. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072720-020131>
- Thomas-Argyriou, J. C., Letourneau, N., Dewey, D., Campbell, T. S., & Giesbrecht, G. F. (2021). The role of HPA-axis function during pregnancy in the intergenerational transmission of maternal adverse childhood experiences to child behavior problems. *Development and Psychopathology*, 33(1), 284-300. <https://doi.org/10.1017/s0954579419001767>

- Tirumalaraju, V., Suchting, R., Evans, J., Goetzl, L., Refuerzo, J., Neumann, A., Anand, D., Ravikumar, R., Green, C. E., Cowen, P. J., & Selvaraj, S. (2020). Risk of Depression in the Adolescent and Adult Offspring of Mothers With Perinatal Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(6), e208783. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8783>
- van Bodegom, M., Homberg, J. R., & Henckens, M. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>
- Van den Bergh, B. R. H., van den Heuvel, M. I., Lahti, M., Braeken, M., de Rooij, S. R., Entringer, S., Hoyer, D., Roseboom, T., Räikkönen, K., King, S., & Schwab, M. (2020). Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 117, 26-64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>
- Vedhara, K., Metcalfe, C., Brant, H., Crown, A., Northstone, K., Dawe, K., Lightman, S., & Smith, G. D. (2012). Maternal mood and neuroendocrine programming: effects of time of exposure and sex. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(7), 999-1011. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02309.x>
- Viner, R., Russell, S., Saule, R., Croker, H., Stansfield, C., Packer, J., Nicholls, D., Goddings, A. L., Bonell, C., Hudson, L., Hope, S., Ward, J., Schwalbe, N., Morgan, A., & Minozzi, S. (2022). School Closures During Social Lockdown and Mental Health, Health Behaviors, and Well-being Among Children and Adolescents During the First COVID-19 Wave: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics*, 176(4), 400-409. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5840>
- Waite, P., Pearcey, S., Shum, A., Raw, J. A. L., Patalay, P., & Creswell, C. (2021). How did the mental health symptoms of children and adolescents change over early lockdown during the COVID-19 pandemic in the UK? *JCPP Advances*, 1(1), e12009. <https://doi.org/10.1111/jcv2.12009>
- Wüst, S., Federenko, I. S., van Rossum, E. F., Koper, J. W., Kumsta, R., Entringer, S., & Hellhammer, D. H. (2004). A psychobiological perspective on genetic determinants of hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 52-62. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.005>
- Young, E. S., Doom, J. R., Farrell, A. K., Carlson, E. A., Englund, M. M., Miller, G. E., Gunnar, M. R., Roisman, G. I., & Simpson, J. A. (2021). Life stress and cortisol reactivity: An exploratory analysis of the effects of stress exposure across life on HPA-axis functioning. *Development and Psychopathology*, 33(1), 301-312. <https://doi.org/10.1017/s0954579419001779>
- Young, E. S., Farrell, A. K., Carlson, E. A., Englund, M. M., Miller, G. E., Gunnar, M. R., Roisman, G. I., & Simpson, J. A. (2019). The Dual Impact of Early and Concurrent Life Stress on Adults' Diurnal Cortisol Patterns: A Prospective Study. *Psychological Science*, 30(5), 739-747. <https://doi.org/10.1177/0956797619833664>
- Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G. A., Souza, L., Kieling, C., Fisher, H. L., Kohrt, B. A., & Mondelli, V. (2022). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105625. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105625>
- Zänkert, S., Bellingrath, S., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2019). HPA axis responses to psychological challenge linking stress and disease: What do we know on sources of intra- and interindividual variability? *Psychoneuroendocrinology*, 105, 86-97. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.027>

Zijlmans, M. A., Riksen-Walraven, J. M., & de Weerth, C. (2015). Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 53, 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.015>

7 ANHANG

Anhang 1: Zeitlicher Verlauf der beschlossenen Maßnahmen während der Pandemie
Zusammenhang zu den Erhebungen



8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Nguyen, Thao Thanh

Geburtsdatum: 17.09.1998

Geburtsort: Halle (Saale)

SCHULISCHER WERDEGANG

2005 – 2009 Grundschule Auenschule Halle (Saale)

2009 – 2017 Elisabeth-Gymnasium Halle (Saale)

16.06.2017 Abitur, Abschlussnote 1,2

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Oktober 2017 – Dezember 2024 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

09.09.2019 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

12.10.2023 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Michael Deuschle danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die zuverlässige Betreuung meiner Promotion. Ich bin sehr dankbar für seine geduldige Anleitung, die schnellen und hilfreichen Rückmeldungen, die konstruktive Kritik und seine ermutigenden Worte, die mich motiviert haben, mein Promotionsvorhaben zu verfolgen.

Ein herzliches Dankeschön richte ich an Stephanie Witt und Fabian Streit für die Ratschläge, die stetige Geduld und Ermutigung insbesondere im Prozess des Schreibens und der Veröffentlichung des Manuskripts. Frau Prof. Marcella Rietschel möchte ich ebenfalls danken für Ihre fachliche Expertise und die wertvollen Diskussionen.

Besonderen Dank schulde ich meiner Betreuerin Lea Zillich für ihre unermüdliche Unterstützung, ihr offenes Ohr und die inspirierende Anleitung während meiner gesamten Doktorarbeit. Ihre Motivation und Geduld haben mich durch die Herausforderungen geführt und meine Arbeit sehr bereichert.

Ich möchte mich außerdem bei allen Familien bedanken, die an meiner Studie teilgenommen haben. Ihre Bereitschaft, sich zu engagieren und ihre Zeit zur Verfügung zu stellen, hat einen bedeutenden Beitrag zu meiner Arbeit geleistet und wird hoffentlich dazu beitragen, das Verständnis über die Auswirkungen von Pränatalstress zu erweitern.

Albert danke ich für die Durchsicht meiner Arbeit und die guten Ratschläge.

Zuletzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die mich in den letzten Jahren begleitet und mir geholfen haben, auch in den schwierigsten Zeiten durchzuhalten und meine Ziele zu verfolgen.