

[Startseite](#)[AD\(H\)S-Forum](#)[Tests und Umfragen](#) ▾[Alle Seiten – Inhaltsverzeichnis](#)[Spenden](#)

# ADxS.org

Das AD(H)S-Kompendium

[Das Projekt ADxS.org](#) >[Alle Seiten –](#) >[Inhaltsverzeichnis](#)[Kurzfassung von  
ADxS.org](#) >[Symptome](#) >[Folgen](#)[Entstehung](#) >[Stress](#) >[Neurologische Aspekte](#) >[Diagnostik](#) >[Prävention](#) >[Stress](#) / [AD\(H\)S als chronifizierte Stressregulationsstörung](#) /

## Stressschäden durch frühen / langanhaltenden Stress

Durch Stressoren werden die verschiedenen, parallel wirkenden Stresssysteme des Menschen aktiviert. Die wichtigsten sind das durch elektrische Nervenimpulse schnell angesteuerte autonome Nervensystem (Sympathikus / Parasympathikus) sowie die chemisch durch Hormone langsam angesteuerte HPA-Achse. Die HPA-Achse schüttet in einer Staffette Stresshormone aus, beginnend mit CRH und Vasopressin, daraufhin ACTH und am Ende Cortisol. Diese sind in bei höheren Spiegeln stresssymptomauslösend (was bis hier hin gesund ist). Bei langanhaltender Ausschüttung wirken sie indes neurotoxisch.<sup>(1)(2)(3)(4)</sup> Bei zu geringen Spiegeln werden die Stresssymptome und -reaktionen nicht ausreichend gebildet und die HPA-Achse kann bei zu geringer Cortisolausschüttung am Ende nicht wieder sauber heruntergefahren werden. ⇒ *Die HPA-Achse / Stressregulationsachse*

Die neuroplastische Wirkung von langanhaltendem Stress wurde bereits 1988 als allostatiches Konzept beschrieben.<sup>(5)(6)</sup>

Behandlung und  
Therapie >

Wissenswertes zu  
AD(H)S >

**Tests und Umfragen** >

ADxS.org – AD(H)S-  
Forum

Suche

Länger andauernde Stressbelastung führt zu einem allostatischem Overload<sup>(7)</sup> (akute krankhafte Folgen allostatischer Reaktionen), der Veränderungen unter anderem in folgenden Gehirnregionen bewirkt, was wiederum Verhalten und physiologische Reaktionen verändert:

- Hippocampus (Volumenverringering)
  - kognitive Beeinträchtigungen
  - Depressionen
  - Selbstwertbeeinträchtigung
- Amygdala
- PFC

Stressbelastung hat je nach Alter des Individuums sehr unterschiedliche Auswirkungen.<sup>(8)(9)(10)</sup>

## Inhalt dieser Seite

---

### 1. Stress nach Alter bei Einwirkung

1.1. Stress während aktiver Gehirnentwicklungsphasen besonders schädlich

1.2. Alter bei Stresseinwirkung bestimmt Art der psychischen Störung

1.3. Frühkindlicher Stress

1.3.1. Verhaltensänderungen durch frühen Stress

1.3.1.1. AD(H)S und PTSD häufigste Störungen bei kindlichem Stress

1.3.1.2. Depressionsrisiko durch frühen Stress erhöht

1.3.1.3. PTSD-/PTBS-Risiko durch frühen Stress erhöht

1.3.1.4. Adipositas- und Herz-Kreislauf-Erkrankungs-Risiko durch frühen Stress erhöht

1.3.1.5. Stressunverträglichkeits-Risiko durch frühen Stress erhöht

1.3.1.6. Aufmerksamkeits- und Lernprobleme-Risiko durch frühen Stress erhöht

1.3.1.7. Aggressionsstörungen-Risiko durch frühen Stress erhöht

1.3.1.8. Hyperaktivitäts-Risiko durch frühen Stress erhöht

1.3.1.9. Angststörungen-Risiko durch frühkindlichen Stress erhöht

1.3.1.10. Beeinträchtigt Sozialverhalten und frühkindlicher Stress

### 1.3.2. Neurophysiologische Veränderungen durch frühen Stress

1.3.2.1. Früher Stress macht HPA-Achse (Stressachse) empfindlicher

1.3.2.1.1. Früher Stress verändert endokrine Stressantworten der HPA-Achse

1.3.2.1.2. Veränderung der CRH-Systems

1.3.2.1.3. Veränderung der ACTH-Stressantwort

1.3.2.1.4. Veränderungen in Bezug auf Cortisol durch frühkindlichen Stress

1.3.2.1.4.1. Veränderungen der Corticoidrezeptoren durch frühen Stress

1.3.2.1.4.2. Veränderungen der Cortisolstressantwort durch frühkindlichen Stress

1.3.2.1.4.3. Früher Stress verändert basale Cortisoltagesspiegel

1.3.2.1.5. Veränderungen in Bezug auf Vasopressin (AVP) durch frühkindlichen Stress

1.3.2.2. Veränderungen des Vegetativen Nervensystems (Sympathikus / Parasympathikus)

1.3.2.3. Veränderungen im Cortex / PFC

1.3.2.4. Frühkindlicher Stress verändert Konnektivität des Thalamus

1.3.2.5. Frühkindlicher Stress verändert Amygdala

#### 1.3.2.6. Hippocampus

#### 1.3.2.7. Corpus callosum

#### 1.3.2.8. Frühkindlicher Stress verändert das dopaminerge System dauerhaft

#### 1.3.2.9. Frühkindlicher Stress und GABA

#### 1.3.2.10. Frühkindlicher Stress und Noradrenalin

#### 1.3.2.11. Frühkindlicher Stress stört Serotoninhaushalt

#### 1.3.2.12. FKBP5

#### 1.3.2.13. Erhöhte Anfälligkeit für oxidativen Stress

#### 1.3.2.14. Veränderung der immunologischen Stressantwort (Kindling-Effekt)

#### 1.3.2.15. Epigenetische Veränderungen durch frühen Stress

##### 1.3.2.15.1. Veränderungen der DNA-Methylierung

##### 1.3.2.15.2. Verkürzte Telomere, verringerte Telomerase

#### 1.3.2.16. Verringertes Gehirnvolumen im Erwachsenenalter durch frühe Deprivation

#### 1.3.2.17. Veränderte Entwicklung der Blut-Hirn-Schranke

#### 1.3.2.18. Weitere neurophysiologische Veränderungen durch frühkindlichen Stress

### 1.4. Stress in Kindheit und Jugend verhindert Remission von AD(H)S

## 2. Stress nach Dauer: Langanhaltender, chronischer Stress

### 2.1. Schadensmechanismen von langanhaltendem Stress

#### 2.1.1. Downregulation / Upregulation

##### 2.1.1.1. Downregulation (Rezeptordesensibilisierung): Grundprinzip

###### 2.1.1.1.1. Downregulation bei Stress: Desensibilisierte

Cortisolrezeptoren verhindern Stresssystemabschaltung = AD(H)S

###### 2.1.1.1.2. Downregulation bei chronischem Stress: Glutamatrezeptoren im mPFC

### 2.1.1.2. Upregulation

## 2.1.2. Unspezifische dauerhaft erhöhte Erregbarkeit von Nervenzellen (Grundprinzip)

### 2.1.2.1. Noradrenalin ausschüttung von äußeren Reizen entkoppelt

### 2.1.2.2. CRH-Rezeptor-Downregulation verringert Stresssystemhemmung und führt zu unspezifischer Erregbarkeit

## 2.1.3. Veränderung des dopaminergen Systems durch chronischen Stress

### 2.1.3.1. Dopaminveränderungen durch unausweichlichen Schmerzstress

### 2.1.3.2. Dopaminveränderungen durch chronischen psychosozialen Stress

#### 2.1.3.2.1. Chronischer psychosozialer Stress verringert die Dopaminantwort und erhöht die subjektive Reaktion auf akuten Stress.

### 2.1.3.3. Chronischer Stress beeinträchtigt Arbeitsgedächtnis durch Dopaminmangel via D1-Rezeptor

### 2.1.3.4. Milder und schwerer chronischer Stress verringern Dopaminspiegel

## 2.2. Neurotoxische Wirkungen von Stresshormonen bei langanhaltendem Stress

### 2.2.1. Glucocorticoide (Cortisol)

### 2.2.2. CRH

## 2.3. Konkrete Schäden durch langanhaltenden Stress

### 2.3.1. Schädigung der Amygdala (verstärkte Ängstlichkeit)

#### 2.3.1.1. Vergrößerung der Amygdala durch Serinprotease "tissue-plasminogen factor"

#### 2.3.1.2. Amygdala-Neuronen werden übererregbar

### 2.3.2. Schädigung des Hippocampus (Lern- und Gedächtnisstörungen)

#### 2.3.2.1. Frühe lange Stresserfahrungen bewirken verkleinerten Hippocampus bei Erwachsenen

#### 2.3.2.2. Zellschichtunregelmäßigkeiten

#### 2.3.2.3. Soma-Schrumpfung und -kondensation

- 2.3.2.4. Kernpyknose
- 2.3.2.5. Dauerstress verkleinert apikale Dendritenbäume im Hippocampus
- 2.3.2.6. Dauerstress verändert Zelladhäsionsmoleküle im Hippocampus
- 2.3.2.7. Akuter wie chronischer Stress unterdrückt die Neurogenese von Zellen im Gyrus dentatus des Hippocampus
- 2.3.2.8. Cortisol verstärkt Glutamat-Wirkung an NMDA-Rezeptoren im Hippocampus
- 2.3.3. Veränderungen im PFC
  - 2.3.3.1. Dauerstress verkleinert apikale Dendritenbäume im PFC
  - 2.3.3.2. Cortisol reorganisiert Dendritenbäume in PFC und Hippocampus
- 2.3.4. Veränderte Genexpressionen durch langanhaltenden Stress
- 2.3.5. Atrophie in verschiedenen Gehirnbereichen
- 2.3.6. Veränderungen im serotonergen System durch chronischen Stress
- 2.3.7. Veränderungen im cortisolergeren System durch chronischen Stress
- 2.3.8. Veränderungen des circadianen Systems durch chronischen Stress
- 2.4. Unterschiedliche Wirkungen von akutem und chronischem Stress
  - 2.4.1. Akuter Stress
  - 2.4.2. Chronischer Stress
- 3. Stress nach Art des Stressors
- 4. Stresswirkung nach Geschlecht
  - 4.1. Stress bei Jungen und Männern
  - 4.2. Stress bei Mädchen und Frauen
- 4. Stresssystemschäden bewirken lebenslängliche Stressempfindlichkeit
- 5. Diagnose von Stresssystemschäden
  - 5.1. Der Dexamethason-Suppressionstest (DST)
- 6. Resilienz, Hochsensibilität, genetische Disposition und mütterliche Fürsorge

6.1. Hohe elterliche Fürsorge bewirkt Resilienz

6.2. Hohe Oxytocinrezeptor-Dichte im Nucleus accumbens macht resilient gegen elterliche Vernachlässigung

6.3. Weitere Gene, die mit Resilienz korrelieren

## 1. Stress nach Alter bei Einwirkung

### 1.1. Stress während aktiver Gehirnentwicklungsphasen besonders schädlich

Es besteht ein erheblicher Unterschied, ob Stress während einer Entwicklungsphase einer Gehirnregion oder außerhalb dieser (insbesondere nach dem Ende der Gehirnentwicklung, beim Menschen mit ca. 24 Jahren) erfolgt.

Beispiele:

- Die epigenetische Demethylierung des FKPB5-Gens, das die Empfindlichkeit der Glucocortioidrezeptoren moduliert<sup>(11)</sup> wird nur durch Stress während der Differenzierungs- und Proliferationsphase der Neuronen vermittelt, nicht mehr dagegen bei ausgereiften Neuronen.<sup>(12)</sup>
- Tritt während der Entwicklungsphase der HPA-Achse übermäßiger Stress auf, erhöht dies die Empfindlichkeit der HPA-Achse, indem die Schwellwerte für den Eintritt der Stressreaktion dauerhaft verringert werden.<sup>(13)</sup> Dies verschlechtert die Fähigkeit zu angemessener Stressreaktion.<sup>(14)</sup> Dies kann zu pathologisch veränderten Reaktionen auf Stressoren im späteren Leben führen (unter anderem Angststörungen, Depressionen, Autismus, Schizophrenie).

Die für Aufmerksamkeit, Motorik und Stressresistenz besonders wichtigen dopaminergen und noradrenergen Systeme entwickeln sich insbesondere in den ersten Lebensjahren (von Zeugung bis ca. 3 Jahren) sowie

nochmals in der mittleren Jugend. Daher sind negative Umwelteinflüsse (Stress) in dieser Zeit besonders schädlich für die dopaminergen und noradrenergen Systeme.

Dies erfolgt auf mehrere Weisen, unter anderem:

- Früher Stress bewirkt eine fehlerhafte Entwicklung der dopaminergen Pfade des Nucleus accumbens.<sup>(15)</sup>
- Kinder, die in den ersten 6 Lebensjahren einer belastenden Umgebung oder unsicherer Bindung ausgesetzt waren, erleiden dauerhafte Schäden in dopaminergen und serotonergen Gehirnregionen.<sup>(16)</sup>

Anhand der Beschreibung von Rensing et al. zum Two-Hit-Modell, nach dem psychische Störungen wie Angststörungen, Depressionen, Autismus, Schizophrenie auf Schädigungen im Jugendalter zurückgehen, die auf bereits vorgeschädigte Stresssysteme treffen,<sup>(17)</sup> wäre es vorstellbar, AD(H)S als das Ergebnis des First Hit zu betrachten.

Gegen die Annahme von AD(H)S als First hit für weitere Störungsbilder spricht möglicherweise eine Untersuchung, die keine erhöhte Spezifität von Symptomen eines Störungsbilds bei zunehmender Störungsschwere feststellen konnte.<sup>(18)</sup>

Stressbelastungen in der Pubertät eine Potenzierung von frühkindlichen Stressbelastungen bewirken können.<sup>(19)</sup> Eine weitere Studie belegt, dass Erwachsene, die mehr als fünf AD(H)S-Symptome aus ihrer Kindheit berichteten, überdurchschnittlich häufig psychischen Störungen oder Sucht entwickelten.<sup>(20)</sup>

## 1.2. Alter bei Stresseinwirkung bestimmt Art der psychischen Störung

Nicht nur die Art und die Intensität der frühkindlichen Stressbelastung, sondern auch der Zeitpunkt der Belastung entscheidet über das spätere Störungsbild. Dies ergibt sich daraus, dass die Entwicklung des Gehirns von Säugetieren einem bestimmten zeitlichen Ablauf folgt. Die einzelnen Gehirnregionen

entwickeln sich nicht gleichzeitig, sondern in jeweils eigenen Zeitfenstern. In einer Phase der Entwicklung sind die jeweiligen Gehirnregionen erheblich anfälliger für externe Störungen.

- Eine Cortisolbehandlung in der Schwangerschaft verringerte bei neugeborenen Affen die Empfindlichkeit der Corticoidrezeptoren im PFC, wobei der Zeitpunkt der Cortisolgabe darüber entschied, in welchen Teilen des PFC dies auftrat. Bei erwachsenen Affen war eine verringerte Rezeptorempfindlichkeit aufgrund von Cortisolgabe nicht mehr zu beobachten.<sup>(21)</sup>
- Starke Angst der Mutter in der Schwangerschaft während der 12. bis 22. Woche nach der letzten Regel erhöhte das Risiko für ADHS signifikant, während starke Angst in der 32. bis 40. Woche das Risiko nicht erhöhte.<sup>(22)</sup> Dagegen fand eine Studie bei Kindern von Frauen, die einem einmonatigen wiederholten Raketenbeschuss der Zivilbevölkerung im Libanonkrieg 2006 ausgesetzt waren, keine erhöhten psychiatrischen Störungen im Alter von 9 Jahren.<sup>(23)</sup> Möglicherweise ist einmonatiger wiederholter Stress kein ausreichend intensiver Stressor.
- Die entwicklungs geschichtlich ältesten Gehirnregionen im Hirnstamm, die die grundlegenden Lebensmechanismen steuern, und die sich zuerst entwickeln, sind anfällig für sehr frühzeitige Störungen, die dann häufig tödlich enden.  
Kortikale Gehirnbereiche, die nicht überlebensnotwendig sind, und die sich zeitlich später entwickeln, sind für Störungen anfällig, die in etwas späterer Entwicklungsphasen erfolgen.<sup>(24)</sup>
- Die spezifischen Auswirkungen einer langanhaltenden Stressexposition auf Gehirn, Verhalten und Kognition hängen von dem Zeitpunkt und der Dauer der Stresseinwirkung sowie teilweise von einer Wechselwirkung zwischen Geneffekten und frühkindlicher Stresseinwirkung ab. Diese Unterschiede können erklären, warum Stress zu unterschiedlichen Lebenszeitpunkten zu unterschiedlichen psychischen Störungen führt.<sup>(25)</sup>
- Traumatische Erfahrungen vor dem 12. Lebensjahr (wie z.B. Verlust eines Elternteils durch Tod oder dauerhafte Trennung) erhöhen die Risiken einer späteren depressiven Erkrankung, während traumatische Erfahrungen danach das Risiko einer PTSD erhöhen<sup>(26)(27)</sup>

- Traumatische Erfahrungen vor dem 6. Lebensjahr zeigten andere Dexamethason-/CRH-Testergebnisse als traumatische Erfahrungen in späterem Alter.<sup>(28)</sup>
- Langanhaltende emotionale Misshandlung in der Kindheit korrelierte (als einzige Art der Misshandlung) mit einer abweichenden (hier: verringerten) Cortisolantwort auf akute Stressoren mit zunehmendem Erwachsenenalter.<sup>(29)</sup>
- Sexueller Missbrauch im Alter von 3 bis 5 oder im Alter von 11 bis 13 verringerte das Volumen des Hippocampus, während sexueller Missbrauch im Alter von 14 bis 16 das Volumen des PFC verringerte.<sup>(30)</sup>
- Eine umfangreiche und langjährige Begleitung von 733 Betroffenen mit verschiedenen Persönlichkeitsstörungen zeigte, dass auch die unterschiedliche Intensität und der Zeitpunkt der frühkindlichen Stressbelastung zur Differenzierung der Störungsbilder beiträgt.<sup>(31)</sup> Alle Betroffenen waren Opfer frühkindliche Stressbelastungen: 73 % der 733 Teilnehmer berichtete von frühkindlichem Missbrauch, 82 % von frühkindlicher Vernachlässigung.
- Durch Stress und hohe Glucocorticoidkonzentrationen vorgeburtlich und in den ersten Lebensjahren verursachte Veränderungen der dopaminergen Transmission in den mesolimbischen, mesokortikalen und nigrostriatalen Systemen werden wahrscheinlich durch den ontogenetischen Entwicklungszustand dieser Gehirnregionen zum Zeitpunkt der Stressbelastung bestimmt.<sup>(32)</sup>
- Art und Zeitpunkt frühkindlicher Stresseinwirkung dürften beispielsweise die umweltbedingte Entstehung von AD(H)S und Borderline unterscheiden.<sup>(33)</sup>

Die Hauptentwicklungszeiten, in denen die jeweiligen Gehirnregionen besonders vulnerabel (verletzlich) sind, sind (in Lebensjahren)<sup>(34)</sup>

- Amygdala links: 0,5 bis 2 Jahre
- Hippocampus: 3-5<sup>(35)</sup> und 11-14 Jahre
- dorsaler anteriorer cingularer Cortex: 7-9 und 17-x Jahre
- Interiorer langer Fasciculus: ab 7 Jahre

- Thalamus: 7-9 und 13-15 Jahre
- Corpus callosum: 9-10 Jahre<sup>(35)</sup>
- ventromedialer PFC: 8-10 und 14-16 Jahre
- Amygdala rechts: ab 10 Jahre
- viszeraler Cortex: ab 11 Jahre
- PFC (Volumen): 8-15 Jahre<sup>(36)</sup> 14-16 Jahre<sup>(35)</sup>

Dabei waren geschlechtsspezifische Unterschiede zu berücksichtigen. Bei Mädchen entwickelte sich die Amygdala wesentlich früher als bei Jungen, bei denen noch im Erwachsenenalter eine Zunahme des Amygdalavolumens beobachtet werden konnte.<sup>(37)</sup>

### 1.3. Frühkindlicher Stress

Früher Stress erhöht das Risiko für psychische Störungen.<sup>(38)(39)</sup> Kindliche emotionale, körperliche oder sexuelle Misshandlung wie auch Traumata bewirken eine langanhaltende (über die Zeit der Misshandlung hinausgehende) tiefgreifende Störung der Stressregulation.<sup>(40)</sup> Es spricht einiges dafür, dass Kinder, deren Mutter während der Schwangerschaft einer besonderen Stressbelastung ausgesetzt waren, eine persistierende erhöhte Vulnerabilität für psychische Störungen haben.<sup>(41)</sup>

Bei Kindern von Frauen, die im Libanonkrieg 2006 innerhalb eines Monats einem wiederholten Raketenbeschuss der Zivilbevölkerung ausgesetzt waren, wurden keine erhöhten psychiatrischen Störungen im Alter von 9 Jahren festgestellt.<sup>(23)</sup> Dies deutet darauf hin, dass einmonatiger wiederholter Stress kein ausreichend chronischer Stressor ist um das ungeborene Kind zu schädigen..

Früh von der Mutter getrennte Rattenbabys haben lang anhaltend eine erhöhte physiologische und verhaltenmässige Stressreaktion auf weitere Stressoren. Der Schwellwert für den Eintritt der Stressreaktion ist verringert.<sup>(42)</sup> Gleiches gilt für Rattenbabys, deren Mütter ein schwaches Pflegeverhalten zeigten.<sup>(43)(44)</sup> Eine Studie an adoptierten AD(H)S-Betroffenen beschäftigt sich ebenfalls mit der Frage, wie viel von AD(H)S vererbt und wie viel anerzogen wird.<sup>(45)</sup>

Auch bei frühkindlichem Stress kommt es auf das Maß an, ob dieser vorteilhaft ist oder nachteilig wirkt. Ein sehr kurzes Handling (entfernen von Rattenbabys von der Mutter durch in die Hand nehmen) ist ein vorteilhafter Stimulus, vor allem weil es die Rate des mütterlichen Lecken und Pflegens erhöht. Längere Perioden der Trennung neugeborener Ratten von der Mutter sind belastend, vor allem, weil sie das mütterliche Lecken und Pflegen abschwächen,<sup>(46)</sup> das mit Oxytocinausschüttung verbunden ist.

### 1.3.1. Verhaltensänderungen durch frühen Stress

Frühkindliche Belastungen beeinträchtigen Gehirn und Körper ein Leben lang. So bewirkt z.B. früher körperlicher oder sexueller Missbrauch lebenslängliche Verhaltens- und pathophysiologische Probleme.<sup>(47)</sup><sup>(48)</sup> Ebenso führen kalte und gleichgültige Familien oder Chaos in der häuslichen Umgebung zu dauerhaften emotionalen Problemen bei Kindern.<sup>(49)(50)</sup>

#### 1.3.1.1. AD(H)S und PTSD häufigste Störungen bei kindlichem Stress

AD(H)S und PTSD / PTBS sind die am häufigsten diagnostizierten Störungen bei sexuell missbrauchten Kindern. Es gibt ein hohes Maß an Symptomüberlappung und Komorbidität zwischen AD(H)S, PTSD und Sexuellem Missbrauch.<sup>(51)</sup>

#### 1.3.1.2. Depressionsrisiko durch frühen Stress erhöht

Frühkindlicher Stress verändert die Gehirnstruktur und Gehirnfunktion und erhöht das Risiko für spätere Depressionen.<sup>(52)(53)</sup>

#### 1.3.1.3. PTSD-/PTBS-Risiko durch frühen Stress erhöht

Früher Stress erhöht das Risiko für spätere posttraumatische Belastungsstörungen,<sup>(52)(53)</sup>

#### 1.3.1.4. Adipositas- und Herz-Kreislauf-Erkrankungs-Risiko durch frühen Stress erhöht

Früher Stress erhöht das Risiko für Fettleibigkeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.<sup>(54)(55)</sup>

### 1.3.1.5. Stressunverträglichkeits-Risiko durch frühen Stress erhöht

Früher Stress erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine erhöhte subjektive Stressempfindlichkeit im Erwachsenenalter, was mit einem erhöhten Risiko von Angststörungen und Depressionen einhergeht.<sup>(56)</sup>

Die Entwicklung einer erhöhten Stressempfindlichkeit scheint dabei genabhängig zu sein. Frühkindlicher Stress erhöht die Stressresilienz, die Exploration und ein weniger ängstliches Verhalten bei männlichen *Cdh13 + / + -* und *Cdh13 +/-*-Mäusen. Bei Mäusen mit *Cdh13 - / -* bewirkte frühkindlicher Stress dagegen eine verzögerte Gewöhnung, keine Reduktion von angsthäufigem Verhalten und eine verringerte Angstlöschung.<sup>(57)</sup>

### 1.3.1.6. Aufmerksamkeits- und Lernprobleme-Risiko durch frühen Stress erhöht

Durch frühkindliche (nichtsexuelle) Misshandlung wird die Aufmerksamkeit im Alter von 14 wie von 21 Jahren beeinträchtigt.<sup>(58)</sup>

Beeinträchtigt latentes Lernen und Aufmerksamkeitsdefizit aufgrund frühkindlichem Stress korreliert mit Veränderungen im cholinergen System in Bezug auf den muscarinischen und nikotinischen Rezeptor.<sup>(59)</sup>

Räumliches lernen und Gedächtnisprobleme aufgrund frühkindlichem Stress korrelieren mit neurophysiologischen Veränderungen im

- NMDA Rezeptor<sup>(60)</sup>
- GABA-A Rezeptor<sup>(60)</sup>
- serotonergen System<sup>(61)</sup>
- Hippocampus: Beeinträchtigung der Neurogenese<sup>(61)</sup>

### 1.3.1.7. Aggressionsstörungs-Risiko durch frühen Stress erhöht

Die soziale Isolierung von Nagetieren in den ersten Tagen nach der Entwöhnung bewirkt eine erhöhte Aggressivität,<sup>(60)</sup> verknüpft mit verschiedenen neurophysiologischen Korrelaten:

- noradrenerges System, Beta-2-Adrenozeptor<sup>(62)(63)</sup>
- Neurosteroid-System
  - Allopregnanolon<sup>(64)(65)</sup>
- GABAerges System
  - GABA-B-1a Rezeptor<sup>(66)</sup>
- serotonerges System
  - 5HT-2C Rezeptor<sup>(67)(68)</sup>
- glutamaterges System
  - AMPA Rezeptor<sup>(68)</sup>

### 1.3.1.8. Hyperaktivitäts-Risiko durch frühen Stress erhöht

Die soziale Isolierung von Nagetieren in den ersten Tagen nach der Entwöhnung bewirkt eine erhöhte Motorik,<sup>(69)</sup> verknüpft mit verschiedenen neurophysiologischen Korrelaten:

- dopaminerges System
  - PFC<sup>(70)</sup>
  - Nucleus accumbens<sup>(70)</sup>
    - verringerter Dopaminspiegel im Gewebe, erhöhter Dopaminumsatz<sup>(71)</sup>
  - Striatum
    - verringerter Dopaminspiegel im Gewebe, erhöhter Dopaminumsatz<sup>(71)</sup>
- serotonerges System<sup>(70)</sup>
  - Nucleus accumbens
    - verringerter basaler Serotoninumsatz((Heidbreder, Weiss, Domeney, Pryce, Homberg, Hedou, Feldon, Moran, Nelson (2000): Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. Neuroscience. 2000;100(4):749-68.))
- glutamaterges System
  - AMPA Rezeptor<sup>(72)</sup>

### 1.3.1.9. Angststörungen-Risiko durch frühkindlichen Stress erhöht

Frühkindlicher Stress verursacht Defizite des Angstgedächtnisses,<sup>(60)</sup> die neurophysiologisch verknüpft sind mit

- cholinerges System
  - muscarinischer Rezeptor<sup>(73)(74)</sup>
- mit Neuroplastizität verknüpften Signalsystemen<sup>(73)</sup>
- Egr-1 System<sup>(74)</sup>

### 1.3.1.10. Beeinträchtigt Sozialverhalten und frühkindlicher Stress

Frühkindlicher Stress verursacht Defizite des Sozialverhaltens, die neurophysiologisch verknüpft sind mit dem dopaminergen System und dort mit dem D1-Rezeptor.<sup>(73)</sup>

## 1.3.2. Neurophysiologische Veränderungen durch frühen Stress

Die Exposition gegenüber frühkindlichem Stress<sup>(46)</sup>

- aktiviert die Stressreaktionssysteme und verändert ihre molekulare Organisation, was ihre Empfindlichkeit in Bezug auf Ansprache und Reaktion verändert
- beeinflusst die Myelinisierung, die neurale Morphologie, die Neurogenese und die Synaptogenese
- verursacht bleibende funktionelle Konsequenzen, wie
  - abgeschwächte Entwicklung der linken Hemisphäre
  - verminderte Rückkoppelung zwischen rechter und linker Hemisphäre
  - erhöhte elektrische Reizbarkeit innerhalb der Schaltkreise des limbischen Systems
  - verminderte funktionelle Aktivität des Kleinhirnwurms (Vermis).
- erhöhtes Risiko für die Entwicklung von z.B.
  - PTBS
  - Depression

- Borderline
- dissoziativer Identitätsstörung
- Drogenmissbrauch.

Die verschiedenen Hirnregionen unterscheiden sich dabei in ihrer Empfindlichkeit, die zum Teil von Genetik, Geschlecht, Zeitpunkt, Entwicklungsrate und Dichte des Glucocorticoidrezeptors abhängt.<sup>(46)</sup>

### 1.3.2.1. Früher Stress macht HPA-Achse (Stressachse) empfindlicher

Frühkindlicher Stress “programmiert” die HPA-Achse lebenslanglich,<sup>(75)(46)</sup> mittels epigenetischer Mechanismen.<sup>(76)</sup>

Eine umfassende Metaanalyse von 210 Untersuchungen zu biochemischen Stoffen (Biomarkern) bei AD(H)S wies darauf hin, dass bei AD(H)S (neben dem Monoaminsystem des Gehirns) die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) betroffen bzw. fehlreguliert ist.<sup>(77)</sup>

Pränataler mütterlicher Stress beeinflusst das Gehirn und das Verhalten des Kindes. Stressige Lebensereignisse, Naturkatastrophen, mütterliche Angst oder Depression erhöhen das Risiko emotionaler, verhaltensbezogener und/oder kognitiver Probleme des Kindes, wie z.B. Depressionen, Angstzustände, AD(H)S der Verhaltensstörungen. Studien über die biologischen Korrelate und Vermittler dieser Befunde legen nahe, dass die HPA-Achse bei der Vermittlung der Auswirkungen von mütterlichem Stress auf das fetale Gehirn eine Rolle spielt und dass mütterlicher Stress mit Veränderungen in den limbischen und frontotemporalen Netzwerken und den funktionellen und mikrostrukturellen Verbindungen, die diese verbinden, assoziiert ist. Mütterlicher Stress korreliert mit einem dünneren Cortex und vergrößerte Amygdala der Kinder.<sup>(78)</sup> Pränataler mütterlicher Stress erhöht das Risiko von Frühgeburten und verkürzten Telomerlängen.

#### 1.3.2.1.1. Früher Stress verändert endokrine Stressantworten der HPA-Achse

Dauerhafte Veränderungen der HPA-Achse im Ungeborenen könnten der Schlüsselmechanismus sein, der die Verbindung zwischen vorgeburtlichem Stress, nachteiligen Geburtsergebnissen (insbesondere niedrigem Geburtsgewicht) und einer erhöhten Anfälligkeit für verschiedene Krankheiten im späteren Erwachsenenalter erklärt.

- Stress vor der Geburt bis ins frühe Kindesalter hat potenziell einen lebenslangen Einfluss auf die HPA-Achsenreaktionen in psychologischer und pharmakologischer Hinsicht. <sup>(79)(80)(81)(82)(83)(84)(85)(86)(87)</sup>
- Im Erwachsenenalter bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen Kindheitstraumata, psychiatrischen Symptomen im Erwachsenenleben und HPA-Achsen-Reaktionen auf psychologischen und pharmakologischen Stress. <sup>(88)(89)(84)</sup>
- Unterbrechungen in der Betreuung im Kleinkindalter sowie chronischer Stress verändern die spätere Stressreaktion der HPA-Achse und bewirken eine erhöhte Vulnerabilität für psychische Störungen. <sup>(90)</sup>
- Bei Menschen führen frühe Stresserfahrungen ebenfalls zu dauerhaften Schäden der Stressregulationssysteme und machen dadurch in der Folge für psychische Störungen besonders anfällig. <sup>(91)(92)</sup>

#### 1.3.2.1.2. Veränderung der CRH-Systems

Früh von der Mutter getrennte oder von der Mutter weniger gepflegte Ratten zeigten <sup>(93)</sup>

- mehr als verdoppelte CRH-Spiegel auf Entzündungen
- verringerte Dichte der CRH-Rezeptorbindung im Hypophysenvorderlappen
- Veränderungen in extrahypothalamischen CRH-Systemen
  - Zunahme der CRH-Rezeptor-Bindungsstellen im Raphe-Kern um 59%
  - Anstieg der immunreaktiven CRH-Konzentrationen im Parabrachialkern um 86%

Junge Affen, die unter frühem Bindungsstress aufwuchsen, hatten im Alter von 4 Jahren erhöhte CRH und erniedrigte Adrenalinwerte.<sup>(94)(95)</sup>

Die soziale Isolierung von Nagetieren in den ersten Tagen nach der Entwöhnung bewirkt funktionelle Veränderungen im CRH-System.<sup>(96)</sup>

#### 1.3.2.1.3. Veränderung der ACTH-Stressantwort

In einer Studie wurden bei sexuell missbrauchten Mädchen verringerte basale ACTH-Werte sowie verringerte ACTH-Antworten auf eine CRH-Stimulation gefunden, während die Cortisolantwort unauffällig war.<sup>(97)</sup>

Bei frühen Stresserfahrungen können Störungen der ACTH-Rezeptorsysteme entstehen, die eine Löschung der Angsterfahrung verhindern und so langfristige Stressbelastung verursachen. Dies kann durch ACTH-Gabe verbessert werden.<sup>(98)</sup> Die Veränderung der ACTH-Rezeptorsysteme könnte unserer Auffassung nach möglicherweise eine Folge einer Down-/Upregulationsreaktion sein. ⇒ *Downregulation / Upregulation*

Früh von der Mutter getrennte oder von der Mutter weniger gepflegte Ratten zeigen<sup>(93)</sup>

- erhöhte ACTH-Spiegel basal
- erhöhte ACTH-Spiegel auf akuten Stress
- mehr als verdoppelten CRH-Spiegel auf Entzündungen
- verringerte Dichte der CRH-Rezeptorbindung im Hypophysenvorderlappen
- Veränderungen in extrahypothalamischen CRH-Systemen
  - Zunahme der CRH-Rezeptor-Bindungsstellen im Raphe-Kern um 59%
  - Anstieg der immunreaktiven CRH-Konzentrationen im Parabrachialkern um 86%
- Verhaltensauffälligkeiten wie<sup>(99)</sup>
  - erhöhte Ängstlichkeit
  - Anhedonie
  - erhöhte Alkoholpräferenz

- Schlafstörungen
- kognitive Beeinträchtigungen
- erhöhte Schmerzempfindlichkeit

#### 1.3.2.1.4. Veränderungen in Bezug auf Cortisol durch frühkindlichen Stress

##### 1.3.2.1.4.1. Veränderungen der Corticoidrezeptoren durch frühen Stress

- Ratten, die früh länger von ihren Müttern getrennt wurden, hatten eine erhöhte Messenger-RNA-Dichte des Hippocampus-Mineralocorticoid-Rezeptors, während die Glucocorticoid-Rezeptor-Messenger-RNA-Dichte im PFC sowie im Hippocampus verringert war.<sup>(100)</sup> Diese Verschiebung bewirkt eine verschlechterte Abschaltung der HPA-Achse durch Cortisol an den GR am Ende der Stressreaktion. Dies bestätigt, dass frühkindlicher Stress den Mechanismus der Downregulation in Bezug auf die für Reaktionen auf akuten Stress relevanten Cortisolrezeptoren auslöst, während die diurnale Feedback-Regulation der HPA-Achse (die den basalen Cortisolwert ausserhalb einer akuten Stressreaktion über die Mineralocorticoidrezeptoren reguliert) kaum verändert wird.<sup>(101)</sup>
- Intensive Stresserfahrungen in der Kindheit bewirken epigenetische Veränderungen (Methylierungen) am Glucocorticoid-Rezeptor-Gen NR3C1. Diese Veränderungen sorgen für eine verringerte Anzahl von Andockstellen für das Hormon Cortisol im Gehirn.<sup>(102)</sup> In der Folge ergibt sich ein dauerhaft erhöhter Cortisolspiegel im Gehirn, weil das vorhandene Cortisol nicht andocken kann. Das Gehirn befindet sich dadurch in einer andauernden Alarmbereitschaft.
- Frühkindlicher Stress verändert die Expression von Cortisolrezeptoren im Hippocampus und die Reaktion der HPA-Achse auf akuten und chronischen Stress **permanent**.<sup>(103)(104)</sup>
- Desensibilisierte Corticoidrezeptoren haben darüber hinaus Einfluss auf andere Reaktionsketten, u.a. auf das noradrenerge und das adrenerge System.<sup>(105)</sup>
- Epidemiologische und präklinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Störung der HPA-Achse bei AD(H)S aus einer übermäßigen Cortisol-Exposition in der fetalen und frühen postnatalen Phase (frühkindlicher Stress) resultieren kann. Die Verabreichung von Glucocorticoid in diesem

Lebensabschnitt kann die Glucocorticoidrezeptoren im Gehirn dauerhaft verändern und dadurch eine Dysregulation der HPA-Achsenaktivität, Störungen in der Biosynthese der Neurotransmitter und ihrer Rezeptoren und Veränderungen der intrazellulären Wege hervorrufen. Glucocorticoide (Cortisol) verstärken die Aktivität des dopaminergen Systems. Eine verringerte Expression von Glucocorticoiden könnte dadurch die Unterfunktion des dopaminergen Systems verursachen.<sup>(106)</sup>

- Früher Stress verändert die Funktionalität der Glucocorticoide-(Cortisol)-Rezeptoren (hier: im Hippocampus). Dadurch wird die Hemmung der HPA-Achse nach einer Stressreaktion beeinträchtigt. Die Expression von Glucocorticoide-(Cortisol)-Rezeptoren wird durch höhere Serotoninspiegel verstärkt, was wiederum durch höhere cAMP-Spiegel moderiert wird.<sup>(107)</sup> Dies bewirkt Veränderungen der HPA-Achse bis ins Erwachsenenalter.<sup>(108)</sup>
- Frühkindlicher Stress verändert bei Mäusen das Stressbewältigungsverhalten im Erwachsenenalter und bei erwachsenen männlichen Nachkommen. Die Verhaltensänderungen werden von einer erhöhten Glucocorticoidrezeptor (GR)-Expression und verringerter DNA-Methylierung des GR-Promotors im Hippocampus begleitet. DNA-Methylierung ist auch in Spermien von exponierten Männchen im Erwachsenenalter vermindert. Wachsen Tiere mit genetischer Belastung ohne frühkindlichen Stress in einer sicheren Umgebung mit vielen sozialen Kontaktmöglichkeiten (enriched environment) auf, werden keine Verhaltensveränderungen beobachtet. Zugleich werden die genannten Veränderungen in der GR-Genexpression und der DNA-Methylierung im Hippocampus der männlichen Nachkommen umgekehrt.<sup>(109)</sup>
- Fürsorgliche Brutpflege bei Rattenjungen in der ersten Woche bewirkt eine Methylierung von Promotoren, die an der Expression von Genen beteiligt sind, die die Stressreaktionen und das Verhalten lebenslanglich beeinflussen (hier positiv).<sup>(110)</sup>  
Bei genetisch identischen Ratten zeigte alleine eine unterschiedliche Brutpflege eine unterschiedliche Ausprägung der Stresssysteme:
  - Rattenjunge, die wenig Fellpflege und körperliche Zuwendung durch die Mutter erhielten, entwickelten einen geringeren Spiegel des Transkriptionsfaktors NGFI-A (auch EGR1 genannt)

im Hippocampus. Dies bewirkte eine erhöhte Methylierung und dadurch eine geringere Expression des Glucocorticoidrezeptor-Gens (GR-Gen) im Hippocampus.<sup>(111)</sup>

Ein niedrigerer GR-Expressionsgrad im Hippocampus korreliert im Erwachsenenalter mit<sup>(111)</sup>

- erhöhtem basalen Glucocorticoidspiegel (bei Mäusen: Corticosteron, bei Menschen: Cortisol)
  - erhöhter Glucocorticoidstressantwort
  - ängstlicherem Verhalten
  - bei Weibchen: geringere Brutpflege der eigenen Kinder
- Rattenjunge, die viel Fellpflege und körperliche Zuwendung durch die Mutter erhielten, entwickelten einen höheren Spiegel des Transkriptionsfaktors NGFI-A (EGR1) im Hippocampus. Dies bewirkt eine verringerte Methylierung und dadurch eine höhere Expression des Glucocorticoidrezeptor-Gens (GR-Gen) im Hippocampus.<sup>(111)</sup>

Ein höherer GR-Expressionsgrad im Hippocampus korrelierte im Erwachsenenalter mit<sup>(111)</sup>

- niedrigerem basalen Glucocorticoidspiegel (bei Mäusen: Corticosteron, bei Menschen: Cortisol)
  - niedrigerer Glucocorticoidstressantwort
  - weniger ängstlichem Verhalten
  - bei Weibchen: erhöhte Brutpflege der eigenen Kinder
- Bei erwachsenen Ratten, die im Alter von 6, 9 oder 12 Tagen einmalig für 24 Stunden von der Mutter getrennt wurden, war die durch die GR vermittelte Cortisolrückkopplung mangelhaft und beeinträchtigt.<sup>(112)</sup> Neben einer gleichzeitigen Erhöhung der MR und Verringerung der GR im Hippocampus trat ausserdem eine erhöhte Aktivierung der Nebenniere als Folge eines erhöhten ACTH-Spiegels auf.<sup>(113)</sup>
  - Intensive Stresserfahrungen in der Kindheit bewirken epigenetische Veränderungen (Methylierungen) am Glucocorticoid-Rezeptor-Gen NR3C1. Diese Veränderungen sorgen für eine verringerte Anzahl von Glucocorticoidrezeptoren (GR) im Gehirn.<sup>(102)</sup> In der Folge ergibt sich ein dauerhaft erhöhter

Cortisolspiegel, weil das vorhandene Cortisol nicht andocken kann. Das Gehirn befindet sich dadurch in einer andauernden Alarmbereitschaft.

- Mütterliche Vernachlässigung und chronischer Stress hemmen die Entwicklung von Glucocorticoid-Rezeptoren im Hippokampus. Dies
  - vermindert die stressdämpfende Wirkung von Cortisol am Ende der Stressreaktion der HPA-Achse
  - erhöht die CRF- und Vasopressin-mRNA-Spiegel im Hypothalamus
    - was Produktion der Stresshormone ACTH und Corticosteron erhöht.

Die Autoren schliessen daraus, dass früher Stress die Stressregulation programmiert und das Säugetiergehirn darauf vorbereitet, ängstlicher zu sein und eine erhöhte noradrenerge, Corticosteroid- und Vasopressinreaktion auf Stress zu haben.<sup>(114)(115)</sup>

#### 1.3.2.1.4.2. Veränderungen der Cortisolstressantwort durch frühkindlichen Stress

- Ratten, die nach der Geburt von den Müttern getrennt wurden, zeigten als erwachsene Tiere eine überaktive Stresshormonantwort der HPA-Achse auf akute Stressoren,<sup>(116)(117)</sup> während die Reaktion der HPA-Achse ausserhalb akuter Stresssituationen keine abweichenden Stresshormonwerte zeigte.<sup>(101)</sup>
- Ein niedriges Geburtsgewicht korreliert mit abweichenden Speichel-Cortisolreaktionen auf akuten psychosozialen Stress bei männlichen Jungen und Erwachsenen.<sup>(118)(119)(84)</sup>
- Speichel- und Plasma-Cortisolreaktionen auf pharmakologische Stimulation sind mit Geburtsgewicht und Gestationsalter assoziiert.<sup>(120)(121)(84)</sup>
- Intensive familiäre Probleme im frühen Kindesalter korrelieren mit der Cortisolantwort auf unbekannte Situationen. Dies wird als Hinweis auf eine Gen-Umwelt-Interaktion verstanden.<sup>(122)(84)</sup>
- Es bestehen signifikante (wenn auch nur geringfügige) Zusammenhänge zwischen kindlichen Bindungsstilen und Speichel-Cortisolreaktionen auf akuten Stress im Erwachsenenalter<sup>(123)(124)(125)</sup>

<sup>(84)</sup> sowie zwischen Bindungsverhalten im Erwachsenenalter und Speichel-Cortisolreaktionen in Beziehungskonfliktsituationen.<sup>(126)(84)</sup>

- Kinder, deren Mutter während der Schwangerschaft Kokain konsumierte, zeigten eine veränderte (meiste) abgeflachte Cortisolreaktion auf Stress. Traten Gewalterfahrungen hinzu, verstärkte sich dieser Effekt.<sup>(127)</sup>
- Frühkindlicher Stress bewirkt dauerhafte Veränderungen der HPA-Achse, die sich in veränderten basalen und stressinduzierten Cortisolspiegeln zeigen. Kinder mit internalisierenden Problemen zeigen häufig erhöhte Cortisolwerte auf akute Stressoren, während Erwachsene, die frühkindlichen psychischen Stress erlitten haben, häufig erniedrigte basale Cortisolwerte und erhöhte ACTH-Antworten auf akuten Stress zeigen.<sup>(128)</sup>
- Affen, die in Gruppen Gleichaltriger ohne Mutter aufwuchsen, zeigten auf mehrfache 4-tägige Isolation als Stressor stärker erhöhte Cortisolspiegel als Affen, die bei ihrer Mutter aufgewachsen waren. Sie zeigten zudem eine grössere Suchtaffinität.<sup>(129)</sup>

#### 1.3.2.1.4.3. Früher Stress verändert basale Cortisoltagesspiegel

- Kinder, die in einem Waisenhaus aufwuchsen, zeigten eine Cortisolspiegelentwicklung über den Tag, die fast keine Änderungen aufweist. Im Vergleich zu in Familien aufgewachsenen Kindern fehlte die morgendliche Erhöhung des Cortisolspiegels (CAR) genau so wie eine Abnahme des Cortisolspiegels über den Tag. Je ausgeprägter die Veränderungen der Cortisolwerte über den Tag waren, desto grösser war die Resilienz gegen psychische Störungen.<sup>(128)</sup>
- Ein flacherer Tagescortisolspiegelverlauf war mit einem erhöhten Risiko für psychische Störungen verbunden. Eine höhere Amplitude des Cortisolverlaufs über den Tag war mit einer verbesserten Stressbewältigung assoziiert.<sup>(90)</sup>
- Pränataler Stress erhöhte den Cortisolspiegel der Ungeborenen für das gesamte Leben.<sup>(130)</sup>

#### 1.3.2.1.5. Veränderungen in Bezug auf Vasopressin (AVP) durch frühkindlichen Stress

Frühe Stresserfahrung bei Mäusen (am 10. Lebenstag) bewirkte eine DNA-Hypomethylierung, die die Vasopressin-Ausschüttung des hierfür zuständigen Gens lebenslang verringerte und eine dauerhafte Hyperaktivierung der HPA-Achse unterstützte.<sup>(131)</sup>

### 1.3.2.2. Veränderungen des Vegetativen Nervensystems (Sympathikus / Parasympathikus)

Frühkindliche Stresserfahrungen sind mit einer Herabregulierung des Sympathikus assoziiert, jedoch wohl nicht mit einer Veränderung der parasympathischen kardiovaskulären Stressreaktivität im Erwachsenenalter.<sup>(132)</sup>

### 1.3.2.3. Veränderungen im Cortex / PFC

- Erwachsene mit frühem emotionaler Misshandlung wiesen ein verringertes Volumen des mPFC auf.<sup>(133)</sup>
- Durch Tierexperimente konnte gezeigt werden, dass durch das emotionale Erleben in den ersten Lebensjahren strukturelle neuronale Veränderungen (Verschaltungsmuster in den präfrontal-limbische Schaltkreise) im Gehirn verursacht werden, die lebenslang erhalten bleiben.<sup>(134)(135)(136)</sup>
- Misshandelte Kinder und Jugendliche weisen strukturelle Entwicklungsschäden auf in<sup>(137)</sup>
  - Cortex
  - orbifrontaler Cortex (verringertes Volumen bei Heimkindern)  
Die Störungen der Amygdala und des orbifrontalen Cortex korrelieren mit sozialen und emotionalen Regulationsstörungen (u.a. erhöhter Ängstlichkeit).  
Die neuronale Emotionsverarbeitung und Emotionsregulation bleibt bis ins Erwachsenenalter verändert.<sup>(138)(139)(140)</sup>
- Nach Stress an neugeborenen Ratten zeigten diese Entwicklungsstörungen der neuronalen Systeme des PFC. Diese Tiere hatten im Alter ein deutlich höheres Stressreaktionsverhalten mit erhöhter Ängstlichkeit und Orientierungsschwierigkeiten.<sup>(141)</sup>

- Früher sexueller Missbrauch bewirkte einen dünneren Cortex in den Regionen, die den Genitalbereich repräsentieren.<sup>(142)</sup>
- Pränataler mütterlicher Stress korreliert mit einem dünneren Cortex der Kinder.<sup>(78)</sup> Eine Verzögerung des ersten Cortexdickemaximums wird als Kennzeichen von Entwicklungsstörungen betrachtet.

#### 1.3.2.4. Frühkindlicher Stress verändert Konnektivität des Thalamus

Die räumliche Verteilung der globalen Konnektivität ist am höchsten in den Regionen der Salienz- und Default-Mode-Netzwerke, und der Schweregrad der frühkindlichen Stresserfahrung prognostizierte eine erhöhte globale Konnektivität des linken Thalamus.<sup>(143)</sup>

Frühkindlicher Stress verändert die Adressierung der Amygdala durch den Thalamus.<sup>(144)</sup>

#### 1.3.2.5. Frühkindlicher Stress verändert Amygdala

Misshandelte Kinder und Jugendliche weisen strukturelle Entwicklungsschäden auf, u.a. in:<sup>(137)</sup>

- Amygdala (vergrößertes Volumen bei Heimkindern)  
Die Störungen der Amygdala und des orbitofrontalen Cortex korrelieren mit sozialen und emotionalen Regulationsstörungen (u.a. erhöhter Ängstlichkeit).
- Die neuronale Emotionsverarbeitung und Emotionsregulation bleibt bis ins Erwachsenenalter verändert.<sup>(138)(139)(140)</sup>
- Pränataler mütterlicher Stress korreliert mit einer vergrößerten Amygdala der Kinder.<sup>(78)</sup>

#### 1.3.2.6. Hippocampus

- Früher Stress verringert die Amplitude der Langzeitpotenzierung im Hippocampus.  
Nagetiere, die frühem Stress ausgesetzt waren, zeigten dendritische Atrophie in Hippocampuszellen und eine verringerte Amplitude der Langzeitpotenzierung im CA3-Bereich des Hippocampus, was zu Defiziten in der Gedächtnisbildung führte.<sup>(145)</sup>

- Eine langanhaltende Stressexposition veränderte Gehirnstrukturen, die an Kognition und psychischer Gesundheit beteiligt sind. In der pränatalen Zeit und den ersten Lebensjahren sind Hippocampus (bis 2 Jahre) und Amygdala (bis 8 Jahre) besonders verletzlich durch langanhaltenden Stress.<sup>(25)</sup>
- Ratten, die früh länger von ihren Müttern getrennt wurden, hatten eine erhöhte Messenger-RNA-Dichte des Hippocampus-Mineralocorticoid-Rezeptors, während die Glucocorticoid-Rezeptor-Messenger-RNA-Dichte im PFC sowie im Hippocampus verringert war.<sup>(100)</sup> Diese Verschiebung bewirkt eine verschlechterte Abschaltung der HPA-Achse durch Cortisol an den GR am Ende der Stressreaktion. Dies bestätigt, dass frühkindlicher Stress den Mechanismus der Downregulation in Bezug auf die für Reaktionen auf akuten Stress relevanten Cortisolrezeptoren auslöst, während die diurnale Feedback-Regulation der HPA-Achse (die den basalen Cortisolwert ausserhalb einer akuten Stressreaktion über die Mineralocorticoidrezeptoren reguliert) kaum verändert wird.<sup>(101)</sup>
- Die Exposition gegenüber Glucocorticoiden (Stresshormonen) während der Entwicklung des Hippocampus in der Schwangerschaft beeinflusst den Startpunkt der Stressreaktion durch epigenetische Veränderungen mittels mRNA und Methylierung.<sup>(146)</sup>
- Eine weitere Studie beschreibt ebenfalls epigenetische Veränderungen im Hippocampus aufgrund frühkindlichem Stress.<sup>(147)</sup>

### 1.3.2.7. Corpus callosum

Misshandelte Kinder und Jugendliche wiesen strukturelle Entwicklungsschäden u.a. im Corpus callosum auf.<sup>(137)</sup>

Das Corpus callosum ist wie alle myelinisierten Regionen potenziell anfällig für frühkindlichen Stress, da hohe Konzentrationen von Stresshormonen die für die Myelinisierung kritische Gliazellteilung unterdrücken.<sup>(148)</sup> Die Größe des Corpus callosum wird geschlechtsspezifisch durch frühe Erfahrungen stark beeinflusst. Handling führte bei männlichen Ratten zu einer signifikant größeren Breite des Corpus callosum.<sup>(149)</sup>

Werden männliche Affen isoliert aufgezogen, schwächt dies die Entwicklung des Corpus callosum und bewirkt eine4 verminderte Größe, die mit Defekten bei bestimmten Lernaufgaben korreliert.<sup>(115)</sup>

Kindheitstraumata wie starke Vernachlässigung oder Missbrauch scheinen mit einer deutlichen Verringerung der mittleren Anteile des Corpus callosum zu korrelieren, insbesondere bei Jungen.<sup>(150)(151)</sup> Das Corpus callosum soll bei Jungen eher für Vernachlässigung anfällig sein, bei Mädchen stärker für sexuellen Missbrauch.<sup>(115)</sup>

### 1.3.2.8. Frühkindlicher Stress verändert das dopaminerge System dauerhaft

Frühkindlicher Stress (z.B. postnatale Deprivation, mütterliche Trennung) führte bei erwachsenen Ratten und Affen zu einer verminderten Motivation, Belohnungen zu verfolgen und einem verringerten mesolimbischen Dopaminspiegel im Striatum.<sup>(152)</sup> Bei Affen mit frühkindlicher Stresserfahrung zeigte sich ebenfalls eine verringertes Interesse an Belohnungen. Der Belohnungskonsum blieb jedoch unverändert. Es fanden sich erhöhte Noradrenalinabbaustoffe im Urin.<sup>(153)</sup>

Auch bei Menschen ist frühkindlicher Stress mit einer verringerten Aktivität in Bezug auf Belohnung im ventralen Striatum verbunden<sup>(154)</sup>, was mit verstärkten Symptomen von Anhedonie einhergeht,<sup>(155)</sup> wobei die Daten nicht zwischen Belohnungserwartung und Belohnungserhalt differenzierten. Es wäre denkbar, dass insbesondere eine verringerte Reaktivität auf erhaltene Belohnungen mit Anhedonie bzw. Depression korreliert.

Misshandelte Jugendliche zeigten eine verringerte dopaminerge Aktivierung des Pallidums (Teil des Striatums) bei Belohnungserwartung bei zugleich stärkeren Depressionssymptomen.<sup>(156)</sup>

Weitere Studien bestätigen, dass frühkindlicher Stress (ohne direkte Verknüpfung zu Depression) mit einer verringerten Aktivierung des Striatums während der Belohnungserwartung, nicht aber während des Belohnungserhalts korreliert.<sup>(157)(158)</sup> Dies deckt sich mit den Veränderungen bei AD(H)S sowohl in Bezug

auf Belohnungserwartung als auch Belohnungserhalt. ⇒ *Neurophysiologische Korrelate von Belohnung bei AD(H)S*

Stress und hohe Glucocorticoidspiegel vorgeburtlich und in den ersten Lebensjahren scheinen Entwicklungsprogramme zu verändern, die die dopaminerge Transmission in den mesolimbischen, mesocortikalen und nigrostriatalen Systemen sicherstellen. Die induzierten Veränderungen werden wahrscheinlich durch den ontogenetischen Entwicklungszustand dieser Gehirnregionen zum Zeitpunkt der Stressbelastung bestimmt und ihre Stabilität ist offenbar mit einer erhöhten Lebenszeitanfälligkeit für psychiatrische Störungen, einschließlich Drogenabhängigkeit, verbunden.<sup>(32)</sup> Auch in Bezug auf Schizophrenie wird eine durch chronischen (sozialen) Stress ausgelöste Veränderung des mesolimbischen Dopaminsystems als Ursache diskutiert.<sup>(159)</sup> Frühkindliche Vernachlässigung korrelierte mit einer erhöhten mesolimbischen Dopaminausschüttung im ventralen Striatum auf akuten Stress.<sup>(160)</sup>

In Bezug auf AD(H)S wurden bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft länger mit Cortisol behandelt wurden, eine lebenslange Veränderung des dopaminergen Systems und der HPA-Achse nachgewiesen (Änderungen der Menge der MR- und GR-Rezeptoren, die Aktivität und Abschaltung der HPA-Achse steuern).<sup>(161)</sup> Die bei diesen Kindern beschriebenen AD(H)S-Symptome stehen somit mit Veränderungen der HPA-Achse in Verbindung.

- Eine frühe Exposition mit Cortisol führte zu langfristigen Veränderungen der Dopaminsynthese durch Anpassungsreaktionen. Ein Cortisolrezeptor-Agonist (hier: Dexamethason) förderte die PACAP-mRNA-Transkription, Zellproliferation und DA-Synthese, während ein Cortisolrezeptor-Antagonist dies hemmte.<sup>(162)</sup>
- Früher Stress bewirkte eine fehlerhafte Entwicklung der dopaminergen Pfade des Nucleus accumbens.<sup>(15)</sup>
- Kinder, die in den ersten 6 Lebensjahren einer belastenden Umgebung und unsicherer Bindung ausgesetzt waren, erlitten dauerhafte Schäden in dopaminergen und serotonergen Gehirnregionen.<sup>(163)</sup>

- Frühzeitiger Stress in Verbindung mit entsprechenden Genvarianten bewirkte eine Sensibilisierung des Dopaminsystems, so dass es für akuten Stress anfälliger ist, was zu fortschreitender Dysregulation führt.<sup>(164)</sup>
- Sozialer Stress in der Adoleszenz erhöhte bei Mäusen die Anzahl der Dopamintransporter.<sup>(165)</sup> Erhöhte DAT sind bei AD(H)S typisch.
  - Mäuse, die als Neugeborene von der Mutter getrennt wurden, zeigten eine verringerte Anzahl an DAT im Nucleus accumbens und Striatum sowie weitere Veränderungen des Dopaminsystems.<sup>(9)</sup>  
(10)
- Eine veränderte Funktion des DAT ist bei AD(H)S und ASS involviert. Innerhalb der ersten Lebensmonate können Umwelteinflüsse die Expression der DAT epigenetisch verändern.<sup>(166)</sup>
- Frühkindliche Trennung von der Mutter führte bei Ratten zu lebenslänglichen Veränderungen des dopaminergen Systems.<sup>(167)(168)</sup>

Die soziale Isolierung von Nagetieren in den ersten Tagen nach der Entwöhnung von der Mutter bewirkt reproduzierbaren, langfristigen Veränderungen<sup>(60)</sup>

- Verhalten:
  - Neophobie<sup>(169)</sup>
  - gestörtes sensomotorisches Gating<sup>(169)</sup>
  - Aggression<sup>(169)</sup>
  - kognitive Rigidität<sup>(169)</sup>
- Neurophysiologisch:
  - reduziertes PFC-Volumen<sup>(169)</sup>
  - verminderte synaptische Plastizität<sup>(169)</sup>
    - im Cortex
    - im Hippokampus
  - Hyperfunktion des mesolimbischen dopaminergen Systems im Nucleus accumbens<sup>(169)</sup>

- verstärkte präsynaptische Dopaminfunktion
- verstärkte Serotoninfunktion
- Hypofunktion des mesokortikalen Dopaminsystem<sup>(169)</sup>
- abgeschwächte Serotoninfunktion in<sup>(169)</sup>
  - PFC
  - Hippokampus
- funktionelle Veränderungen dopaminergen Systems in
  - Amygdala
    - erhöhter basaler Dopaminumsatz<sup>(170)</sup>
  - infralimbischer mPFC
    - verringerter basaler Dopaminumsatz<sup>(170)</sup>

### 1.3.2.9. Frühkindlicher Stress und GABA

Pränataler mütterlicher Stress verzögert die Wanderung der GABAergen Zellvorläufer von ihrem Entstehungsort in der medialen ganglionären Eminentia (im Vorderhirn) zu ihrem Ziel im Cortex.<sup>(171)(172)</sup> Diese GABAerge Zellwanderung ist entscheidend für die spätere kortikale Funktion, z.B. bei Schizophrenie.<sup>(171)(173)(174)</sup> Die anschließende Reifung von GABAergen Zellen wird durch pränatalen Stress ebenfalls beeinflusst und korreliert mit verändertem sozialen und angeständlichen Verhalten nach pränatalem Stress.<sup>(171)(172)(175)</sup> Ein IL-6-Antagonist konnte bei Mäusen eine durch mütterlichen Stress verursachte Verzögerung der Wanderung der GABAergen Zellvorläufer vermeiden.<sup>(171)</sup>

Die soziale Isolierung von Nagetieren in den ersten Tagen nach der Entwöhnung bewirkt funktionelle Veränderungen im GABAergen System<sup>(60)(62)(176)</sup>

Frühkindlicher Stress durch längere Trennung von der Mutter, Endotoxine oder Vernachlässigung (z.B. durch weniger aufmerksames Stillen) verändert die molekulare Zusammensetzung des supramolekularen

Komplexes aus Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Benzodiazepin und supramolekularem Benzodiazepin.

Dies bewirkte:<sup>(177)(115)</sup>

- verringerte (hochaffinen) GABA-A-Rezeptoren in Amygdala und Locus coeruleus
- verringerte Benzodiazepinrezeptoren in der Amygdala zentral und lateral, im PFC, im Locus coeruleus und im Nucleus tractus solitarius
- reduzierte mRNA-Spiegel für den GABA-A-Gamma-2-Rezeptor, der hochaffin an Benzodiazepin bindet, in den Amygdala-Kernen, im Locus coeruleus und Nucleus tractus solitarius.

Handling (kurzes in die Hand nehmender Neugeborenen) erhöhte dagegen alle drei Werte. Bekannt ist, dass kurzzeitiges Handling zu erhöhter mütterlicher Pflege und Zuwendung führt, was erhöhte (statt wie durch starken Stress verringerte) Oxytocinwerte verursacht.

Auch hier zeigten Nachkommen von Müttern, die hohe Zuwendung aufbrachten, als Erwachsene:<sup>(178)</sup>

- mehr Benzodiazepin-Rezeptoren in Amygdala (zentral, lateral, basolateral) und Locus coeruleus
- mehr Alpha2-Adrenorezeptoren im Locus coeruleus
  - dies verringert Rückkopplungshemmung der noradrenergen Neuronen
- weniger CRH-Rezeptoren im Locus coeruleus
- eine wesentlich geringere Ängstlichkeit auf neue Reize

Angst und Furcht werden durch eine verringerte GABAerge Hemmung der Amygdala vermittelt. Die GABAerge Hemmung der Amygdala wird unter anderem beeinflusst durch

- noradrenerge Projektionen vom Locus coeruleus zum PFC
- CRH-Projektionen von der Amygdala an den Locus coeruleus (angststeigernd)
- endogene Benzodiazepine (anxiolytisch)

Die Autoren schließen daraus, dass die mütterliche Fürsorge während des Säuglingsalters dazu dient, Verhaltensantworten auf Stress bei den Nachkommen zu “programmieren”, indem die Entwicklung der

neuronalen Systeme, die Ängstlichkeit vermitteln, verändert wird.<sup>(178)(115)</sup>

### 1.3.2.10. Frühkindlicher Stress und Noradrenalin

Trennung von Rattenjungen von der Mutter erhöhte bei SHR-Ratten (einem Modell für ADHS mit Hyperaktivität) die durch GABA-Rezeptoren vermittelte Ausschüttung von Noradrenalin, während diese bei Wistar-Kyoto-Ratten (die als Kontrollmodell für Nicht-AD(H)S gelten) verringert wurde.<sup>(179)</sup>

Frühkindliche Trennung von der Mutter führte bei Ratten zu lebenslänglichen Veränderungen des noradrenergen und dopaminergen Systems.<sup>(167)</sup>

Stress der Mutter (Restriktion für 1 h pro Tag am 15-21. Tag der Schwangerschaft) führte bei Ratten zu einer Abnahme der hypothalamischen Noradrenalin- und der Blutplasma-Corticosteron-Reaktion auf akuten Stress bei erwachsenen männlichen Nachkommen.<sup>(180)</sup>

Frühkindlich von der Mutter getrennte Affen zeigten einen verringerten basalen Noradrenalin Spiegel in der Hirnflüssigkeit. Dies korrelierte mit gestörtem Sozialverhalten, Impulsivität, erhöhter Aggression und verringertem Interesse an schmackhaften Belohnungen.<sup>(181)</sup>

Bei anderen Affen mit frühkindlicher Stresserfahrung zeigte sich ein verringertes Interesse an Belohnungen. Der Belohnungskonsum blieb jedoch unverändert. Es fanden sich erhöhte Noradrenalinabbaustoffe im Urin.<sup>(153)</sup> Erhöhte Abbaustoffe im Urin deuten auf einen verringerten Spiegel im Gehirn hin.

### 1.3.2.11. Frühkindlicher Stress stört Serotoninhaushalt

Serotonin beeinflusst das sich entwickelnde Gehirn. Während bestimmter Gehirnentwicklungsphasen reguliert 5-HT in Verbindung mit anderen Transmittern die Gehirnzeloarchitektur und die Knotenkonnektivität durch Modulation einer Vielzahl von Entwicklungsprozessen, einschließlich neuronaler Progenitorzellproliferation, Migration und Differenzierung, Reifung postmitotischer Neuronen und Apoptose. Umweltfaktoren, die die serotonerge Modulation während der Entwicklung oder Variation von Genen, die an der 5-HT-Signalübertragung beteiligt sind, verändern, können Störungen verursachen, die mit fehlerhafter Innervation, Schaltungsbildung und Netzwerkkonnektivität verbunden sind.<sup>(182)</sup>

Akuter und chronischer Stress beeinflusst die serotonerge Kommunikation:

- Akuter Stress erhöhte die Genexpression des 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptors in der CA1-Region des Hippocampus,<sup>(183)</sup> während die Genexpression des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors abnahm<sup>(184)</sup>
- Corticosteron beeinflusst dosisabhängig 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelte Reaktionen im Hippocampus der Ratte in vitro und in vivo: Die Aktivierung nur des hochaffinen Mineralocorticoidrezeptors unterdrückt die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelten Reaktionen, während die zusätzliche Aktivierung von Glucocorticoidrezeptoren mit niedrigerer Affinität die Wirkung von 5-HT verstärkt.<sup>(185)</sup>
- Durch Glucocorticoide vermittelter chronischer Stress regelte bei Tieren die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Hippocampus herunter.<sup>(185)</sup>

### 1.3.2.12. FKBP5

Der Glucocorticoidrezeptor (GR) kommt in nahezu allen Zellen vor und ist ein Corticosteroid-abhängiger Transkriptionsfaktor. Im hormonfreien Zustand liegt er in der Zelle im Komplex mit dem Hitzeschockprotein 90 und einer Reihe weiterer Helferproteine wie zum Beispiel FKBP51 vor, durch die die Steroidsignaltransduktion beeinflusst wird.<sup>(186)</sup>

- Stress in der Entwicklungsphase der HPA-Achse erhöht die Aktivität des Gens FKBP5 durch eine epigenetische Veränderung (Methylierung). Bei Erwachsenen bewirken Traumata indes keine Methylierung *dieses* Gens. FKBP5 soll auch bei Aggressionen eine Rolle spielen.<sup>(187)(188)</sup> Die epigenetisch veränderte Variante des FKBP5 bewirkt eine dauerhaft verschlechterte Stressregulation der Betroffenen.
- Träger der FKBP5-Genotypen rs1360780 oder rs3800373 haben ein deutlich erhöhtes Depressionsrisiko, wenn sie traumatisierenden Ereignissen, etwa körperlicher Gewalt, sexuellem Missbrauch oder schweren Unfällen, ausgesetzt waren. Ohne derartige belastenden Ereignisse ist die Depressionswahrscheinlichkeit unverändert.<sup>(189)</sup> Bei einer solchen Belastung ist die normalerweise am Ende der Stressreaktion durch Cortisol ausgelöste Abschaltung der HPA-Achse beeinträchtigt.

Die HPA-Achse wird dadurch nicht sauber heruntergefahren und bleibt dauerhaft aktiviert.

Diese Wirkung ist eine phänotypische Beschreibung von ADHS (mit Hyperaktivität).

### 1.3.2.13. Erhöhte Anfälligkeit für oxidativen Stress

Früher wie langanhaltender Stress erhöht die Vulnerabilität für oxidativen Stress.<sup>(190)</sup>

### 1.3.2.14. Veränderung der immunologischen Stressantwort (Kindling-Effekt)

Mittelschwere und schwere Misshandlung im Kindesalter (MAL) korreliert positiv mit der Gesamtveränderung der Stressantwort des Zytokins IL-6 sowie der maximalen IL-6-Konzentration während des TSST.<sup>(191)</sup>

Traumatische Erfahrungen im Kindesalter bewirken erhöhte CRP-Werte.<sup>(192)</sup>

Dies könnte auf dem Kindling-Effekt beruhen. Eine frühere Aktivierung von Zytokinen (Proteine, die Entzündungen bekämpfen) führt bei einer erneuten Aktivierung zu einer intensiveren Zytokinantwort.  
⇒ *Kindling-Hypothese der Depression*.

Da Zytokine die Neurotransmittersysteme beeinflussen können, bewirken frühkindliche Zytokinintoxikationen langanhaltende Veränderungen der Katecholaminsysteme (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin).

So bewirkten bereits geringe Dosen des Zytokins IL-2 bei neugeborenen Mäusen dauerhaft verringerte Dopaminspiegel im Hypothalamus im Erwachsenenalter.<sup>(193)</sup>

### 1.3.2.15. Epigenetische Veränderungen durch frühen Stress

Epigenetische Veränderungen beschreiben Mechanismen, mittels der die Expression von Genen und damit ihre Aktivität beeinflusst werden. Die Auswirkung einer epigenetischen Veränderung kann mithin in jeder der bisher beschriebenen Weisen eintreten, z.B. eine Veränderung der Cortisolrezeptoren oder eine Veränderung des dopaminergen Systems.

#### 1.3.2.15.1. Veränderungen der DNA-Methylierung

Kinder, die im Heim aufwuchsen, zeigen gegenüber Kindern, die in Familien aufwuchsen, signifikante Veränderungen der DNA-Methylierung. Diese Veränderungen der DNA-Methylierung können etwa 7 bis 14 % der Verhaltensveränderungen erklären.<sup>(194)</sup>

#### 1.3.2.15.2. Verkürzte Telomere, verringerte Telomerase

Stress in den ersten 4 Lebensjahren, also in der Zeit, in der das Gehirn sich am schnellsten entwickelt, führt zu verkürzten Telomeren, den DNA-Wiederholungen an den Chromosomenenden. Cortisol und oxidativer Stress erhöhen die Telomerverkürzung und behindern die Telomerase (das Enzym, das Telomere repariert).<sup>(195)(196)(197)</sup> Verkürzte Telomere bewirken veränderte Verhaltensweisen. Es ist dagegen unwahrscheinlicher, dass bestimmte spätere Verhaltensweisen Einfluss auf die Telomerlänge haben, da eine Verkürzung der Telomere vornehmlich in den ersten Lebensjahren erfolgt und bei Erwachsenen kaum noch auftritt. Die Länge von Telomeren beeinflusst die Expression von Genen erheblich.<sup>(198)(199)</sup> Eine umfassende und erhellende Darstellung findet sich bei Bateson, Nettle.<sup>(200)</sup> Pränataler mütterlicher Stress korreliert mit verkürzten Telomerlängen der Kinder.<sup>(78)</sup>

- Verhaltensweisen, die durch verkürzte Telomere gefördert werden, sind<sup>(200)</sup>
  - Impulsivität
    - Ungeduld
    - Abwertung entfernter Belohnungen
  - Risikobereitschaft
  - Essen
    - höheres BMI
    - Menge
    - Häufigkeit
  - Suchtverhalten
    - Rauchen
    - Alkoholkonsum

- Stressreaktivität
  - höherer Blutdruck
  - höherer basaler Cortisolspiegel (bei gesunden Kindern)
  - höhere Cortisolstressantworten
  - mehr internalisierende Symptome
- Neurotische Persönlichkeitseigenschaften
- Pessimistische Persönlichkeitseigenschaften
- Vermeidung physischer Aktivität
- Verhaltensweisen, die durch längere Telomere gefördert werden, sind<sup>(200)</sup>
  - Physische Aktivität

### 1.3.2.16. Verringertes Gehirnvolumen im Erwachsenenalter durch frühe Deprivation

Deprivation in den ersten Lebensjahren (hier: bei rumänischen Heimkindern) bewirkte ein verringertes Gehirnvolumen im Erwachsenenalter. Dies ist auch durch ein enriched Environment (hier: Adoption) nicht reversibel.<sup>(201)</sup>

### 1.3.2.17. Veränderte Entwicklung der Blut-Hirn-Schranke

Frühkindlicher Stress führte bei Ratten zu einer veränderten Entwicklung der Blut-Hirn-Schranke durch Erhöhung des Caveolae-vermittelten Transports in Hirnendothelzellen.<sup>(202)</sup>

### 1.3.2.18. Weitere neurophysiologische Veränderungen durch frühkindlichen Stress

- Verringerte Empfindlichkeit auf sedierende Hypnotika (verkürzter Verlust des Righting Reflexes)
  - CRH-System

- CRH-Rezeptor<sup>(176)</sup>
- noradrenerges System<sup>(176)</sup>
- GABAerges System<sup>(203)</sup>
- Allopregnanolon<sup>(64)(204)</sup>
- Erhöhte Anfälligkeit für PicROTOXIN-induzierte Krämpfe
  - GABAerges System
    - GABA-A-Rezeptor<sup>(205)</sup>
    - Allopregnanolon<sup>(205)</sup>
- erhöhter Startle-Reflex((Heidbreder, Weiss, Domeney, Pryce, Homberg, Hedou, Feldon, Moran, Nelson (2000): Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. Neuroscience. 2000;100(4):749-68.))
- beeinträchtigte Prepuls-Inhibition((Heidbreder, Weiss, Domeney, Pryce, Homberg, Hedou, Feldon, Moran, Nelson (2000): Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. Neuroscience. 2000;100(4):749-68.))
- erhöhtes Futtersammelverhalten (Food Hoarding)((Heidbreder, Weiss, Domeney, Pryce, Homberg, Hedou, Feldon, Moran, Nelson (2000): Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. Neuroscience. 2000;100(4):749-68.))
- verminderte Anfälligkeit für GABAerge Medikamente
  - wie Pentobarbital und Diazepam
- histochemische Veränderungen in der Oligodendrozytenreifung und Myelinisierung<sup>(206)</sup> und der dendritischen Spine-Dichte im mPFC<sup>(207)</sup>
- Downregulierung des Biosynthesewegs von Allopregnanolon
  - Allopregnanolon ist ein Neurosteroid mit einer positiven allosterischen modulatorischen Aktivität gegen den GABA-A-Rezeptor.<sup>(208)(64)</sup>

## 1.4. Stress in Kindheit und Jugend verhindert Remission von AD(H)S

Eine Untersuchung der Stressbelastung von Kindern mit AD(H)S fand, dass starke Stressbelastung in der Kindheit und Jugend mit einem schwererem ADHS-bzw. ADS-Verlauf bis ins Erwachsenenalter einherging, während Kinder mit einer schwachen Stressbelastung häufig ein remittierendes AD(H)S zeigten.<sup>(209)</sup>

Dass die Jugend ein sehr verletzliches Alterssegment ist, zeigt sich umgekehrt bei Untersuchungen über die altersabhängige Wirkung von Enriched Environments bei Nagetieren. Zwar zeigen sich bereits in der Kindheit positive Wirkungen. Der grösste Vorteil wurde jedoch in der mittleren Jugend beobachtet. Enriched Environment bewirkte eine verbesserte selektive und auditive Daueraufmerksamkeitsleistung, erhöhtes Erkundungs- und Nahrungssammelungsverhalten sowie einen signifikanten Rückgang des Corticosteronspiegels sowie reduzierte Angstwerte.<sup>(210)</sup>

## 2. Stress nach Dauer: Langanhaltender, chronischer Stress

Hier stellen wir Untersuchungen über die Schädlichkeit von langfristigem Stress dar, die nicht auf das Alter der Betroffenen abstellen. Langfristiger Stress bewirkt bei Menschen jeden Alters neurologische Schäden, auch wenn diese Schädigungen bei älteren Menschen regelmäßig nicht die für AD(H)S typische allgemeine Veränderung der Stresstriggerlevel bewirken, sondern andere Schadensbilder zeigen.

Dauerstress (lange anhaltender Stress) und zu intensiver Stress (Trauma) können die neuronalen Stresssysteme dauerhaft schädigen.<sup>(211)(212)</sup>

Akuter (kurzzeitiger) Stress erhöht das Dopaminniveau im PFC.<sup>(213)(214)</sup> Chronischer Stress (ab 2 Wochen) verringert dagegen das Dopaminniveau im PFC.<sup>(213)</sup>

### 2.1. Schadensmechanismen von langanhaltendem Stress

#### 2.1.1. Downregulation / Upregulation

### 2.1.1.1. Downregulation (Rezeptordesensibilisierung): Grundprinzip

Neurotransmittersysteme sind dazu da, Signale im Gehirn zu übertragen. Ist der Neurotransmitterspiegel optimal, funktioniert auch die Signalübertragung optimal. Ein zu geringer Neurotransmitterspiegel stört die Signalübertragung in etwa genau so wie ein zu hoher Neurotransmitterspiegel.

Neurotransmitter werden von der sendenden Nervenzelle (Präsynapse) in den synaptischen Spalt abgegeben und dort von Rezeptoren der empfangenden Synapse (Postsynapse) aufgenommen. Danach wird der Neurotransmitter von der Empfangssynapse wieder in den synaptischen Spalt zurückgegeben und von der sendenden Synapse über die Transporter wieder aufgenommen und bis zur nächsten Verwendung in die Vesikel eingelagert.

Wird nun für eine längere Zeit zu viel eines Neurotransmitters ausgeschüttet, führt dies zu einer Desensibilisierung der Rezeptoren der Empfangssynapse (Downregulation).

Mittels Down- (bzw. Up-)Regulation wirkt der Körper überschüssigen (bzw. verminderten) Spiegeln eines Botenstoffs entgegen.

Eine Downregulation erfolgt in mehreren Stufen, die je nach Intensität und Dauer des Neurotransmitter-Überangebots nacheinander stattfinden.<sup>(215)</sup>

1. Desensibilisierung
2. Rezeptorinternalisierung
3. Rezeptorrückbildung
4. Änderung der Expression der Rezeptor mRNA (epigenetische Änderung der Genexpression)

Dies passiert vergleichbar bei Nikotin-, Alkohol oder Drogenmissbrauch. Der Entzug bewirkt dann Entzugserscheinungen, weil die desensibilisierten Rezeptoren nun zu wenig von den jeweiligen (nun nicht mehr künstlich erhöhten) Neurotransmittern erhalten. Nach einigen Wochen Entzug erholen sich die dort relevanten Neurotransmittersysteme, indem sich die Rezeptoren nach und nach wieder sensibler werden.

Leider gibt es keine Hinweise darauf, dass ein Entzug von Stress dazu führen könnte, dass sich die bei AD(H)S geschädigten Stressregulationssysteme wieder regenerieren würden. Dies ist auch nicht besonders wahrscheinlich, da es sich bei AD(H)S in der Regel nicht um die Folge von langanhaltendem Stress handelt, sondern um eine Wirkung bestimmter Genvarianten und/oder die Auswirkung von frühkindlichem Stress, der die Stresssysteme dauerhaft geschädigt hat.

AD(H)S könnte man in der Außenwirkung auch als extreme Überempfindlichkeit der Stresssysteme beschreiben. Dennoch dürfte selbst ein sehr weitgehender Stressentzug nicht so erfolgen können, dass eine angemessene Teilnahme am Leben möglich bleibt. Einen Menschen davon abzuhalten, jemals wieder Stress zu haben, ist nahezu unmöglich – und in gewisser Weise unsinnig. Denn Stress ist eine grundsätzlich sehr gesunde Reaktion (siehe: Stressnutzen).

Dennoch ist eine Bewusstseinsveränderung für AD(H)S-Betroffene dahingehend, dass Stress ihr ärgster Feind ist, sicherlich therapeutisch hilfreich.

Diesem Mechanismus entsprechend kann eine zu hohe und zu lange Ausschüttung von Zytokinen zu einer verminderten Empfindlichkeit von Immunzellen auf die entzündungshemmende Wirkung von Glucocorticoiden beitragen.<sup>(216)</sup> Cytokinpfade wie p38 MAPK bewirken ausserdem eine Unterbrechung der Glucocorticoid-Rezeptor-Kommunikation.<sup>(217)(218)</sup>

#### 2.1.1.1.1. Downregulation bei Stress: Desensibilisierte Cortisolrezeptoren verhindern Stresssystemabschaltung = AD(H)S

Cortisol vermittelt nach seiner Ausschüttung zunächst die Stresssymptome, indem es viele Organe und Gehirnbereiche alarmiert. Danach aber hat ein hoher Cortisolspiegel die Wirkung, das Stresssystem wieder herunterzufahren, weil Stress eben ein Ausnahmezustand ist – ein System, das auf 100 % ausgelegt ist, nimmt bei dauerhaften 130 % irgendwann Schaden.

Da jedoch die (Glucocorticoid-)Rezeptoren nach langanhaltendem Stress aufgrund Downregulation weniger sensibel sind, nehmen sie dieses Signal nicht wahr. Die Abschaltung der Stresssysteme bleibt aus.<sup>(219)</sup> In der

Folge bleiben die CRH-Werte dauerhaft überhöht und lösen die von CRH vermittelten Symptome dauerhaft aus. Dieser Mechanismus ist für Depression bereits dargelegt.<sup>(220)(216)</sup>

Die Cortisolantwort bei AD(H)S auf einen akuten Stressor unterscheidet sich nach Subtypen. Der ADHS-Subtyp und der Mischtyp (mit Hyperaktivität) zeigen häufig eine verringerte Cortisolstressantwort, während der ADS-Subtyp sehr häufig eine überhöhte Cortisolantwort auf einen akuten Stressor zeigt.

⇒ *Die HPA-Achse / Stressregulationsachse.*

Das genaue Verständnis, bei welchem Subtyp welches Stresshormonsystem welche Veränderung erfahren hat, könnte den zentralen Schlüssel für die zukünftige Behandlung von AD(H)S darstellen.

#### 2.1.1.1.2. Downregulation bei chronischem Stress: Glutamatrezeptoren im mPFC

Chronischer unverhersagbarer Stress führt bei Mäusen zu einer Deregulierung des Glutamathaushalts mit der Folge einer Downregulation der Glutamatrezeptoren im mPFC.<sup>(221)</sup> Dies korreliert zudem mit Taskwechselproblemen.

Eine Downregulation von Glutamatrezeptoren deutet auf einen überhöhten Glutamatspiegel hin. Dies deckt sich schlüssig mit der Tatsache, dass chronischer Stress den GABA-Spiegel verringert. GABA hemmt Glutamat.

#### 2.1.1.2. Upregulation

Bei Upregulation ist der selbe Anpassungsmechanismus am Werk, der versucht, langfristige Schwankungen von Neurotransmitter- oder Hormonspiegeln auszugleichen. Während Downregulation eine Anpassung an zu hohe Neurotransmitter-/Hormonspiegel ist, ist Upregulation die Folge eines zu niedrigen Neurotransmitter-/Hormonspiegels. Auf langfristig zu niedrige Spiegel reagieren die Rezeptorsysteme mit einer Erhöhung der Rezeptoranzahl bzw. einer Sensibilisierung der Rezeptoren.

### 2.1.2. Unspezifische dauerhaft erhöhte Erregbarkeit von Nervenzellen (Grundprinzip)

Aldenhoff beschrieb bereits 1990 ein Modell, das das Entstehen von erhöhter Erregung von Nervenzellen als krankhaften Dauerzustand erklären könnte.

Wird eine Nervenzelle in bestimmter Weise (mit einer bestimmten Frequenz) synaptisch erregt, kann eine länger andauernde Potenzierung der synaptischen Übertragung entstehen (Long-term-potentiation = LTP). Bindet ein Ligand an den NMDA-Rezeptor (NMDA = N-Methyl-D-Aspartate) während gleichzeitig eine Membrandepolarisation erfolgt, führt dies zu einem überdurchschnittlichen Kalziumstrom. Derart überhöhte Kalziumströme bewirken eine Verselbständigung der Phosphorylierungsprozesse, die in der Folge unabhängig von Kalzium ablaufen. Dies ist der grundlegende Mechanismus für die Steigerung synaptischen Übertragung und dürfte die Grundfunktion von Lernprozessen darstellen. <sup>(222)</sup>

Hypercortisolismus ist bei vielen psychischen Erkrankungen ein endokriner Befund. <sup>(223)</sup>

Bei ADS besteht nach unserem Verständnis ein hypercortisolerges Ungleichgewicht der Stresssysteme.

Bei Stress wird im Hypothalamus das Stresshormon CRH freigesetzt. Dieses wirkt auf Zellen des Hippocampus erregend, indem es die kalziumabhängige Kaliumleitfähigkeit vermindert.

### 2.1.2.1. Noradrenalinausschüttung von äußeren Reizen entkoppelt

Erhöhte Dosen von CRH über längere Zeit bewirken, dass die erregende Wirkung sich dauerhaft manifestiert. Das heißt, dass unabhängig von der Anwesenheit von CRH ein gesteigertes zelluläres Erregungsniveau erhalten bleibt. <sup>(224)</sup>

Die der Aufmerksamkeit dienende phasische Aktivität von Zellen des Locus coeruleus ist eine Reaktion auf von außen eingehende Signalreize. Diese lösen im Locus coeruleus eine Entladung aus (Noradrenalinausschüttung), der (im Interesse des Signal-Rausch-Abstands) eine Aktivitätspause folgt. Eine höhere Menge an CRH steigert zunächst die Erregbarkeit und damit die Noradrenalinfreisetzung. Eine dauerhaft erhöhte Menge an CRH entkoppelt jedoch die Noradrenalinfreisetzung auf Dauer vom phasischen Stimulus. Noradrenalin wird dann unabhängig von eingehenden Reizen ausgeschüttet. Dies führt zu einer Verschlechterung des Signal-Rausch-Abstands, was kognitive Funktionen stören kann. <sup>(225)</sup>

Daneben steigt die stressbedingte Noradrenalinausschüttung mit der Häufigkeit einer Stresserfahrung. Bei wiederholten Stresserfahrungen ist die stressbedingt ausgeschüttete Noradrenalinmenge höher als bei der ersten Stresserfahrung.<sup>(226)</sup>

### 2.1.2.2. CRH-Rezeptor-Downregulation verringert Stresssystemhemmung und führt zu unspezifischer Erregbarkeit

Eine dauerhaft überhöhte Freisetzung von CRH und/oder Corticosteroiden (Cortisol) führt zugleich zu einer Rückbildung der entsprechenden Rezeptoren (Downregulation). Damit tritt neben die dauerhaft erhöhte erregende Wirkung des CRH zugleich eine verringerte Hemmung aufgrund der Rückbildung der Corticosteroid-Rezeptoren. Auch dies führt zu einer gesteigerten unspezifischen psychophysiologischen Erregbarkeit.<sup>(227)</sup>

Der Mechanismus der Downregulation dürfte durch die dauerhaft erhöhten Noradrenalinwerte auch eine Downregulation der Noradrenalinrezeptoren (Adrenozeptoren) bewirken.

### 2.1.3. Veränderung des dopaminergen Systems durch chronischen Stress

Das mesopräfrontale dopaminerge System ist besonders anfällig für chronischen Stress.

Chronischer Stress führt zu einer Downregulation des mesolimbischen Dopaminsystems.<sup>(152)(228)</sup>

Chronischer Stress scheint je nach Stressor unterschiedliche Wirkungen zu entfalten:

- Chronischer unkontrollierbarer Stress bewirkt eine Downregulation der dopaminergen mesolimbischen Bahnen mit einer Verringerung des Dopaminspiegels im Nucleus accumbens mit der Folge einer verringerten Sensitivität für Belohnungen und anhedonischen Verhaltensweisen.<sup>(228)</sup>
  - Dies entspricht den bei AD(H)S bekannten Veränderungen der verringerten Dopaminspiegel und der desensibilisierten Belohnungserwartung. ⇒ *Neurophysiologische Korrelate von Belohnung bei AD(H)S*

Akuter Stress erhöht dagegen bei Gesunden den Dopaminspiegel (auch) im Nucleus accumbens während der Belohnungserwartung.<sup>(229)</sup>

- Chronischer Lärmstress verursachte Dopaminverringerungen im PFC und verschlechterte die Leistung bei verzögerten Reaktionen, nicht aber die Leistung bei unverzögerten Reaktionen.<sup>(230)</sup>
- Chronischer Kältestress sensibilisierte dopaminerge und noradrenerge Neuronen im PFC, wohl aber nicht dopaminerge subkortikale Nervenzellen.<sup>(231)</sup> Chronischer milder Kältestress verringert die dopaminerge Reaktion auf akuten Stress, scheint aber keinen unmittelbaren Einfluss auf die Wahrnehmung von Belohnungen zu nehmen.<sup>(232)</sup>
- Chronischer psychosozialer Stress bewirkte unter anderem eine Verzögerung der Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses.<sup>(233)</sup>
- Chronischer Stress scheint eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses über einen hypodopaminergen Mechanismus im PFC hervorzurufen.<sup>(234)</sup>

### 2.1.3.1. Dopaminveränderungen durch unausweichlichen Schmerzstress

Ratten, die 3 Wochen lang unausweichliche Stromschläge erhielten, zeigten noch Wochen nach dem letzten Stressor eine verringerte Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens.<sup>(235)</sup> Im mPFC waren die 3 Tage nach dem letzten Stress noch verringerten Dopamin- und Serotoninwerte nach 14 Tagen wieder hergestellt (Serotonin) bzw. überhöht (Dopamin).

### 2.1.3.2. Dopaminveränderungen durch chronischen psychosozialen Stress

Chronischer Stress verringert die dopaminerge Aktivität des Striatums langfristig. Institutionelle Vernachlässigung, frühkindlicher Stress oder Misshandlung hemmen die striatale Belohnungsfunktion, die dopaminerg vermittelt wird.<sup>(236)(237)(238)(239)</sup> Eine langfristige Exposition gegenüber psychosozialen Stress ist mit einer dopaminergen Downregulation insbesondere im Striatum, sowie von autonomen und endokrinen Systemen verbunden.<sup>(8)</sup>

Ob früher langanhaltender Stress den Dopaminspiegel im Striatum stets verringert, ist offen. Auch in Bezug auf Psychosen, die mit einem erhöhten Dopaminspiegel im Striatum einhergehen, wird berichtet, dass diese häufig mit frühen langanhaltenden Stresserfahrungen korrelierten.<sup>(240)</sup>

Möglicherweise könnte dies von der bestehenden Gendisposition, dem Zeitpunkt der Stresseinwirkung oder der Art des Stressors abhängen.

#### 2.1.3.2.1. Chronischer psychosozialer Stress verringert die Dopaminantwort und erhöht die subjektive Reaktion auf akuten Stress.

Eine Studie fand, dass bei Probanden mit niedriger langfristiger psychosozialer Stressexposition die Dopaminsynthese bei akutem Stress anstieg, während bei Probanden mit einer langfristigen Exposition gegenüber psychosozialen Widrigkeiten (im Sinne einer Aufsummierung lebenslänglicher psychosozialer Stresserfahrungen) die dopaminerge Stressantwort im Striatum verringert war. Die niedrigere dopaminerge Stressreaktion im Striatum korrelierte zudem mit einer erhöhten subjektiven Reaktion auf akuten psychosozialen Stress.<sup>(8)</sup>

Bei Ratten bewirkte 10-tägiger psychosozialer Stress eine Sensibilisierung der Dopaminantwort, während 5-wöchiger psychosozialer Stress eine Abflachung der Dopaminantworten verursachte.<sup>(241)</sup>

Dies entspricht unserer Hypothese, dass die Symptome von chronischem Stress und AD(H)S zumindest mit den verringerten Dopaminspiegeln im Striatum ein übereinstimmendes neurophysiologisches Korrelat besitzen.

#### 2.1.3.3. Chronischer Stress beeinträchtigt Arbeitsgedächtnis durch Dopaminmangel via D1-Rezeptor

Während akuter Stress die im dIPFC ansässigen Exekutivfunktionen über erhöhte Dopaminspiegel beeinträchtigt,<sup>(242)</sup> bewirkte chronischer Stress verringerte Dopaminspiegel im PFC, welche die Funktion des Arbeitsgedächtnisses im dIPFC und damit der Exekutivfunktionen beeinträchtigen. Dabei induzierte chronischer Stress eine deutliche Verringerung der Dopaminübertragung und eine Erhöhung der Dopamin-

D1-Rezeptordichte im PFC und beeinträchtigte zugleich das räumliche Arbeitsgedächtnis. Diese Gedächtnisstörung wurde durch Infusionen eines spezifischen D1-Rezeptor-Agonisten in den PFC verbessert. Eine Vorbehandlung mit einem D1-Rezeptorantagonisten verhinderte die Verbesserung durch den D1-Rezeptor-Agonisten. Chronischer Stress scheint daher durch Dopaminmangel im PFC über den D1-Rezeptor eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses zu bewirken.<sup>(243)</sup>

#### 2.1.3.4. Milder und schwerer chronischer Stress verringern Dopaminspiegel

Eine Exposition gegenüber milden Stressoren erhöhte die dopaminerge Aktivität, während schwere chronische Stressoren eine verringerte dopaminerge Aktivität bewirkten.<sup>(244)</sup> Nach einer anderen Quelle korrelierte chronischer milder Stress, wie er z.B. als Depressionsmodell bei Tieren genutzt wird, mit einer Dopaminverarmung im Gehirn und war mit dopaminerg wirksamen Substanzen (hier: Pramipexol) therapierbar.<sup>(245)</sup>

## 2.2. Neurotoxische Wirkungen von Stresshormonen bei langanhaltendem Stress

### 2.2.1. Glucocorticoide (Cortisol)

Siehe hierzu ⇒ *Neurotoxische Wirkungen von Glucocorticoiden (Cortisol) bei langanhaltendem Stress* im Beitrag ⇒ *Cortisol* im Abschnitt ⇒ *Hormone bei AD(H)S* im Kapitel ⇒ *Neurologische Aspekte*.

### 2.2.2. CRH

Siehe hierzu ⇒ *Neurotoxische Wirkungen von CRH bei langanhaltendem Stress* im Beitrag ⇒ *CRH* im Abschnitt ⇒ *Hormone bei AD(H)S* im Kapitel ⇒ *Neurologische Aspekte*.

## 2.3. Konkrete Schäden durch langanhaltenden Stress

### 2.3.1. Schädigung der Amygdala (verstärkte Ängstlichkeit)

### 2.3.1.1. Vergrößerung der Amygdala durch Serinprotease “tissue-plasminogen factor”

Bei Dauerstress wird die Serinprotease “tissue-plasminogen factor” in der Amygdala vermehrt exprimiert. Das führt zu einer Vergrößerung der Amygdala, was eine verstärkte Ängstlichkeit bewirkt.<sup>(246)</sup>

Es ist empirisch anerkannt, dass Stress eine (Mit-)Ursache von Angst- und Furchtstörungen (z.B. Posttraumatische Belastungsstörung, Phobien, Panikattacken, generalisierte Angststörungen) und Depressionen ist.<sup>(247)</sup>

### 2.3.1.2. Amygdala-Neuronen werden übererregbar

Chronischer Stress führt dazu, dass die Hauptausgangsneuronen der basolateralen Amygdala übererregbar werden.<sup>(248)</sup>

Mehr hierzu oben unter ⇒ *Unspezifische dauerhaft erhöhte Erregbarkeit von Nervenzellen (Grundprinzip)*.

## 2.3.2 Schädigung des Hippocampus (Lern- und Gedächtnisstörungen)

Chronischer Stress beeinträchtigt den Hippocampus.<sup>(249)</sup> Der Hippocampus ist – wie die Amygdala – an der Steuerung der HPA-Achse und damit an der Regulierung des CRH-Ausstoß beteiligt.<sup>(250)</sup> Eine Schädigung des Hippocampus verschlechtert daher die Steuerbarkeit der HPA-Achse.<sup>(251)(252)(253)</sup> Der Hippocampus wirkt vornehmlich hemmend auf die HPA-Achse.

Der Hippocampus ist eine der empfindlichsten und formbarsten Regionen des Gehirns und sehr wichtig für Lern- und Gedächtnisprozesse. Innerhalb des Hippocampus werden Signale vom entorhinalen Cortex an den Gyrus dentatus durch die Verbindungen zwischen dem Gyrus dentatus und den pyramidalen Neuronen CA3 geroutet. Ein einzelnes Neuron adressiert im Durchschnitt 12 CA3-Neuronen, wobei jedes CA3-Neuron über Axon-Kollaterale im Schnitt 50 weitere CA3-Neuronen sowie 25 inhibitorische Zellen adressiert. Daraus ergibt sich eine 600-fache Verstärkung der Anregung sowie eine 300-fache Verstärkung der Inhibition.<sup>(254)</sup> Die hohe Signalverstärkung macht den Hippocampus besonders anfällig.<sup>(247)</sup>

Ein moderater Anstieg von Cortisol unterstützt die Gedächtnisbildung durch erhöhte Erregung des Hippocampus. Ein starker Cortisolanstieg (wie durch die stressbedingte Aktivität der HPA-Achse) stört diese Funktionen des Hippocampus.<sup>(255)(256)(257)</sup>

Keimdrüsen-, Schilddrüsen- und Nebennierenhormone modulieren Veränderungen in der Synapsenbildung und in der dendritischen Struktur des Hippocampus, was das Volumen des Gyrus dentatus (Teil des Hippocampus) im Kindes- und Erwachsenenalter beeinflusst.<sup>(254)</sup>

Langfristig erhöhte Cortisolspiegel schädigen den Hippocampus.<sup>(253)(258)</sup>

### 2.3.2.1. Frühe lange Stresserfahrungen bewirken verkleinerten Hippocampus bei Erwachsenen

Erwachsene, die als Kinder frühe intensive Stresserfahrungen erlitten haben, zeigen eine Verringerung des Hippocampusvolumens.<sup>(259)(260)(261)(262)</sup>

Auch bei Kindern mit frühen Stresserfahrungen ist der Hippocampus verkleinert.<sup>(263)(264)</sup>

Hippocampusvolumenverkleinerungen bei Kindern durch frühzeitigen Stress sind permanenter als Hippocampusvolumenverringernungen durch akuten Stress bei Erwachsenen.<sup>(265)(108)</sup>

Chronischer Stress durch Eintauchen in Wasser oder durch Immobilisierung bewirkt bei Ratten eine neuronale Degeneration des Hippocampus.<sup>(266)(267)</sup>

### 2.3.2.2. Zellschichtunregelmäßigkeiten

Chronische Cortisolgabe bewirkte bei Primaten Zellschichtunregelmäßigkeiten im Hippocampus.<sup>(268)</sup>

### 2.3.2.3. Soma-Schrumpfung und -kondensation

Chronische Cortisolgabe bewirkte bei Primaten im Hippocampus eine Schrumpfung und Kondensation (Verdichtung) des Zytosoma (Zellkörper).<sup>(268)</sup>

#### 2.3.2.4. Kernpyknose

Cortisol bewirkt bei Primaten im Hippocampus Kernpyknose (Verdichtung des Chromatins im Zellkern und gleichzeitige Schrumpfung der Kernmembran).<sup>(268)</sup>

#### 2.3.2.5. Dauerstress verkleinert apikale Dendritenbäume im Hippocampus

Langanhaltender massiver Stress bewirkt eine Verkleinerung des apikalen (apikal: zum Cortex zeigenden) Dendritenbaums (Dendriten: Zellfortsätze von Nervenzellen) von Pyramidenzellen in den Regionen CA1 und CA3 des Hippocampus. Der apikale Dendritenbaum hat dadurch weniger Verzweigungen und eine geringere Gesamtlänge.<sup>(269)(254)</sup> Diese Wirkung wird durch Cortisol vermittelt.<sup>(268)(258)</sup>

Sind die Nervenzellen des Hippocampus aufgrund der verkleinerten Dendriten in ihrer Aktivität beeinträchtigt, verringert das die Fähigkeit des Hippocampus zur Stresskontrolle.

Dies kann in einen Teufelskreis führen, bei dem der immer schlechter kontrollierte Stress zu einer immer größeren und längeren Cortisolausschüttung führt, die den Hippocampus immer weiter beeinträchtigt und dessen Stresskontrolle immer weiter reduziert.<sup>(247)</sup>

#### 2.3.2.6. Dauerstress verändert Zelladhäsionsmoleküle im Hippocampus

Dauerstress verändert Zelladhäsionsmoleküle (Immunglobulin-Proteine), die bei der

- Entwicklung des Nervensystems,
- plastischer Veränderung des Gehirns,
- Kontaktvermittlung zwischen Präsynapse und Postsynapse mitwirken und die ausserdem
- Signalmoleküle sind.

Dauerstress verringert die Transkription des Zelladhäsionsmoleküls NCAM-140. Dies bewirkt eine Verkleinerung des Hippocampus.<sup>(247)</sup>

### 2.3.2.7. Akuter wie chronischer Stress unterdrückt die Neurogenese von Zellen im Gyrus dentatus des Hippocampus

Glucocorticoide (Cortisol), exzitatorische Aminosäuren und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren sind an der Beeinträchtigung der Neurogenese von Zellen im Gyrus dentatus (Teil des Hippocampus) sowie am neuronalen Tod durch Anfälle und Ischämie von Zellen im Gyrus dentatus beteiligt. Der menschliche Hippocampus erleidet bei einer Reihe von Störungen, zu denen die genannten gehören, eine selektive Atrophie, begleitet von Defiziten in der deklarativen episodischen, räumlichen und kontextuellen Gedächtnisleistung. Aus therapeutischer Sicht ist es wichtig, zwischen einem permanenten Zellverlust und einer reversiblen Atrophie zu unterscheiden.<sup>(270)</sup>

### 2.3.2.8. Cortisol verstärkt Glutamat-Wirkung an NMDA-Rezeptoren im Hippocampus

Cortisol verstärkt die Wirkung des erregenden Neurotransmitters Glutamat an NMDA-Rezeptoren. Dies verstärkt erstens den Calcium-Einstrom in Neuronen des Hippocampus und beeinflusst zweitens das Serotoninsystem des Hippocampus hin zu vermehrter Exzitation.<sup>(271)</sup>

Dieser Mechanismus verbessert grundsätzlich das Lernen. Bei einer zu starken oder zu langen Cortisolbelastung wird der Hippocampus jedoch dadurch geschädigt.<sup>(247)</sup>

## 2.3.3. Veränderungen im PFC

Cortisol schädigt auf Dauer den PFC.<sup>(272)</sup> Da der PFC an der Hemmung der HPA-Achse (Stressachse) beteiligt ist, führt ein langanhaltend hoher Cortisolspiegel zu einer Beeinträchtigung der Hemmung der HPA-Achse.<sup>(273)(274)</sup> Auch dies ist ein Teufelskreis.

### 2.3.3.1. Dauerstress verkleinert apikale Dendritenbäume im PFC

Langanhaltender Stress bewirkt eine Verkleinerung von Neuronen und Dendriten im PFC, indem eine ausgeprägte und anhaltende ERK1 / 2-Hyperphosphorylierung in Dendriten der höheren präfrontokortikalen

Schichten (II und III) und eine Reduktion der Phospho-CREB-Expression in verschiedenen kortikalen und subkortikalen Regionen ausgelöst wird.<sup>(275)</sup>

### 2.3.3.2. Cortisol reorganisiert Dendritenbäume in PFC und Hippocampus

Die Veränderungen der Dendritenbäume im PFC durch langanhaltende hohe Cortisolspiegel ähneln den Veränderungen im Hippocampus.<sup>(276)</sup>

### 2.3.4. Veränderte Genexpressionen durch langanhaltenden Stress

Stress hat je nach Dauer unterschiedliche Auswirkungen auf ein und das selbe Gen. Kurzzeitiger Stress wirkt anders als mittellanger Stress und langanhaltender Stress führt zu wiederum anderen Genexpressionen.

- Bei Stress sind vornehmlich die Katecholamin-Neurotransmittersysteme betroffen. Das TYH-Gen reguliert die Tyrosinhydroxylase, die in den Nebennieren und im Gehirn produziert wird. Tyrosinhydroxylase (TYH) ist das Enzym, das die Umwandlung der Aminosäure L-Tyrosin in die Aminosäure Levodopa katalysiert, aus dem Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin entstehen. Dies ist somit der geschwindigkeitsbestimmende Reaktionsschritt bei der Biosynthese der Katecholamine.<sup>(277)</sup>
- Langanhaltender Stress bewirkt bei erwachsenen Mäusen eine chronifizierte Demethylierung des CRH-Gens.<sup>(278)</sup>
- Stress bewirkt, je nach Dauer, dass unterschiedliche Transkriptionsfaktoren des TYH-Gens adressiert werden:
  - Kurzzeitiger Stress (3 Minuten) bewirkt die Phosphorylierung von CREB-1 und Jun
  - Mittlerer Stress (30 – 120 Minuten) bewirkt die de novo Synthese von Transkriptionsfaktoren wie c-fos und EGR1
  - Langanhaltender Stress aktiviert EGR1 und FRA2<sup>(279)</sup>

Je nach Dauer des Stresses wird das TYH-Gen somit anders exprimiert. Dies äußert sich in anderer Genaktivität, was die Adrenalin-, Dopamin- und Nordrenalinverfügbarkeit verändert.

### 2.3.5. Atrophie in verschiedenen Gehirnbereichen

Chronischer unvorhersagbarer Stress verursacht bei Ratten Atrophie (Gewebeschrumpfung) in etlichen Gehirnbereichen.<sup>(280)</sup>

- verschiedene kortikale Areale
  - prälimbischer Cortex
  - cingulärer Cortex
  - insularer Cortex
  - retrosplenzieller Cortex
  - somatosensorischer Cortex
  - motorischer Cortex
  - auditorischer Cortex
  - perirhinalentorhinaler Cortex
- Hippocampus
- dorsomediales Striatum
- Nucleus accumbens
- Septum
- Bettkern der Stria terminalis
- Thalamus
- mehrere Hirnstamm-Kerne.

Zugleich erhöht sich die funktionale Konnektivität innerhalb eines aus diesen Regionen bestehenden Netzwerks.

Es zeigten sich Gruppen aus High-Stressrespondern und Low-Stressrespondern.<sup>(280)</sup>

- High Responder (stressempfindliche Tiere) zeigten eine lokale Atrophie des ventralen Tegmentums und eine Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen diesem Bereich und dem Thalamus sowie weiteren Gehirnregionen, die das kognitive System mit dem Fight- or Flight-System verbinden.
- High-Stress-Responder und Low-Stress-Responder unterschieden sich weiter anhand der funktionellen Konnektivität in einem Netzwerk zwischen Hirnstamm und limbischen System. Diese sollen die ersten bekannten potentiellen bildgebenden prädiktiven Biomarker für die Resilienzgefährdung eines Individuums gegenüber Stressbedingungen darstellen.

### 2.3.6. Veränderungen im serotonergen System durch chronischen Stress

Wiederholter chronischer Stress führt bei Mäusen zu Veränderungen der Serotoninausschüttung in den dorsalen Raphekernen bei akutem Stress. Die dadurch bewirkten Verhaltens- und Funktionsanpassungen an chronischen Stress werden anscheinend durch regulatorische Änderungen von microRNA vermittelt.<sup>(281)</sup>

### 2.3.7. Veränderungen im cortisoleren System durch chronischen Stress

Neben Veränderungen des dopaminergen und noradrenergen Systems zeigt langanhaltender chronischer Stress auf Veränderungen im cortisoleren System. Chronischer Stress geht regelmäßig mit einem verringerten basalen Cortisolspiegel einher<sup>(282)</sup> (leichter tonischer Hypocortisolismus). Die schematischen Abläufe, wie es zum Zusammenbruch des cortisoleren Systems kommt, finden sich unter ⇒ *Zusammenbruch des Cortisolsystems über die Stressphasen* im Beitrag ⇒ *Die Stresssysteme des Menschen – Grundlagen von Stress* im Kapitel ⇒ *Stress*.

Bei AD(H)S ist der basale Cortisolspiegel ebenso verringert. Dies betrifft alle AD(H)S-Subtypen.

### 2.3.8. Veränderungen des circadianen Systems durch chronischen Stress

Wiederholter Stress führt zu Veränderungen des circadianen Rhythmus. Nur gelegentlicher Stress hat nur geringe Auswirkungen auf das Taktsystem. Stresssignale, die häufiger auftreten, desynchronisieren die verschiedenen Zell- und Gewebeuhren im Körper.<sup>(283)(284)</sup>

Wird der circadiane Rhythmus (hier: des Cortisoltagesspiegels) künstlich nivelliert, führt dies zu einer abgeschwächten Abschaltung der HPA-Achse (dort mindestens von ACTH).<sup>(285)(286)</sup>

Nach unserem Verständnis sind der ADHS- und der Mischtyp häufig durch Abschaltprobleme der HPA-Achse geprägt.

Cortisol ist zudem in der Lage, periphere Oszillatoren in weiteren Körpergeweben zurückzusetzen:<sup>(285)</sup>

Es besteht offenbar eine wichtige Beziehung zwischen gestörten circadianen Rhythmen und allostatischer Belastung.<sup>(287)(288)</sup> Die circadiane Hauptuhr im SCN des Hypothalamus steuert alle circadianen Rhythmen in der Physiologie und im Verhalten.<sup>(289)</sup> Daneben dienen “periphere” circadiane Uhren im ganzen Körper zur Einstellung der lokalen Zeit. Diese peripheren Uhren werden durch eine Vielzahl von Signalen (unter anderem Glucocorticoide) mit dem SCN synchronisiert. Glucocorticoide sind in der Lage, einige (nicht jedoch alle) periphere Uhren im Gehirn und im Körper (z. B. in der Leber) “zurückzustellen”.<sup>(290)</sup>

Die Rhythmen der Glucocorticoide modulieren im Gehirn die Expression von Clock-Proteinen im ovalen Nucleus des Basal nucleus der Stria terminalis sowie in der zentralen Amygdala.<sup>(291)</sup> Die basolateralen Kerne der Amygdala und der Gyrus dentatus des Hippocampus exprimieren dagegen zur zentralen Amygdala entgegengesetzte Tagesrhythmen von PERIOD2 (einer zentralen Clock-Komponente). Eine Adrenalectomie (Entfernung der Nebenniere, in deren Rinde u.a. Cortisol synthetisiert wird) beeinflusst den Rhythmus der zentralen Amygdala.<sup>(292)</sup>

Gestörte oder fehlende circadiane Muster können zu einer ungesunden Regulation der HPA-Achse führen und somit zur allostatischen Belastung beitragen. Somit könnten sowohl eine Störung der HPA-Achse als

auch eine Störung der zirkadianen Rhythmen interagierende Effekte haben und zu Verschiebungen der Resilienz und Vulnerabilität beitragen.<sup>(293)</sup>

Eingehend zu Stress und Störungen des circadianen Systems: Wolf, Calabrese (2020).<sup>(294)</sup>

## 2.4. Unterschiedliche Wirkungen von akutem und chronischem Stress

### 2.4.1. Akuter Stress

Akuter Stress bewirkt:

- Glucocorticoidausschüttung erhöht<sup>(249)</sup>
- Katecholaminausschüttung erhöht<sup>(249)</sup>
  - Dopaminausschüttung erhöht<sup>(295)(296)(297)(298)(231)</sup>
    - was vermutlich auch über das Stresshormon CRH vermittelt wird<sup>(299)</sup>
    - Verringerung der dopaminergen Aktivität im dorsalen ventralen Tegmentum bei Erwachsenen durch Stress<sup>(300)</sup>
    - Erhöhung der dopaminergen Aktivität im ventralen Teil des ventralen Tegmentums bei Erwachsenen<sup>(300)</sup>
    - Erhöhung des tonischen<sup>(301)</sup> und phasischen<sup>(302)</sup> Dopamins im Nucleus accumbens bei neuartigem unausweichlichem/unkontrollierbarem Stress. Bei chronischem Stress Abfall des tonischen Dopamins unter den Ausgangswert, bis der Stressor endet. Dies entspricht der primären und sekundären Beurteilung eines nicht beseitigbaren Stressors durch das Individuum.
      - Diese Veränderungen des tonischen Dopamins im Nucleus accumbens wird durch den mPFC kontrolliert.<sup>(301)</sup>

- Akuter und wiederholter Stress aktiviert das gesamte Dopaminsystem, das insbesondere das assoziative (dorsale) Striatum adressiert, das für die Objektschärfe wichtig ist, während bei chronisch stressinduzierter Depression das Abstumpfen der Dopaminreaktion hauptsächlich in den Nervenzellen auftritt, die in das ventromediale Striatum projizieren, wo belohnungsbezogene Variablen verarbeitet werden<sup>(8)</sup>
- Während elektrophysiologische Studien zu dem Ergebnis kamen, dass aversive Stimuli die Aktivität der meisten dopaminergen VTA-Neuronen hemmen und nur in einer kleinen Untermenge dopaminergere VTA-Neuronen die dopaminerge Aktivität erhöhen, zeigten Mikrodialysestudien, dass verschiedene Stressoren einen robusten dopaminergen Anstieg von extrazellulärem Dopamin und seine Metaboliten im Nucleus accumbens und mPFC bewirken, in die das ventrale Tegmentum projiziert. Bei akutem (erstmaligem) Stress beginnt im Nucleus accumbens der Anstieg sofort, erreicht nach 30 bis 40 Minuten sein Maximum und kehrt nach 70 bis 80 Minuten zum Ausgangswert zurück. Bei wiederholtem oder chronischem Stress verringert sich der Anstieg im Nucleus accumbens bis auf Null und weiter hin zu einer Dopaminverringerng mit einem Maximum binnen 80 bis 120 Minuten. Im mPFC zeigte sich auf akuten Stress ein Dopaminanstieg während des Stressses und ein nochmaliger Anstieg ach Ende des Stressors. Frühkindlicher Stress (Unterernährung in der Schwangerschaft) korrelierte mit keinem Dopaminanstieg und einem Dopaminverringerng nach Ende des Stressses.<sup>(303)</sup>
- Möglichwerweise gibt es (mindestens) zwei Subgruppen an Dopamin-Neuronen im VTA: eine Gruppe, die Belohnungs-Vorhersage-Fehler kodiert und durch aversive Stimulation unterdrückt wird, und eine zweite Gruppe mit atypischem Ih und hohem Basislinien-Burst-Firing, die phasisch durch aversive Stimuli stimuliert wird.<sup>(304)</sup>
- schon eine einmalige Stresserfahrung erhöht nicht nur einmalig die Dopaminausschüttung im ventralen Tegmentum (VTA) sondern erhöht zusätzlich die Bereitschaft der dopaminergen Zellen im VTA, bei künftigen Stresserfahrungen Dopamin auszuschütten. Somit kann akuter Stress die

Reaktionsfähigkeit der VTA-Dopamin-Neuronen auf zukünftige Stressoren oder Belohnungen verändern.<sup>(303)</sup> Dieser Erhöhung der dopaminergen Reaktionsbereitschaft gegenüber folgenden Stresserfahrungen tritt nicht ein, wenn zuvor die Glucocorticoidrezeptoren blockiert werden.<sup>(305)</sup>  
<sup>(306)(307)(308)</sup> Die Erhöhung der dopaminergen Reaktionsbereitschaft auf Kokaingabe trat nicht ein, wenn dabei der Dopamin-D1-Rezeptor blockiert war.<sup>(306)</sup>

- sympathisches Nervensystem aktiviert<sup>(249)</sup>
- Insulinresistenz in der Leber<sup>(249)</sup>
- Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur<sup>(249)</sup>

Intermittierender akuter Schwanzchockstress erhöhte das extrazelluläre Dopamin bei Ratten im Vergleich zum Ausgangswert im Striatum um 25%, im Nucleus accumbens um 39% und im medialen frontalen Cortex um 95%.<sup>(298)</sup> Eine Überstimulation des Dopamin-D1-Rezeptors im PFC beeinträchtigt das Arbeitsgedächtnis.<sup>(309)</sup> Der PFC benötigt für eine optimale Funktion ausgewogene Dopaminspiegel.<sup>(309)(230)</sup>

## 2.4.2. Chronischer Stress

Chronischer Stress bewirkt<sup>(249)</sup>

- Einlagerung von Energie in viszerale Fettdepots durch Kombination von Hypercortisolismus und Hyperinsulinämie
- Unterdrückung der Gonaden- / Wachstumshormon-/Schilddrüsenachse.
- Folgen:
  - zentrale Adipositas
  - Hypertonie
  - Dyslipidämie
  - endotheliale Dysfunktion
- Abstumpfung der dopaminergen Reaktion auf akuten Stress.<sup>(8)(310)(311)</sup>

- Abfall des tonischen Dopamins im Nucleus accumbens unter den Ausgangswert vor erstmaligem Auftreten des Stressors, bis der Stressor endet. Dies entspricht der primären und sekundären Beurteilung eines nicht beseitigbaren Stressors durch das Individuum.<sup>(301)</sup>
- Akuter und wiederholter Stress aktiviert das gesamte Dopaminsystem, das insbesondere das assoziative (dorsale) Striatum adressiert, das für die Objektschärfe wichtig ist, während bei chronisch stressinduzierter Depression das Abstumpfen der Dopaminreaktion hauptsächlich in den Nervenzellen auftritt, die in das ventromediale Striatum projizieren, wo belohnungsbezogene Variablen verarbeitet werden<sup>(8)</sup>

### 3. Stress nach Art des Stressors

Die Art des Stressors beeinflusst den Ort der neurophysiologischen Veränderungen im Gehirn.

Je nach Art der frühen Traumatisierung erfolgt die neurologische Veränderung des Gehirns in anderen Gehirnregionen, und zwar (wohl nicht nur, aber auch) in eben denjenigen, die für die Verarbeitung derjenigen Fähigkeiten zuständig sind, die misshandelt wurden.

- Früher sexueller Missbrauch bewirkt einen dünneren Cortex in den Regionen, die den Genitalbereich repräsentieren.<sup>(142)</sup>
- Frühe emotionale Misshandlung bewirkt ein verringertes Volumen der Gehirnbereiche, die für Selbstreflexion, Selbsterkennung und emotionale Regulation zuständig sind.<sup>(312)</sup>
  - Dies erklärt für uns schlüssig, warum z.B. Borderline-Betroffene besondere Schwierigkeiten mit der Selbstreflexion haben und z.B. nur sehr schwer nachvollziehen können, dass ihre inneren Spannungen aus sich widersprechenden gleichzeitig bestehenden Schemas<sup>(313)</sup> resultieren. Diese Schwierigkeiten der Auflösung dieser innerer Widersprüche führen zum typischen schwarz-weiß-denken, bei dem graue Zwischentöne bzw. ein sowohl-als-auch nicht ertragen werden können.

Bei Mandarin-Wühlmäusen zeigte sich bei körperlichem Stress (deutlich stärker) sowie bei emotionalem Stress (schwächer, aber wahrnehmbar) im Vergleich zu nicht gestressten Tieren, geschlechtsunabhängig:<sup>(314)</sup>

- verringerte Dichte der Oxytocinrezeptoren
- verringerte Dichte der Dopamin-D2-Rezeptoren
- verringerte Dichte der Serotonin-1A-Rezeptoren im anterioren Cingulum
- verringertes Trostverhalten (Fellpflege)
- erhöhte angsthäufige Verhaltensweisen

Die Vorbehandlung mit Oxytocin-, D2- oder 5-HT1A-Rezeptor-Agonisten im ACC verringerte die Verringerung des Trostverhaltens und die Erhöhung des Angstverhaltens bei gestressten Mäusen, erhöhte dieses aber bei nicht gestressten Mäusen.

## 4. Stresswirkung nach Geschlecht

### 4.1. Stress bei Jungen und Männern

Stress während der Schwangerschaft und nach der Geburt erhöhte bei Jungen das Risiko für Störungen in Bezug auf<sup>(315)</sup>

- Sozialisation, z.B. Autismus-Spektrumstörung, und
- Aufmerksamkeit und Kognition, wie z.B. AD(H)S.

### 4.2. Stress bei Mädchen und Frauen

Mädchen und Frauen zeigten eine Resilienz gegenüber manchen Stressbelastungen während der Schwangerschaft und nach der Geburt. Das Risiko von Stressfolgestörungen erhöhte sich möglicherweise nach Perioden hormoneller Aktivierung und Flux wie z.B.:<sup>(315)</sup>

- Pubertät  
erhöht das Risiko von
  - Depression
  - Angststörung
  - posttraumatische Belastungsstörung
- Schwangerschaft  
erhöht das Risiko von Störungen der
  - Gedächtnisprozesse (Demenz)
  - Emotionsprozesse
- Perimenopause  
erhöht das Risiko von Störungen der
  - Gedächtnisprozesse (Demenz)
  - Emotionsprozesse

## 4. Stresssystemschäden bewirken lebenslängliche Stressempfindlichkeit

Erfahrungen werden im Gehirn durch Synchronisierung von Nervenzellen abgespeichert. Nervenzellen verbinden sich untereinander durch Synapsen und bilden auch durch andere Mechanismen gemeinsam feuernde Zellgruppen. Selbst wenn negative Erfahrungen, die Angst oder Schmerzen verursacht haben, wieder (aktiv oder passiv) “verlernt” wurden, führt das nicht dazu, dass die Zellgruppen sich komplett auflösen. Einzelne Nervenzellen feuern auch weiterhin gemeinsam, wenn die entsprechenden Reize ausgelöst werden. Dass keine für das Individuum wahrnehmbaren (negativen) Reaktionen mehr ausgelöst werden liegt vielmehr an einer Hemmung dieser Reaktionen durch den PFC, nicht aber daran, dass die gemachten Erfahrungen vollständig aus der neurophysiologischen Abbildung durch die Nervenzellen eliminiert worden wären. Eingehend und recht verständlich hierzu Grave<sup>(316)</sup> unter Verweis auf LeDoux.<sup>(317)</sup>

Treten nun jedoch wieder Belastungen durch Stressoren hinzu, entfällt diese Reaktionshemmung durch den PFC wieder. Dies könnte möglicherweise aus der Hemmung der Funktion des PFC bei großem Stress durch hohe Noradrenalinpiegel resultieren.

## 5. Diagnose von Stresssystemschäden

### 5.1. Der Dexamethason-Suppressionstest (DST)

Die Schädigung der HPA-Achse lässt sich unter anderem durch den Dexamethason-Suppressionstest (DST) ermitteln. Eine orale oder intravenöse Gabe einer geringen Dosis Dexamethason (ein synthetisch hergestelltes Cortisol-Derivat) bewirkt bei Gesunden einen signifikanten Abfall der CRH, ACTH und Cortisolspiegel. Steigen die Pegel dagegen an, deutet dies auf eine Störung der HPA-Achse hin, z.B. durch eine verringerte Glucocorticoid-(Cortisol)-Rezeptore-Wirkung.<sup>(318)</sup> Der DST wird vornehmlich zur Diagnose eines Cushing-Syndroms verwendet, bei dem kein Blutcortisolwertrückgang festzustellen ist. Bei Depressionen und anderen Störungen der HPA-Stress-Achse ist die Reaktion auf Cortisol ebenfalls verändert.<sup>(14)</sup>

Eine Untersuchung testete AD(H)S-Betroffene mit dem DST. Bei mehr als der Hälfte aller AD(H)S-Betroffenen zeigte der Dexamethasontest nicht den bei einer gesunden HPA-Achse zu erwartenden Abfall des Cortisolspiegels.<sup>(319)</sup> Der Anteil der AD(H)S-betroffenen Kinder, die keinen normalen Tagescortisolverlauf hatten, lag noch höher (43 %).

Einen weiteren starken Hinweis darauf, dass die HPA-Achse und insbesondere Cortisol eine zentrale Rolle bei AD(H)S spielt, gibt eine Studie, nach der Dexamethason (als Medikament) bei Ratten AD(H)S-Symptome signifikant reduzieren konnte. Dexamethason erhöhte Dopamin- und Noradrenalinpiegel und eine Verringerung der DAT-Expression.<sup>(320)</sup> Die verwendeten SHR-Ratten repräsentieren den ADHS-/Mischtyp, nicht den ADS-Subtyp.

Weitere Hinweise auf eine Verwendung zur Analyse bei AD(H)S wurden diesseits bislang nicht gefunden. Es wird zu beachten sein, dass bei AD(H)S-Betroffenen die Cortisolantwort auf akute Stressoren je nach Subtyp variiert. Bei ADHS-Betroffenen (mit Hyperaktivität) ist die Cortisolantwort auf einen akuten Stressor meist verringert (abgeflacht), bei ADS (ohne Hyperaktivität) ist sie dagegen häufig erhöht. Daher dürfte auch die Antwort der HPA-Achse auf Cortisolgabe je nach Stressphänotyp (AD(H)S-Subtyp) verändert sein. Eine mangelhafte Abschaltung der HPA-Achse erwarten wir vor allem beim ADHS-/Mischtyp.

Bei Betroffenen von frühkindlichem Stress zeigte der DST in einem Test eine überhöhte Cortisolreaktion. (321)

Bei Borderline-Betroffenen ohne komorbide PTSD zeigte der DST eine erhöhte ACTH-Antwort, bei Borderline-Betroffenen mit komorbider PTSD eine signifikant abgeschwächte ACTH-Antwort (322)

Zu den spezifischen Unterschieden der Veränderungen der Cortisol-, ACTH- und CRH-Antworten auf akute Stressoren bei verschiedenen psychischen Störungen siehe ⇒ *Die HPA-Achse / Stressregulationsachse*.

## 6. Resilienz, Hochsensibilität, genetische Disposition und mütterliche Fürsorge

Nicht jeder Mensch ist anfällig für AD(H)S.

AD(H)S kann sich durch cortisolergen Stress entwickeln, wenn der Stresszustand nicht rechtzeitig beendet wird. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist bei hochsensiblen Menschen ebenso erhöht (323) wie bei solchen mit genetischer Disposition aufgrund erblichen / familiärer Vorbelastung.

Der neurologische Wirkungsweg ist ähnlich dem einer posttraumatischen Belastungsstörung. Bei einer posttraumatischen Belastungsstörung werden “durch stark belastende Ereignisse sub-kortikale Zentren der Stressregulation verändert und damit auch die Regulation späterer Stressoren beeinträchtigt”. (324)

### 6.1. Hohe elterliche Fürsorge bewirkt Resilienz

Ein besonders fürsorgliches mütterliches Verhalten einschließlich intensivem Lecken und intensiver Pflege des Nachwuchses führt bei Ratten zu einem „neophilen“ Tier, das neue Umgebungen erforscht und weniger emotional reagiert sowie zu einer geringeren Cortisol-Stressreaktion in der HPA-Achse in neuartigen Situationen.

Eine schlechte mütterliche Fürsorge führt dagegen zu einem „neophoben“ Phänotyp mit erhöhter emotionaler und HPA-Reaktivität und geringerer Erforschung einer neuartigen Situation.<sup>(325)</sup>

Darüber hinaus leben neophile Tiere im Schnitt um 200 Tage länger und scheinen weniger anfällig für Krebs zu sein.<sup>(326)</sup>

## 6.2. Hohe Oxytocinrezeptor-Dichte im Nucleus accumbens macht resilient gegen elterliche Vernachlässigung

Eine hohe Oxytocinrezeptor-Dichte im Nucleus accumbens bewirkte eine erhöhte Widerstandsfähigkeit neugeborener gegen Vernachlässigung durch soziale Isolation (eine bestimmte Form von frühkindlichem Stress):<sup>(327)</sup>

- Tieren mit niedriger Oxytocinrezeptor-Dichte im Nucleus accumbens
  - ohne neonatale Vernachlässigung
    - starke Präferenz als Erwachsene, mit ihrem Partner mehr Zeit zu verbringen als mit Fremden
  - und neonataler Vernachlässigung
    - keine Präferenz als Erwachsene, mit ihrem Partner mehr Zeit zu verbringen als mit Fremden
- Tieren mit niedriger Oxytocinrezeptor-Dichte im Nucleus accumbens
  - starke Kuschelzeitpräferenz für Partner auch bei neonataler Vernachlässigung

Eine Blockade des Oxytocinrezeptors im mPFC oder im Nucleus accumbens (nicht aber im benachbarten Nucleus caudatus oder Putamen) verhinderte die Ausbildung einer Partnerbindung.<sup>(328)</sup>

## 6.3. Weitere Gene, die mit Resilienz korrelieren

Eine Meta-Analyse fand Hinweise, dass bestimmte Formen folgender Gene mit Resilienz korrelieren:<sup>(329)</sup>

- das Serotonintransporter-Gen a. 5-HTTLPR in SLC6A4 und b. rs25531
  - bei Kindern
    - L/L- oder L'/L'-Genotyp
  - bei Erwachsenen
    - S/S- oder S'/S'-Genotyp
- das D4-Dopamin-Rezeptor-Gen
  - C/C und C/T von rs1800955 n ¼ 1
  - 7r/7r und 4r/7r von VNTR (in Exon III)
- das BDNF-Gen
  - Val/Val von rs6265
- das CRH-Rezeptor-1-Gen
  - 1 der 2 Kopien vom TAT Haplotyp von rs110402, rs242924 und rs7209436
- das G-Protein-Signalisierung-2-Regulator-Gen (RGS2)
  - G/G von rs4606

Zuletzt aktualisiert am 29.03.2021 um 00:21 Uhr

- 
- 1.) [Sapolsky, Pulsinelli \(1985\): Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. Science 229:1397–1400 - \(Position im Text: 1\)](#)
  - 2.) [Leverenz, Wilkinson, Wamble, Corbin, Grabber, Raskind, Peskind \(1999\): Effect of chronic high-dose exogenous cortisol on hippocampal neuronal number in aged nonhuman primates. J Neurosci](#)

- 1999;19(6):2356–61. - (Position im Text: 1)
- 3.) Sapolsky (1996): Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273(5276):749–50. - (Position im Text: 1)
  - 4.) Starkman, Giordani, Berent, Schork, Schteingart (2000): Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom Med* 2001;63(6):985–93. - (Position im Text: 1)
  - 5.) Sterling, Eyer (1988): Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, eds. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1988:629–649. - (Position im Text: 1)
  - 6.) McEwen (2006): Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain; *Dialogues Clin Neurosci*. 2006 Dec; 8(4): 367–381. PMID: PMC3181832 - (Position im Text: 1)
  - 7.) Doom, Gunnar (2013): Stress physiology and developmental psychopathology: past, present, and future. *Dev Psychopathol* 2013;25(4 0 2):1359–73. - (Position im Text: 1)
  - 8.) Bloomfield, McCutcheon, Kempton, Freeman, Howes (2019): The effects of psychosocial stress on dopaminergic function and the acute stress response. *Elife*. 2019 Nov 12;8:e46797. doi: 10.7554/eLife.46797. PMID: 31711569; PMID: PMC6850765. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4, 5, 6)
  - 9.) Brake, Zhang, Diorio, Meaney, Gratton (2004): Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neurosci*. 2004 Apr;19(7):1863-74. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03286.x. PMID: 15078560. - (Position im Text: 1, 2)
  - 10.) Meaney, Brake, Gratton (2002): Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? *Psychoneuroendocrinology*. 2002 Jan-Feb;27(1-2):127-38. doi: 10.1016/s0306-4530(01)00040-3. PMID: 11750774. - (Position im Text: 1, 2)
  - 11.) Binder, Bradley, Liu, Epstein, Deveau, Mercer, Tang, Gillespie, Heim, Nemeroff, Schwartz, Cubells, Ressler (2008): Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008; 299: 1291–305. - (Position im Text: 1)
  - 12.) Klengel, Mehta, Anacker, Rex-Haffner, Pruessner, Pariante, Pace, Mercer, Mayberg, Bradley, Nemeroff, Holsboer, Heim, Ressler, Rein, Binder (2013): Allelespecific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-

- childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 2013; 16: 33–41. - (Position im Text: 1)
- 13.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle*; Elsevier (jetzt Springer), Seite 119 - (Position im Text: 1)
  - 14.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle*; Elsevier (jetzt Springer), Seite 120 - (Position im Text: 1, 2)
  - 15.) Lesting (2005): *Adaptive Reifung von Dopamin und Serotonin im Nucleus accumbens, der integrativen Schnittebene zwischen Emotion und Bewegung*, Seite 3, mit weiteren Nachweisen - (Position im Text: 1, 2)
  - 16.) Braun, Helmeke, Poeggel, Bock (2005) *Tierexperimentelle Befunde zu den hirnstrukturellen Folgen früher Stresserfahrungen*, S. 44 – 58 in: Egle, Hoffmann, Joraschky (Hrsg.) *Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. 3. Auflage*, Schattauer – inzwischen gibt es die 4. Auflage, 2016 - (Position im Text: 1)
  - 17.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper, Moleküle*, Seite 293 f. - (Position im Text: 1)
  - 18.) Groen, Wichers, Wigman, Hartman (2019): *Specificity of psychopathology across levels of severity: a transdiagnostic network analysis*. *Sci Rep*. 2019 Dec 4;9(1):18298. doi: 10.1038/s41598-019-54801-y. n = 1.933 - (Position im Text: 1)
  - 19.) Heim, Binder (2012): *Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics*. *Exp Neurol*; 2012; 233: 102–111 - (Position im Text: 1)
  - 20.) Richter, Spangenberg, Ramklint, Ramirez (2019): *The clinical relevance of asking young psychiatric patients about childhood ADHD symptoms*. *Nord J Psychiatry*. 2019 Sep 26:1-7. doi: 10.1080/08039488.2019.1667427. - (Position im Text: 1)
  - 21.) Heijtz, Fuchs, Feldon, Pryce, Forssberg (2010): *Effects of antenatal dexamethasone treatment on glucocorticoid receptor and calcyon gene expression in the prefrontal cortex of neonatal and adult common marmoset monkeys*; *Behav Brain Funct*. 2010; 6: 18. doi: 10.1186/1744-9081-6-18; PMCID: PMC2858712 - (Position im Text: 1)

- 22.) Van den Bergh, B. R.H. and Marcoen, A. (2004), High Antenatal Maternal Anxiety Is Related to ADHD Symptoms, Externalizing Problems, and Anxiety in 8- and 9-Year-Olds. *Child Development*, 75: 1085–1097. doi:10.1111/j.1467-8624.2004.00727.x - (Position im Text: 1)
- 23.) Barzilay, Lawrence, Berliner, Gur, Leventer-Roberts, Weizman, Feldman (2019): Association between prenatal exposure to a 1-month period of repeated rocket attacks and neuropsychiatric outcomes up through age 9: a retrospective cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Nov 4. doi: 10.1007/s00787-019-01426-1. n = 14.053 - (Position im Text: 1, 2)
- 24.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle*; Elsevier (jetzt Springer), Seite 294 - (Position im Text: 1)
- 25.) Lupien, McEwen, Gunnar, Heim (2009): Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 434–45. - (Position im Text: 1, 2)
- 26.) Maercker, Michael, Fehm, Becker, Margraf (2004): Age of traumatisation as a predictor of posttraumatic stress disorder or major depression in young women. *Brit J Psychiatry* 2004; 184: 482–7. - (Position im Text: 1)
- 27.) Agid, Shapira, Zislin, Ritsner, Hanin, Murad, Troudart, Bloch, Heresco-Levy, Lerer (1999): Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 163–72. - (Position im Text: 1)
- 28.) Heim, Mletzko, Purselle, Musselman, Nemeroff (2008): The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 398–405. zitiert nach Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): *Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen*; 4. Aufl., Schattauer, S. 53 - (Position im Text: 1)
- 29.) Carpenter, Tyrka, Ross, Khoury, Anderson, Price (2009): Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 69–75. - (Position im Text: 1)
- 30.) Andersen, Teicher (2008): Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci* 2008; 31: 183–91. - (Position im Text: 1)

- 31.) Skodol, Gunderson, Shea, McGlashan, Morey, Sanislow, Bender, Grilo, Zanarini, Yen, Pagano, Stout (2005): THE COLLABORATIVE LONGITUDINAL PERSONALITY DISORDERS STUDY (CLPS): OVERVIEW AND IMPLICATIONS, *J Pers Disord.* 2005 Oct; 19(5): 487–504. doi: 10.1521/pedi.2005.19.5.487; PMID: PMC3289284; NIHMSID: NIHMS349849, Kapitel: ANTECEDENTS - (Position im Text: 1)
- 32.) Rodrigues, Leão, Carvalho, Almeida, Sousa (2011): Potential programming of dopaminergic circuits by early life stress; *Psychopharmacology*, March 2011, Volume 214, Issue 1, pp 107–120 - (Position im Text: 1, 2)
- 33.) Weiner, Perroud, Weibel (2019): Attention Deficit Hyperactivity Disorder And Borderline Personality Disorder In Adults: A Review Of Their Links And Risks. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Nov 8;15:3115-3129. doi: 10.2147/NDT.S192871. eCollection 2019. - (Position im Text: 1)
- 34.) Teicher (2015): Sensitive periods and the neurobiological and psychiatric consequences of childhood abuse. Plenarvortrag 17. Tagung der Deutschsprachigen Gesellschaft für Psychotraumatologie. Innsbruck 26.2–28.2.2015 zitiert nach Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 38 - (Position im Text: 1)
- 35.) Teicher, Abuse and Sensitive Periods, Blogbeitrag, December 14, 2008 (Zugriff 27.12.17 - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 36.) Giedd, Lalonde, Celano, White, Wallace, Lee, Lenroot (2009): Anatomical brainmagnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 465–470. - (Position im Text: 1)
- 37.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 52 - (Position im Text: 1)
- 38.) Zitnik, Curtis, Wood, Arner, Valentino (2016): Adolescent Social Stress Produces an Enduring Activation of the Rat Locus Coeruleus and Alters its Coherence with the Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016 Apr;41(5):1376-85. doi: 10.1038/npp.2015.289. - (Position im Text: 1)
- 39.) McEwen (2008): Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism.* 2008 Oct;57 Suppl 2:S11-5. doi: 10.1016/j.metabol.2008.07.006. - (Position im Text: 1)

- 40.) Heim, Direktorin des Instituts für Medizinische Psychologie an der Charité, Berlin, im Interview, zitiert aus Weber, Ohrfeigen für die Seele, Süddeutsche Zeitung 15.10.2015, Seite 16 - (Position im Text: 1)
- 41.) Bindt, Huber, Hecher (2008): Vorgeburtliche Entwicklung. In: Grundlagen körperlicher und psychischer Entwicklung. In: Herpertz-Dahlmann (Hrsg.) (2008): Entwicklungspsychiatrie: biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen, Schattauer, Seite 100 - (Position im Text: 1)
- 42.) Plotsky, Thrivikraman, Nemeroff, Caldji, Sharma, Meaney (2005): Long-term consequences of neonatal rearing on central corticotropinreleasing factor systems in adult male rat offspring. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2192–204. - (Position im Text: 1)
- 43.) Meaney (2001): Maternal Care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*; 2001; 24: 1161–92. - (Position im Text: 1)
- 44.) Parent, Zhang, Caldji, Bagot, Champagne, Pruessner, Meaney (2005): Maternal Care and Individual Differences in Defensive Responses - (Position im Text: 1)
- 45.) Sellers, Harold, Smith, Neiderhiser, Reiss, Shaw, Natsuaki, Thapar, Leve (2019): Disentangling nature from nurture in examining the interplay between parent-child relationships, ADHD, and early academic attainment. *Psychol Med*. 2019 Dec 16:1-8. doi: 10.1017/S0033291719003593. n = 345 - (Position im Text: 1)
- 46.) Teicher, Andersen, Polcari, Anderson, Navalta (2002): Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am*. 2002 Jun;25(2):397-426, vii-viii. doi: 10.1016/s0193-953x(01)00003-x. PMID: 12136507. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4)
- 47.) Felitti, Anda, Nordenberg, Williamson, Spitz, Edward, Koss, Marks (1998): Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998 May;14(4):245-58. - (Position im Text: 1)
- 48.) Heim, Nemeroff (2001): The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*. 2001 Jun 15;49(12):1023-39. - (Position im Text: 1)
- 49.) Repetti, Taylor, Seeman (2002): Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychol Bull*. 2002 Mar;128(2):330-66. - (Position im Text: 1)

- 50.) Evans, Gonnella, Marcynyszyn, Gentile, Salpekar (2005): The role of chaos in poverty and children's socioemotional adjustment. *Psychol Sci.* 2005 Jul;16(7):560-5. - (Position im Text: 1)
- 51.) Weinstein, Staffelbach, Biaggio (2000): Attention-deficit hyperactivity disorder and posttraumatic stress disorder: differential diagnosis in childhood sexual abuse. *Clin Psychol Rev.* 2000 Apr;20(3):359-78. doi: 10.1016/s0272-7358(98)00107-x. PMID: 10779899. - (Position im Text: 1)
- 52.) Kaufman, Plotsky, Nemeroff, Charney (2000): Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry.* 2000 Oct 15;48(8):778-90. - (Position im Text: 1, 2)
- 53.) Vermetten, Schmahl, Lindner, Loewenstein, Bremner (2006): Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder. *Am J Psychiatry.* 2006 Apr;163(4):630-6. - (Position im Text: 1, 2)
- 54.) Dong, Giles, Felitti, Dube, Williams, Chapman, Anda (2004): Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation.* 2004 Sep 28; 110(13): 1761-6. - (Position im Text: 1)
- 55.) Anda, Felitti, Bremner, Walker, Whitfield, Perry, Dube, Giles (2006): The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Apr;256(3):174-86. - (Position im Text: 1)
- 56.) McLaughlin, Kubzansky, Dunn, Waldinger, Vaillant, Koenen (2010): Childhood social environment, emotional reactivity to stress, and mood and anxiety disorders across the life course. *Depress Anxiety.* 2010 Dec;27(12):1087-94. doi: 10.1002/da.20762. PMID: 21132844; PMCID: PMC3074636. - (Position im Text: 1)
- 57.) Kiser, Popp, Schmitt-Böhrer, Strelakova, van den Hove, Lesch, Rivero (2018): Early-life stress impairs developmental programming in Cadherin 13 (CDH13)-deficient mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Aug 27. pii: S0278-5846(18)30276-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.010. - (Position im Text: 1)
- 58.) Boyd, Kisely, Najman, Mills (2019): Child maltreatment and attentional problems: A longitudinal birth cohort study. *Child Abuse Negl.* 2019 Sep 13;98:104170. doi: 10.1016/j.chiabu.2019.104170. - (Position im Text: 1)
- 59.) Ouchi, Ono, Murakami, Matsumoto (2013): Social isolation induces deficit of latent learning performance in mice: a putative animal model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res.* 2013 Feb

- 1;238:146-53. doi: 10.1016/j.bbr.2012.10.029. - (Position im Text: 1)
- 60.) Matsumoto, Fujiwara, Araki, Yabe (2019): Post-weaning social isolation of mice: A putative animal model of developmental disorders. *J Pharmacol Sci.* 2019 Oct 25. pii: S1347-8613(19)35719-6. doi: 10.1016/j.jphs.2019.10.002. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4, 5, 6)
- 61.) Ibi, Takuma, Koike, Mizoguchi, Tsuritani, Kuwahara, Kamei, Nagai, Yoneda, Nabeshima, Yamada (2008): Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. *Journal of Neurochemistry*, 105: 921-932. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05207.x - (Position im Text: 1, 2)
- 62.) Matsumoto, Ojima, Watanabe (1995): Noradrenergic denervation attenuates desipramine enhancement of aggressive behavior in isolated mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995 Mar;50(3):481-4. - (Position im Text: 1, 2)
- 63.) Matsumoto, Ojima, Ohta, Watanabe (1994): Beta 2- but not beta 1-adrenoceptors are involved in desipramine enhancement of aggressive behavior in long-term isolated mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994 Sep;49(1):13-8. - (Position im Text: 1)
- 64.) Matsumoto, Pinna, Puia, Guidotti, Costa (2005): Social isolation stress-induced aggression in mice: a model to study the pharmacology of neurosteroidogenesis. *Stress.* 2005 Jun;8(2):85-93. - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 65.) Pinna, Dong, Matsumoto, Costa, Guidotti (2003): In socially isolated mice, the reversal of brain allopregnanolone down-regulation mediates the anti-aggressive action of fluoxetine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Feb 18;100(4):2035-40. - (Position im Text: 1)
- 66.) Araki, Hiraki, Nishida, Kuramoto, Matsumoto, Yabe (2016): Epigenetic regulation of dorsal raphe GABA(B1a) associated with isolation-induced abnormal responses to social stimulation in mice. *Neuropharmacology.* 2016 Feb;101:1-12. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.013. - (Position im Text: 1)
- 67.) Yu, Xu, Xue, An, Li, Chen, Yu, Sun, Ma, Tang, Xiao, Yin (2018): 5-HT2CR antagonist/5-HT2CR inverse agonist recovered the increased isolation-induced aggressive behavior of BALB/c mice mediated by ADAR1 (p110) expression and Htr2c RNA editing. *Brain Behav.* 2018 Feb 7;8(3):e00929. doi: 10.1002/brb3.929. eCollection 2018 Mar. - (Position im Text: 1)

- 68.) Shimizu, Kurosawa, Seki (2016): The role of the AMPA receptor and 5-HT(3) receptor on aggressive behavior and depressive-like symptoms in chronic social isolation-reared mice. *Physiol Behav.* 2016 Jan 1;153:70-83. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.10.026. - (Position im Text: 1, 2)
- 69.) Heidbreder, Weiss, Domeney, Pryce, Homberg, Hedou, Feldon, Moran, Nelson (2000): Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience.* 2000;100(4):749-68.))((Matsumoto, Fujiwara, Araki, Yabe (2019): Post-weaning social isolation of mice: A putative animal model of developmental disorders. *J Pharmacol Sci.* 2019 Oct 25. pii: S1347-8613(19)35719-6. doi: 10.1016/j.jphs.2019.10.002. - (Position im Text: 1)
- 70.) Ago, Araki, Tanaka, Sasaga, Nishiyama, Takuma, Matsuda (2013): Role of social encounter-induced activation of prefrontal serotonergic systems in the abnormal behaviors of isolation-reared mice. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Jul;38(8):1535-47. doi: 10.1038/npp.2013.52. - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 71.) Eells, Mislser, Nikodem (2006): Early postnatal isolation reduces dopamine levels, elevates dopamine turnover and specifically disrupts prepulse inhibition in *Nurr1*-null heterozygous mice. *Neuroscience.* 2006 Jul 21;140(4):1117-26. - (Position im Text: 1, 2)
- 72.) Araki, Ago, Hasebe, Nishiyama, Tanaka, Oka, Takuma, Matsuda (2014): Involvement of prefrontal AMPA receptors in encounter stimulation-induced hyperactivity in isolation-reared mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Jun;17(6):883-93. doi: 10.1017/S1461145713001582. - (Position im Text: 1)
- 73.) Okada, Fujiwara, Mizuki, Araki, Yabe, Matsumoto (2015): Involvement of dopaminergic and cholinergic systems in social isolation-induced deficits in social affiliation and conditional fear memory in mice. *Neuroscience.* 2015 Jul 23;299:134-45. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.064. - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 74.) Okada, Matsumoto, Tsushima, Fujiwara, Tsuneyama (2014): Social isolation stress-induced fear memory deficit is mediated by down-regulated neuro-signaling system and *Egr-1* expression in the brain. *Neurochem Res.* 2014 May;39(5):875-82. doi: 10.1007/s11064-014-1283-5. - (Position im Text: 1, 2)
- 75.) Barker (1991): The foetal and infant origins of inequalities in health in Britain. *J. Public Health Med.,* 1991, 13, 64–68 - (Position im Text: 1)
- 76.) Darnaudéry, Maccari (2008): Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Res Rev.* 2008 Mar;57(2):571-85. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.11.004.

- PMID: 18164765. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 77.) Scassellati, Bonvicini, Faraone, Gennarelli, (2012): Biomarkers and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analyses; JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY VOLUME 51 NUMBER 10 OCTOBER 2012 [www.jaacap.org](http://www.jaacap.org), Seite 1003, S. 1012 - (Position im Text: 1)
- 78.) Lautarescu, Craig, Glover (2020): Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. *Int Rev Neurobiol.* 2020;150:17-40. doi: 10.1016/bs.irm.2019.11.002. Epub 2019 Dec 14. PMID: 32204831. REVIEW - (Position im Text: 1, 2, 3, 4)
- 79.) Huizink, Mulder, Buitelaar (2004): Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol. Bull.* 130, 115—142. - (Position im Text: 1)
- 80.) Luecken, Lemery (2004): Early caregiving and physiological stress responses. *Clin. Psychol. Rev.* 24, 171—191 - (Position im Text: 1)
- 81.) Weinstock (2005): The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav. Immun.* 19, 296—308 - (Position im Text: 1)
- 82.) Luecken, Appelhans (2006): Early parental loss and salivary cortisol in young adulthood: the moderating role of family environment. *Dev. Psychopathol.* 18, 295—308 - (Position im Text: 1)
- 83.) Entringer, Kumsta, Hellhammer, Wadhwa, Wüst (2009): Prenatal exposure to maternal psychosocial stress and HPA axis regulation in young adults. *Hormones and Behavior*, Volume 55, Issue 2, February 2009, Pages 292-298, <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.11.006> - (Position im Text: 1)
- 84.) Kudielka, Hellhammer, Wust (2009): Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge; *Psychoneuroendocrinology*, 34, 2-18., Absatz 2.7. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
- 85.) Panzer (2008): African Journal of Psychiatry – The neuroendocrinological sequelae of stress during brain development : the impact of child abuse and neglect : review article; *African Journal of Psychiatry*, Volume 11, Issue 1, Feb 2008, p. 29 – 34 - (Position im Text: 1)

- 86.) Teicher, Andersen, Polcari, Anderson, Navalta, Kim (2003): The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment; *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 27, Issues 1–2, January–March 2003, Pages 33-44 - (Position im Text: 1)
- 87.) Grizenko, Shayan, Polotskaia, Ter-Stepanian, Joobar (2008): Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD; *J Psychiatry Neurosci*. 2008 Jan; 33(1): 10–16. PMID: PMC2186370 - (Position im Text: 1)
- 88.) Heim, Newport, Heit, Graham, Wilcox, Bonsall, Miller, Nemeroff (2000): Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 284, 592—597. - (Position im Text: 1)
- 89.) Heim, Mletzko, Purselle, Musselman, Nemeroff (2008): The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol. Psychiatry* 63, 398—405. - (Position im Text: 1)
- 90.) Sjögren, Leanderson, Kristenson (2006): Diurnal saliva cortisol levels and relations to psychosocial factors in a population sample of middle-aged Swedish men and women. *International journal of behavioral medicine* 13(3):193-200 - (Position im Text: 1, 2)
- 91.) Heim, Shugart, Craighead, Nemeroff (2010): Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev Psychobiol* 2010; 52: 671–90. - (Position im Text: 1)
- 92.) Heim, Binder (2012): Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol*; 2012; 233: 102–11. - (Position im Text: 1)
- 93.) Ladd, Owens, Nemeroff (1996): Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology* 1996; 137: 1212–18. - (Position im Text: 1, 2)
- 94.) Coplan, Andrews, Rosenblum, Owens, Friedman, Gorman, Nemeroff (1996): Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the patho-physiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 1619–23. - (Position im Text: 1)

- 95.) Coplan, Smith, Altemus, Scharf, Owens, Nemeroff, Gorman, Rosenblum (2001): Variable foraging demand rearing: sustained elevations in cisternal cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration in adult primates. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 200–4. - (Position im Text: 1)
- 96.) Hodge, Butcher (1975): Catecholamine correlates of isolation-induced aggression in mice. *Eur J Pharmacol.* 1975 Mar;31(1):81-93. - (Position im Text: 1)
- 97.) De Bellis, Chrousos, Dorn, Burke, Helmers, Kling, Trickett, Putman (1994): Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 249–255, n = 26 - (Position im Text: 1)
- 98.) Massey, Lerner, Holmes, Scott, Hernan, (2016): ACTH Prevents Deficits in Fear Extinction Associated with Early Life Seizures; *Front Neurol.* 2016; 7: 65. doi: 10.3389/fneur.2016.00065; PMID: PMC4852169 - (Position im Text: 1)
- 99.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 48 - (Position im Text: 1)
- 100.) Ladd, Huot, Thrivikramm, Nemeroff, Plotsky (2004): Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol Psychiatry.* 2004 Feb 15;55(4):367-75. - (Position im Text: 1, 2)
- 101.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle*; Elsevier (jetzt Springer), Seite 121 - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 102.) Berndt (2013): *Resilienz*, S. 150 - (Position im Text: 1, 2)
- 103.) Weaver, Diorio, Seckl, Szyf, Meaney (2004): Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression: characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun;1024:182-212. - (Position im Text: 1)
- 104.) Kudielka, Hellhammer, Wust (2009): Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge; *Psychoneuroendocrinology*, 34, 2-18. - (Position im Text: 1)

- 105.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle; Elsevier (jetzt Springer), Seite 297 - (Position im Text: 1)
- 106.) Budziszewska, Basta-Kaim, Kubera, Lason (2010); [Immunological and endocrinological pattern in ADHD etiopathogenesis]. *Przegląd Lekarski* [01 Jan 2010, 67(11):1200-1204], PMID:21442976 - (Position im Text: 1)
- 107.) Meaney, Diorio, Francis, Weaver, Yau, Chapman, Seckl (2000): Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *J Neurosci* 2000; 20: 3926–35 - (Position im Text: 1)
- 108.) Seckl, Meaney (2004): Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1032:63-84. - (Position im Text: 1, 2)
- 109.) Gapp, Bohacek, Grossmann, Brunner, Manuella, Nanni, Mansuy (2016): Potential of Environmental Enrichment to Prevent Transgenerational Effects of Paternal Trauma - (Position im Text: 1)
- 110.) Kaffman, Meaney (2007): Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48(3–4): 224–44. - (Position im Text: 1)
- 111.) Feder, Nestler, Charney (2009): Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):446-57. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4)
- 112.) De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, Joels (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 1998 Jun, 19(3), 269-301 - (Position im Text: 1)
- 113.) Vázquez, Van Oers, Levine, Akil (1996) Regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNAs in the hippocampus of the maternally deprived infant rat. *Brain Res.* 1996 Aug 26;731(1-2):79-90. - (Position im Text: 1)
- 114.) Liu, Diorio, Tannenbaum, Caldji, Francis, Freedman, Sharma, Pearson, Plotsky, Meaney (1997): Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science.* 1997 Sep 12;277(5332):1659-62. doi: 10.1126/science.277.5332.1659. PMID: 9287218. - (Position im Text: 1)

- 115.) Teicher, Andersen, Polcari, Anderson, Navalta (2002): Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am.* 2002 Jun;25(2):397-426, vii-viii. doi: 10.1016/s0193-953x(01)00003-x. PMID: 12136507. REVIEW - (Position im Text: 1, 2, 3, 4, 5)
- 116.) Rots, Jong, Workel, Levine, Cools, De Kloet (1996): Neonatal Maternally Deprived Rats have as Adults Elevated Basal Pituitary-Adrenal Activity and Enhanced Susceptibility to Apomorphine; *J. Neuroendocrinol.*, 8, 501-506. - (Position im Text: 1)
- 117.) Buuse, Garner, Koch (2003): Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: effects on prepulse inhibition. *Curr Mol Med.* 2003 Aug;3(5):459-71. - (Position im Text: 1)
- 118.) Wüst, Entringer, Federenko, Schlotz, Hellhammer (2005): Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinology* 30, 591—598 - (Position im Text: 1)
- 119.) Jones, Godfrey, Wood, Osmond, Goulden, Phillips (2006): Fetal growth and the adrenocortical response to psychological stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 1868—1871 - (Position im Text: 1)
- 120.) Kajantie, Eriksson, Barker, Forsen, Osmond, Wood, Andersson, Dunkel, Phillips (2003): Birthsize, gestational age and adrenal function in adult life: studies of dexamethasone suppression and ACTH1-24 stimulation. *Eur. J. Endocrinol.* 149, 569—575. - (Position im Text: 1)
- 121.) Ward, Syddall, Wood, Chrousos, Phillips (2004): Fetal programming of the hypothalamic—pituitary—adrenal (HPA) axis: low birth weight and central HPA regulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 1227—1233. - (Position im Text: 1)
- 122.) Ouellet-Morin, Boivin, Dionne, Lupien, Arseneault, Barr, Perusse, Tremblay (2008): Variations in heritability of cortisol reactivity to stress as a function of early familial adversity among 19-month-old twins. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 211—218 - (Position im Text: 1)
- 123.) Luecken (1998): Childhood attachment and loss experiences affect adult cardiovascular and cortisol function. *Psychosom. Med.* 60, 765—772 - (Position im Text: 1)
- 124.) Luecken (2000): Parental caring and loss during childhood and adult cortisol responses to stress. *Psychol. Health* 15, 841—851. - (Position im Text: 1)

- 125.) Quirin, Pruessner, Kuhl (2008): HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 33, 581—590 - (Position im Text: 1)
- 126.) Powers, Pietromonaco, Gunlicks, Sayer (2006): Dating couples' attachment styles and patterns of cortisol reactivity and recovery in response to a relationship conflict. *J. Pers. Soc. Psychol.* 90, 613—628 - (Position im Text: 1)
- 127.) Lester, Lagasse, Shankaran, Bada, Bauer, Lin, Das, Higgins (2010): Prenatal cocaine exposure related to cortisol stress reactivity in 11-year-old children. *J. Pediatr.* 2010 Aug;157(2):288-295.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.039. - (Position im Text: 1)
- 128.) Tarullo, Gunnar (2006): Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm. Behav.* 50: 632-639 - (Position im Text: 1, 2)
- 129.) Fahlke, Lorenz, Long, Champoux, Suomi, Higley (2000): Rearing Experiences and Stress-Induced Plasma Cortisol as Early Risk Factors for Excessive Alcohol Consumption in Nonhuman Primates. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24: 644–650. doi:10.1111/j.1530-0277.2000.tb02035.x, n = 97 - (Position im Text: 1)
- 130.) Koehl, Darnaudéry, Dulluc, Van Reeth, Le Moal, Maccari (1999): Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *J. Neurobiol.* 1999, 40, 302–315 - (Position im Text: 1)
- 131.) Murgatroyd, Patchev, Wu, Micale, Bockmühl, Fischer, Holsboer, Wotjak, Almeida, Dietmar Spengler (2009): Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience* volume 12, pages 1559–1566, 2009 - (Position im Text: 1)
- 132.) Winzeler, Voellmin, Hug, Kirmse, Helmig, Princip, Cajochen, Bader, Wilhelm (2017): Adverse childhood experiences and autonomic regulation in response to acute stress: the role of the sympathetic and parasympathetic nervous systems; *Anxiety, Stress & Coping* Vol. 30 , Iss. 2,2017; n = 118 - (Position im Text: 1)
- 133.) Van Harmelen, van Tol, van der Wee, Veltman, Aleman, Spinhoven, van Buchem, Zitman, Penninx, Elzinga (2010): Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 832–8. - (Position im Text: 1)

- 134.) Newport, Stowe, Nemeroff (2002): Parental Depression: Animal Models of an Adverse Life Event; *American Journal of Psychiatry* 2002 159:8, 1265-1283 - (Position im Text: 1)
- 135.) [https://de.wikipedia.org/wiki/Trauma\\_\(Psychologie\)#Kindesmisshandlung](https://de.wikipedia.org/wiki/Trauma_(Psychologie)#Kindesmisshandlung) - (Position im Text: 1)
- 136.) Berndt (2013): Resilienz, S. 149 ff - (Position im Text: 1)
- 137.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 51, mit weiteren Nachweisen - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 138.) Tottenham, Hare, Millner, Gilhooly, Zevin, Casey (2011): Elevated amygdala response to faces following early deprivation. *Dev Sci* 2011; 14: 190–204. - (Position im Text: 1, 2)
- 139.) Weber, Miller, Schupp, Borgelt, Awiszus, Popov, Elbert, Rockstroh (2009): Early life stress and psychiatric disorder modulate cortical responses to affective stimuli. *Psychophysiology* 2009; 46: 1234–43. n = 70 - (Position im Text: 1, 2)
- 140.) Matz, Junghöfer, Elbert, Weber, Wienbruch, Rockstroh (2010): Adverse experiences in childhood influence brain responses to emotional stimuli in adult psychiatric patients. *Int J Psychophysiol* 2010; 75: 277–86. n = 46 - (Position im Text: 1, 2)
- 141.) Müller, Candrian, Kropotov (2011): ADHS – Neurodiagnostik in der Praxis, Springer, Seite 85 - (Position im Text: 1)
- 142.) Heim, Mayberg, Mletzko, Nemeroff, Pruessner (2013): Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 616–23. - (Position im Text: 1, 2)
- 143.) Philip, Tyrka, Albright, Sweet, Almeida, Price, Carpenter (2016): Early life stress predicts thalamic hyperconnectivity: A transdiagnostic study of global connectivity. *J Psychiatr Res.* 2016 Aug;79:93-100. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.05.003. - (Position im Text: 1)
- 144.) Danielewicz, Hess (2016): Early life stress alters synaptic modification range in the rat lateral amygdala. *Behav Brain Res.* 2014 May 15;265:32-7. doi: 10.1016/j.bbr.2014.02.012. - (Position im Text: 1)

- 145.) Brunson, Kramár, Lin, Chen, Colgin, Yanagihara, Lynch, Baram (2005): Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *J Neurosci.* 2005 Oct 12;25(41):9328-38. - (Position im Text: 1)
- 146.) Provençal, Arloth, Cattaneo, Anacker, Cattane, Wiechmann, Röh, Ködel, Klengel, Czamara, Müller, Lahti; PREDO team, Räikkönen, Pariante, Binder (2019): Glucocorticoid exposure during hippocampal neurogenesis primes future stress response by inducing changes in DNA methylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Aug 9. pii: 201820842. doi: 10.1073/pnas.1820842116. - (Position im Text: 1)
- 147.) Köhler, Gröger, Lesse, Guara Ciurana, Rether, Fegert, Bock, Braun (2019): Early-Life Adversity Induces Epigenetically Regulated Changes in Hippocampal Dopaminergic Molecular Pathways. *Mol Neurobiol.* 2019 May;56(5):3616-3625. doi: 10.1007/s12035-018-1199-1. - (Position im Text: 1)
- 148.) Lauder (1983): Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology.* 1983;8(2):121-55. doi: 10.1016/0306-4530(83)90053-7. PMID: 6137852. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 149.) Berrebi, Fitch, Ralphe, Denenberg, Friedrich, Denenberg (1988): Corpus callosum: region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Res.* 1988 Jan 12;438(1-2):216-24. doi: 10.1016/0006-8993(88)91340-6. PMID: 3345428. - (Position im Text: 1)
- 150.) Teicher, Ito, Glod, Andersen, Dumont, Ackerman (1997): Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Jun 21;821:160-75. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb48277.x. PMID: 9238202. - (Position im Text: 1)
- 151.) De Bellis, Keshavan, Clark, Casey, Giedd, Boring, Frustaci, Ryan (1999): Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry.* 1999 May 15;45(10):1271-84. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00045-1. PMID: 10349033. n = 105 - (Position im Text: 1)
- 152.) Pizzagalli (2014): Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:393-423. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606. PMID: 24471371; PMCID: PMC3972338. - (Position im Text: 1, 2)
- 153.) Pryce, Dettling, Spengler, Schnell, Feldon (2004): Deprivation of parenting disrupts development of homeostatic and reward systems in marmoset monkey offspring. *Biol Psychiatry.* 2004 Jul 15;56(2):72-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.05.002. PMID: 15231438. - (Position im Text: 1, 2)

- 154.) Hanson, Albert, Iselin, Carré, Dodge, Hariri (2016): Cumulative stress in childhood is associated with blunted reward-related brain activity in adulthood. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Mar;11(3):405-12. doi: 10.1093/scan/nsv124. PMID: 26443679; PMCID: PMC4769626. - (Position im Text: 1)
- 155.) Corral-Frías, Nikolova, Michalski, Baranger, Hariri, Bogdan (2015): Stress-related anhedonia is associated with ventral striatum reactivity to reward and transdiagnostic psychiatric symptomatology. *Psychol Med*. 2015;45(12):2605-17. doi: 10.1017/S0033291715000525. PMID: 25853627; PMCID: PMC4700837. - (Position im Text: 1)
- 156.) Dennison, Sheridan, Busso, Jenness, Peverill, Rosen, McLaughlin (2016): Neurobehavioral markers of resilience to depression amongst adolescents exposed to child abuse. *J Abnorm Psychol*. 2016 Nov;125(8):1201-1212. doi: 10.1037/abn0000215. Erratum in: *J Abnorm Psychol*. 2017 Jan;126(1):136. PMID: 27819477; PMCID: PMC5119749. - (Position im Text: 1)
- 157.) Dillon, Holmes, Birk, Brooks, Lyons-Ruth, Pizzagalli (2009): Childhood adversity is associated with left basal ganglia dysfunction during reward anticipation in adulthood. *Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;66(3):206-13. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.019. PMID: 19358974; PMCID: PMC2883459. - (Position im Text: 1)
- 158.) Mehta, Gore-Langton, Golembo, Colvert, Williams, Sonuga-Barke (2010): Hyporesponsive reward anticipation in the basal ganglia following severe institutional deprivation early in life. *J Cogn Neurosci*. 2010 Oct;22(10):2316-25. doi: 10.1162/jocn.2009.21394. PMID: 19929329. - (Position im Text: 1)
- 159.) Selten, van der Ven, Rutten, Cantor-Graae (2013): The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39(6):1180-6. doi: 10.1093/schbul/sbt134. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24062592; PMCID: PMC3796093. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 160.) Pruessner, Champagne, Meaney, Dagher (2004): Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C]raclopride. *J Neurosci*. 2004 Mar 17;24(11):2825-31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004. PMID: 15028776; PMCID: PMC6729514. - (Position im Text: 1)
- 161.) Kapoor, Petropoulos, Matthews (2007): Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res Rev*. 2008 Mar;57(2):586-95. - (Position im Text: 1)

- 162.) McArthur, McHale, Dalley, Buckingham, Gillies (2005): Altered mesencephalic dopaminergic populations in adulthood as a consequence of brief perinatal glucocorticoid exposure. *Journal of Neuroendocrinology* 17(8):475-82 · September 2005 - (Position im Text: 1)
- 163.) Braun, Helmeke, Poeggel, Bock (2005): Tierexperimentelle Befunde zu den hirnstrukturellen Folgen früher Stresserfahrungen, S. 44 – 58 in: Egle, Hoffmann, Joraschky (Hrsg.) *Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. 3. Auflage, Schattauer. 2016* erschien die 4. Auflage - (Position im Text: 1)
- 164.) Simpson, Morud, Winiger, Biezonski, Zhu, Bach, Malleret, Polan, Ng-Evans, Phillips, Kellendonk, Kandel (2014): Genetic variation in COMT activity impacts learning and dopamine release capacity in the striatum; *Learn Mem.* 2014 Apr; 21(4): 205–214. doi: 10.1101/lm.032094.113, PMID: PMC3966542 - (Position im Text: 1)
- 165.) Iñiguez, Aubry, Riggs, Alipio, Zanca, Flores-Ramirez, Hernandez, Nieto, Musheyev, Serrano (2016): Social defeat stress induces depression-like behavior and alters spine morphology in the hippocampus of adolescent male C57BL/6 mice. *Neurobiol Stress.* 2016 Aug 21;5:54-64. eCollection 2016 Dec. - (Position im Text: 1)
- 166.) Green, Eid, Zhan, Zarbl, Guo, Richardson (2019): Epigenetic Regulation of the Ontogenic Expression of the Dopamine Transporter. *Front Genet.* 2019 Nov 4;10:1099. doi: 10.3389/fgene.2019.01099. eCollection 2019. - (Position im Text: 1)
- 167.) Matthews, Hall, Wilkinson, Robbins (1996): Retarded acquisition and reduced expression of conditioned locomotor activity in adult rats following repeated early maternal separation: effects of prefeeding, d-amphetamine, dopamine antagonists and clonidine. *Psychopharmacology (Berl).* 1996 Jul;126(1):75-84. doi: 10.1007/bf02246414. PMID: 8853220. - (Position im Text: 1, 2)
- 168.) Hall, Wilkinson, Humby, Robbins (1999): Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. *Synapse.* 1999 Apr;32(1):37-43. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199904)32:1<37::AID-SYN5>3.0.CO;2-4. PMID: 10188636. - (Position im Text: 1)
- 169.) Fone, Porkess (2008): Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Aug;32(6):1087-102. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.003. PMID: 18423591. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

- 170.) Heidbreder, Weiss, Domeney, Pryce, Homberg, Hedou, Feldon, Moran, Nelson (2000): Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience*. 2000;100(4):749-68. - (Position im Text: 1, 2)
- 171.) Gumusoglu, Fine, Murray, Bittle, Stevens (1995): The role of IL-6 in neurodevelopment after prenatal stress. *Brain Behav Immun*. 2017 Oct;65:274-283. doi: 10.1016/j.bbi.2017.05.015. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4)
- 172.) Stevens, Su, Yanagawa, Vaccarino (2013): Prenatal stress delays inhibitory neuron progenitor migration in the developing neocortex. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Apr;38(4):509-21. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.011. - (Position im Text: 1, 2)
- 173.) Volk, Lewis (2013): Prenatal ontogeny as a susceptibility period for cortical GABA neuron disturbances in schizophrenia. *Neuroscience*. 2013 Sep 17;248:154-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.008. - (Position im Text: 1)
- 174.) Muraki, Tanigaki (2015): Neuronal migration abnormalities and its possible implications for schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015 Mar 10;9:74. doi: 10.3389/fnins.2015.00074. - (Position im Text: 1)
- 175.) Lussier, Stevens (2016): Delays in GABAergic interneuron development and behavioral inhibition after prenatal stress. *Dev Neurobiol*. 2016 Oct;76(10):1078-91. doi: 10.1002/dneu.22376. - (Position im Text: 1)
- 176.) Ojima, Matsumoto, Tohda, Watanabe (1995): Hyperactivity of central noradrenergic and CRF systems is involved in social isolation-induced decrease in pentobarbital sleep. *Brain Res*. 1995 Jun 26;684(1):87-94. - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 177.) Caldji, Francis, Sharma, Plotsky, Meaney (2000): The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Mar;22(3):219-29. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00110-4. PMID: 10693149. - (Position im Text: 1)
- 178.) Caldji, Tannenbaum, Sharma, Francis, Plotsky, Meaney (1998): Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Apr 28;95(9):5335-40. doi: 10.1073/pnas.95.9.5335. PMID: 9560276; PMCID: PMC20261. - (Position im Text: 1, 2)

- 179.) Sterley, Howells, Russell (2013): Maternal separation increases GABA(A) receptor-mediated modulation of norepinephrine release in the hippocampus of a rat model of ADHD, the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res.* 2013 Feb 25;1497:23-31. doi: 10.1016/j.brainres.2012.12.029. - (Position im Text: 1)
- 180.) Reznikov, Nosenko (1995): Catecholamines in steroid-dependent brain development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1-6):349-53. doi: 10.1016/0960-0760(95)00073-9. PMID: 7626479. - (Position im Text: 1)
- 181.) Kraemer, Ebert, Schmidt, McKinney (1989): A longitudinal study of the effect of different social rearing conditions on cerebrospinal fluid norepinephrine and biogenic amine metabolites in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 1989 Sep;2(3):175-89. doi: 10.1016/0893-133x(89)90021-3. PMID: 2477005. - (Position im Text: 1)
- 182.) Lesch, Waider (2012): Serotonin in the Modulation of Neural Plasticity and Networks: Implications for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron* VOLUME 76, ISSUE 1, P175-191, OCTOBER 04, 2012  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.013> - (Position im Text: 1)
- 183.) Yau et al. 2001 nach Jørgensen (2007): Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull.* 2007 Nov;54(4):266-88. - (Position im Text: 1)
- 184.) Lopez et al. 1999 nach Jørgensen (2007): Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull.* 2007 Nov;54(4):266-88. - (Position im Text: 1)
- 185.) Meijer, Kortekaas, Oitzl, de Kloet (1998): Acute rise in corticosterone facilitates 5-HT1A receptor-mediated behavioural responses. *European Journal of Pharmacology*, Volume 351, Issue 1, 1998, Pages 7-14, ISSN 0014-2999, [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00289-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00289-1). - (Position im Text: 1, 2)
- 186.) Hausch (2008): FKBP51 – ein neues Zielprotein zur Behandlung von Depression, Forschungsbericht 2008 – Max-Planck-Institut für Psychiatrie - (Position im Text: 1)
- 187.) Klengel, Max Plank Institut für Psychiatrie, München, n = 2000 - (Position im Text: 1)
- 188.) Berndt (2013): Resilienz, S. 151 - (Position im Text: 1)
- 189.) Ising (2012): Stresshormonregulation und Depressionsrisiko – Perspektiven für die antidepressive Behandlung; Forschungsbericht (importiert) 2012 – Max Planck Institut für Psychiatrie - (Position im Text: 1)

- 190.) Schiavone, Colaianna, Curtis (2015): Impact of Early Life Stress on the Pathogenesis of Mental Disorders: Relation to Brain Oxidative Stress; *Current Pharmaceutical Design*, Volume 21, Number 11, April 2015, pp. 1404-1412(9). - (Position im Text: 1)
- 191.) Carpenter, Gawuga, Tyrka, Lee, Anderson, Price (2010): Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults; *Neuropsychopharmacology* (2010) 35, 2617–2623 - (Position im Text: 1)
- 192.) Danese, Moffitt, Harrington, Milne, Polanczyk, Pariante, Poulton, Caspi (2009): Adverse Childhood Experiences and Adult Risk Factors for Age-Related Disease, Depression, Inflammation, and Clustering of Metabolic Risk Markers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(12):1135-1143. doi:10.1001/archpediatrics.2009.214 - (Position im Text: 1)
- 193.) Kabiersch, Furukawa, del Rey, Besedovsky (1998): Administration of interleukin-1 at birth affects dopaminergic neurons in adult mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 May 1;840:123-7. - (Position im Text: 1)
- 194.) Naumova, Rychkov, Kornilov, Odintsova, Anikina, Solodunova, Arintcina, Zhukova, Ovchinnikova, Burenkova, Zhukova, Grigorenko (2019): Effects of early social deprivation on epigenetic statuses and adaptive behavior of young children: A study based on a cohort of institutionalized infants and toddlers. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214285. doi:10.1371/journal.pone.0214285 - (Position im Text: 1)
- 195.) Choi, Fauce, Effros (2008): Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain Behav Immun.* 2008 May;22(4):600-5. doi: 10.1016/j.bbi.2007.12.004. - (Position im Text: 1)
- 196.) von Zglinicki (2002): Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci.* 2002 Jul;27(7):339-44. - (Position im Text: 1)
- 197.) Hausmann, Marchetto (2010): Telomeres: Linking stress and survival, ecology and evolution; *Current Zoology* 56 (6): 714–727, 2010 - (Position im Text: 1)
- 198.) Gottschling, Aparicio, Billington, Zakian (1990): Position effect at *S. cerevisiae* telomeres: reversible repression of Pol II transcription. *Cell.* 1990 Nov 16;63(4):751-62. - (Position im Text: 1)
- 199.) Robin, Ludlow, Batten, Magdinier, Stadler, Wagner, Shay, Wright (2014): Telomere position effect: regulation of gene expression with progressive telomere shortening over long distances. *Genes Dev.* 2014 Nov

- 15;28(22):2464-76. doi: 10.1101/gad.251041.114. - (Position im Text: 1)
- 200.) Bateson, Nettle (2018): Why are there associations between telomere length and behaviour? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Mar 5; 373(1741): 20160438. doi: 10.1098/rstb.2016.0438; PMID: 29335363 - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 201.) Mackes, Golm, Sarkar, Kumsta, Rutter, Fairchild, Mehta, Sonuga-Barke; ERA Young Adult Follow-up team. (2020): Early childhood deprivation is associated with alterations in adult brain structure despite subsequent environmental enrichment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jan 7;117(1):641-649. doi: 10.1073/pnas.1911264116. - (Position im Text: 1)
- 202.) Gómez-González B, Escobar A. Altered functional development of the blood-brain barrier after early life stress in the rat. *Brain Res Bull.* 2009 Aug 14;79(6):376-87. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.05.012. Epub 2009 May 20. PMID: 19463912. - (Position im Text: 1)
- 203.) Matsumoto, Puia, Dong, Pinna (2007): GABA(A) receptor neurotransmission dysfunction in a mouse model of social isolation-induced stress: possible insights into a non-serotonergic mechanism of action of SSRIs in mood and anxiety disorders. *Stress.* 2007 Mar;10(1):3-12. - (Position im Text: 1)
- 204.) Araki, Nishida, Hiraki, Matsumoto, Yabe (2015): DNA methylation of the GC box in the promoter region mediates isolation rearing-induced suppression of *srd5a1* transcription in the prefrontal cortex. *Neurosci Lett.* 2015 Oct 8;606:135-9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.08.031. - (Position im Text: 1)
- 205.) Matsumoto, Nomura, Murakami, Taki, Takahata, Watanabe (2003): Long-term social isolation enhances picrotoxin seizure susceptibility in mice: up-regulatory role of endogenous brain allopregnanolone in GABAergic systems. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 Jul;75(4):831-5. - (Position im Text: 1, 2)
- 206.) Makinodan, Rosen, Ito, Corfas (2012): A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science.* 2012 Sep 14;337(6100):1357-60. doi: 10.1126/science.1220845. - (Position im Text: 1)
- 207.) Silva-Gómez, Rojas, Juárez, Flores (2003): Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Res.* 2003 Sep 5;983(1-2):128-36. - (Position im Text: 1)

- 208.) Dong, Matsumoto, Uzunova, Sugaya, Takahata, Nomura, Watanabe, Costa, Guidotti (2001): Brain 5alpha-dihydroprogesterone and allopregnanolone synthesis in a mouse model of protracted social isolation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 27;98(5):2849-54. - (Position im Text: 1)
- 209.) Hartman, Rommelse, van der Klugt, Wanders, Timmerman (2019): Stress Exposure and the Course of ADHD from Childhood to Young Adulthood: Comorbid Severe Emotion Dysregulation or Mood and Anxiety Problems. *J Clin Med*. 2019 Nov 1;8(11). pii: E1824. doi: 10.3390/jcm8111824. n = 609 - (Position im Text: 1)
- 210.) Korkhin, Zubedat, Aga-Mizrachi, Avital (2019): Developmental effects of environmental enrichment on selective and auditory sustained attention. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Oct 19;111:104479. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104479. - (Position im Text: 1)
- 211.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle*; Elsevier (jetzt Springer), Seite 115 - (Position im Text: 1)
- 212.) Bremner JD. Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2003; 12: 271–92. - (Position im Text: 1)
- 213.) Gresch, Sved, Zigmond, Finlay (1994): Stress-induced sensitization of dopamine and norepinephrine efflux in medial prefrontal cortex of the rat. *J Neurochem*. 1994 Aug;63(2):575-83. - (Position im Text: 1, 2)
- 214.) Morrow, Redmond, Roth, Elsworth (2000): The predator odor, TMT, displays a unique, stress-like pattern of dopaminergic and endocrinological activation in the rat. *Brain Res*. 2000 May 2;864(1):146-51. - (Position im Text: 1)
- 215.) am Beispiel der GABA-Rezeptoren: Bäckstrom, Birzniece, Fernandez, Johansson, Kask, Lindblad, Lundgren, Hyberg, Ragagnin, Sundström-Poromaa, Strömberg, Turkman, Wang, von Boekhoven, van Wingen: Neuroactive Steroids: Effects on Cognitive Functions; in: Weizman (Herausgeber) (2008): *Neuroactive Steroids in Brain Function, Behavior and Neuropsychiatric Disorders: Novel Strategies for Research and Treatment*; Chapter 5, S 103 ff - (Position im Text: 1)
- 216.) Miller, Ancoli-Israel, Bower, Capuron, Irwin (2008): Neuroendocrine-Immune Mechanisms of Behavioral Comorbidities in Patients With Cancer; *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20; 26(6): 971–982. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7805, PMID: PMC2770012, NIHMSID: NIHMS147295 - (Position im Text: 1, 2)

- 217.) Wang, Wu, Miller (2004): Interleukin 1alpha (IL-1alpha) induced activation of p38 mitogen-activated protein kinase inhibits glucocorticoid receptor function. *Mol Psychiatry*. 2004 Jan;9(1):65-75. - (Position im Text: 1)
- 218.) Pace, Hu, Miller (2007): Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007 Jan;21(1):9-19. - (Position im Text: 1)
- 219.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle*; Elsevier (jetzt Springer), Seiten 120, 151 - (Position im Text: 1)
- 220.) Holsboer (2001): Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*. 2001 Jan;62(1-2):77-91. - (Position im Text: 1)
- 221.) Jett, Bulin, Hatherall, McCartney, Morilak (2017): Deficits in cognitive flexibility induced by chronic unpredictable stress are associated with impaired glutamate neurotransmission in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2017 Mar 27;346:284-297. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.01.017. - (Position im Text: 1)
- 222.) Brown, Chapman, Kairiss, Keenan (1988): Long-term synaptic potentiation. *Science* 242:724-728, zitiert nach Aldenhoff (1990): Erregungsungleichgewicht als mögliche Ursache seelischer Erkrankungen, in: Beckmann, Osterheider: *Neurotransmitter und psychische Erkrankungen*, Springer, Seite 183 - (Position im Text: 1)
- 223.) APA Task Force on Laboratory Tests on Psychiatry (1987): The dexamethasone suppression test: An overview of its current status in psychiatry, *AM J Psychiatry* 144, 1253-1262, zitiert nach Aldenhoff (1990): Erregungsungleichgewicht als mögliche Ursache seelischer Erkrankungen, in: Beckmann, Osterheider: *Neurotransmitter und psychische Erkrankungen*, Springer, Seite 184 - (Position im Text: 1)
- 224.) Aldenhoff (1990): Erregungsungleichgewicht als mögliche Ursache seelischer Erkrankungen, in: Beckmann, Osterheider: *Neurotransmitter und psychische Erkrankungen*, Springer, Seite 183 - (Position im Text: 1)
- 225.) Aldenhoff, Erregungsungleichgewicht als mögliche Ursache seelischer Erkrankungen (1990) in Beckmann, Osterheider: *Neurotransmitter und psychische Erkrankungen*, Springer, Seite 183 - (Position im Text: 1)

- 226.) Thierry, Javoy, Glowinski, Kety (1968): Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968 Sep;163(1):163-71. PMID: 5673703 - (Position im Text: 1)
- 227.) Aldenhoff (1990): Erregungsungleichgewicht als mögliche Ursache seelischer Erkrankungen, in: Beckmann, Osterheider: *Neurotransmitter und psychische Erkrankungen*, Springer, Seite 185 unter Verweis auf Aldenhoff (1989): Imbalance of neuronal excitability as a possible cause of psychic disorder; *Pharmacopsychiatry* 22:222-240 - (Position im Text: 1)
- 228.) Ironside, Kumar, Kang, Pizzagalli (2018): Brain mechanisms mediating effects of stress on reward sensitivity. *Curr Opin Behav Sci.* 2018 Aug;22:106-113. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.01.016. PMID: 30349872; PMCID: PMC6195323. - (Position im Text: 1, 2)
- 229.) Kumar, Berghorst, Nickerson, Dutra, Goer, Greve, Pizzagalli (2014): Differential effects of acute stress on anticipatory and consummatory phases of reward processing. *Neuroscience.* 2014 Apr 25;266:1-12. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.058. PMID: 24508744; PMCID: PMC4026279. - (Position im Text: 1)
- 230.) Arnsten, Goldman-Rakic (1998): Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(4):362-368. doi:10.1001/archpsyc.55.4.362 - (Position im Text: 1, 2)
- 231.) Gresch, Sved, Zigmond, Finlay (1994): Stress-induced sensitization of dopamine and norepinephrine efflux in medial prefrontal cortex of the rat. *J Neurochem.* 1994;63(2):575-583. doi:10.1046/j.1471-4159.1994.63020575.x - (Position im Text: 1, 2)
- 232.) Valenti, Gill, Grace (2012): Different stressors produce excitation or inhibition of mesolimbic dopamine neuron activity: response alteration by stress pre-exposure. *Eur J Neurosci.* 2012 Apr;35(8):1312-21. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08038.x. PMID: 22512259; PMCID: PMC3335739. - (Position im Text: 1)
- 233.) Krugers, Douma, Andringa, Bohus, Korf, Luiten (1997): Exposure to chronic psychosocial stress and corticosterone in the rat: effects on spatial discrimination learning and hippocampal protein kinase Cgamma immunoreactivity. *Hippocampus.* 1997;7(4):427-436. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:4<427::AID-HIPO8>3.0.CO;2-F - (Position im Text: 1)

- 234.) Mizoguchi, Yuzurihara, Ishige, Sasaki, Chui, Tabira (2000): Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *J Neurosci.* 2000;20(4):1568-1574. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-04-01568.2000 - (Position im Text: 1)
- 235.) Mangiavacchi, Masi, Scheggi, Leggio, De Montis, Gambarana (2001): Long-term behavioral and neurochemical effects of chronic stress exposure in rats. *J Neurochem.* 2001 Dec;79(6):1113-21. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00665.x. PMID: 11752052. - (Position im Text: 1)
- 236.) Hanson, Hariri, Williamson (2015): Blunted Ventral Striatum Development in Adolescence Reflects Emotional Neglect and Predicts Depressive Symptoms. *Biol Psychiatry.* 2015 Nov 1;78(9):598-605. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.010. PMID: 26092778; PMCID: PMC4593720. - (Position im Text: 1)
- 237.) Takiguchi, Fujisawa, Mizushima, Sait, Okamoto, Shimada, Koizumi, Kumazaki, Jung, Kosaka, Hiratani, Ohshima, Teicher, Tomoda (2015): Ventral striatum dysfunction in children and adolescents with reactive attachment disorder: functional MRI study. *BJPsych Open.* 2015 Oct 14;1(2):121-128. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.001586. PMID: 27703736; PMCID: PMC4995568. - (Position im Text: 1)
- 238.) Mehta, Gore-Langton, Golembo, Colvert, Williams, Sonuga-Barke (2010): Hyporesponsive reward anticipation in the basal ganglia following severe institutional deprivation early in life. *J Cogn Neurosci.* 2010 Oct;22(10):2316-25. doi: 10.1162/jocn.2009.21394. PMID: 19929329. - (Position im Text: 1)
- 239.) Dillon, Holmes, Birk, Brooks, Lyons-Ruth, Pizzagalli (2009): Childhood adversity is associated with left basal ganglia dysfunction during reward anticipation in adulthood. *Biol Psychiatry.* 2009 Aug 1;66(3):206-13. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.019. PMID: 19358974; PMCID: PMC2883459. - (Position im Text: 1)
- 240.) Egerton, Valmaggia, Howes, Day, Chaddock, Allen, Winton-Brown, Bloomfield, Bhattacharyya, Chilcott, Lappin, Murray, McGuire (2016): Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res.* 2016 Oct;176(2-3):171-176. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.005. PMID: 27344984; PMCID: PMC5147458. - (Position im Text: 1)
- 241.) Miczek KA, Nikulina EM, Shimamoto A, Covington HE 3rd. Escalated or suppressed cocaine reward, tegmental BDNF, and accumbal dopamine caused by episodic versus continuous social stress in rats. Version 2. *J Neurosci.* 2011 Jul 6;31(27):9848-57. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0637-11.2011. PMID: 21734276; PMCID: PMC3144494. - (Position im Text: 1)

- 242.) Bahari, Meftahi, Meftahi (2018): Dopamine effects on stress-induced working memory deficits. *Behav Pharmacol.* 2018;29(7):584-591. doi:10.1097/FBP.0000000000000429 - (Position im Text: 1)
- 243.) Mizoguchi, Yuzurihara, Ishige, Sasaki, Chui, Tabira (2000): Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *J Neurosci.* 2000;20(4):1568-1574. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-04-01568.2000 - (Position im Text: 1)
- 244.) Holly, Miczek (2016): Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Jan;233(2):163-86. doi: 10.1007/s00213-015-4151-3. PMID: 26676983; PMCID: PMC4703498. - (Position im Text: 1)
- 245.) Willner, Lappas, Cheeta, Muscat (1994): Reversal of stress- induced anhedonia by the dopamine receptor agonist, promipexde. *Psychopharmacology*, 115: 454- 462. - (Position im Text: 1)
- 246.) Pawlak, Magarinos, Melchor, McEwen, Strickland (2003): Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nat Neurosci.* 2003 Feb;6(2):168-74. - (Position im Text: 1)
- 247.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): *Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle*; Elsevier (jetzt Springer), Seite 117 - (Position im Text: 1, 2, 3, 4, 5)
- 248.) Sharp (2017): Basolateral amygdala and stress-induced hyperexcitability affect motivated behaviors and addiction. *Transl Psychiatry.* 2017 Aug 8;7(8):e1194. doi: 10.1038/tp.2017.161. PMID: 28786979; PMCID: PMC5611728. - (Position im Text: 1)
- 249.) Tsatsoulis, Fountoulakis (2006): The protective role of exercise on stress system dysregulation and comorbidities. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1083:196-213. - (Position im Text: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
- 250.) Trapp, Holzboer (2013): Molekulare Mechanismen der Glucocorticoidtherapie; in: *Ganten, Ruckpaul (2013): Erkrankungen des Zentralnervensystems*, Springer, Seite 104 - (Position im Text: 1)
- 251.) Herman, Schäfer, Young, Thompson, Douglas, Watson (1989): Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neurosci* 9:3072–3082 - (Position im Text: 1)
- 252.) Herman, Prewitt, Cullinan (1996): Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Crit Rev Neurobiol* 10:371–394 - (Position im Text: 1)

- 253.) Nestler, Barrot, Dileone, Eisch, Gold, Monteggia (2002): Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25 - (Position im Text: 1, 2)
- 254.) McEwen (1999): Stress and hippocampal plasticity.; *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:105-22. - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 255.) Diamond, Bennett, Fleshner, Rose (1992): Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 2, 421–430.1002/hipo.450020409 - (Position im Text: 1)
- 256.) Pavlides, Watanabe, McEwen (1993): Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus* 3, 183–192.1002/hipo.450030210 - (Position im Text: 1)
- 257.) Pavlides, Kimura, Magarinos, McEwen (1994): Type I adrenal steroid receptors prolong hippocampal long-term potentiation. *Neuroreport* 5, 2673–2677.1097/00001756-199412000-00067 - (Position im Text: 1)
- 258.) Sapolsky (1985): A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci* 5:1228–1232 - (Position im Text: 1, 2)
- 259.) Bei Depression: Vythilingam, Heim, Newport, Miller, Anderson, Bronen, Brummer, Staib, Vermetten, Charney, Nemeroff, Bremner (2002): Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2072–80. - (Position im Text: 1)
- 260.) Buss, Lord, Wadiwalla, Hellhammer, Lupien, Meaney, Pruessner (2007): Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *J Neurosci* 2007; 27: 2592–5. - (Position im Text: 1)
- 261.) McEwen (1999): Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:105-22. - (Position im Text: 1)
- 262.) McEwen (2007): Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):873-904. - (Position im Text: 1)
- 263.) Tottenham, Sheridan (2009): A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 68., dort unter “Hippocampus und Stress”; entgegen Zitierung durch Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch,

Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 50, die diese Quelle entgegen unserer Wahrnehmung als Stimme für keine verkleinerte Hippocampusvolumen bei früh stressbelasteten Kindern zitieren - (Position im Text: 1)

- 264.) anders angeblich De Bellis, Keshavan, Spencer, Hall (2000): N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1175–7., zitiert nach Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 50 - (Position im Text: 1)
- 265.) Tottenham, Sheridan (2009): A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 68., dort unter “Hippocampus und Stress” - (Position im Text: 1)
- 266.) Mizoguchi, Kunishita, Chui, Tabira (1992): Stress induces neuronal death in the hippocampus of castrated rats. *Neurosci Lett.* 1992;138(1):157-160. doi:10.1016/0304-3940(92)90495-s - (Position im Text: 1)
- 267.) Watanabe, Gould, McEwen (1992): Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.* 1992;588(2):341-345. doi:10.1016/0006-8993(92)91597-8 - (Position im Text: 1)
- 268.) Sapolsky, Uno, Rebert, Finch (1990): Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10:2897–2902 - (Position im Text: 1, 2, 3, 4)
- 269.) McKittrick, Magarinos, Blanchard, Blanchard, McEwen, Sakai (2000): Chronoc social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *cSynapse.* 2000 May;36(2):85-94. PMID: 10767055 DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(200005)36:2<85::AID-SYN1>3.0.CO;2-Y - (Position im Text: 1)
- 270.) McEwen (1999): Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:105-22. - (Position im Text: 1)
- 271.) McKittrick, Magarinos, Blanchard, Blanchard, McEwen, Sakai (2000): Chronoc social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *cSynapse.* 2000 May;36(2):85-94. PMID: 10767055 DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(200005)36:2<85::AID-SYN1>3.0.CO;2-Y - (Position im Text: 1)

- 272.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 45 - (Position im Text: 1)
- 273.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 44 - (Position im Text: 1)
- 274.) Steckler, Kalin, Reul (2005): Handbook of Stress and the Brain, Teil 1; Elsevier, Seite 809 - (Position im Text: 1)
- 275.) Trentani, Kuipers, Ter Horst, Boer (2004): Selective chronic stress-induced in vivo ERK1/2 hyperphosphorylation in medial prefrontocortical dendrites: implications for stress-related cortical pathology? European Journal of Neuroscience, 15: 1681–1691. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.02000.x - (Position im Text: 1)
- 276.) Wellman (2001), zitiert nach Steckler, Kalin, Reul (2005): Handbook of Stress and the Brain, Teil 1; Elsevier, Seite 809 - (Position im Text: 1)
- 277.) <https://de.wikipedia.org/wiki/Tyrosinhydroxylase> - (Position im Text: 1)
- 278.) Elliott, Gili, Limor, Neufeld-Cohen (2010): Resilience to social stress coincides with functional DNAN methylation of the CRF gene in adult mice. Nat Neurosci 2010; 13: 1351–53. - (Position im Text: 1)
- 279.) Rensing, Koch, Rippe, Rippe (2006): Mensch im Stress; Psyche, Körper Moleküle; Elsevier (jetzt Springer), Seite 134 - (Position im Text: 1)
- 280.) Magalhães, Barrière, Novais, Marques, Marques, Cerqueira, Sousa, Cachia, Boumezbeur, Bottlaender, Jay, Mériaux, Sousa (2018): The dynamics of stress: a longitudinal MRI study of rat brain structure and connectome. Mol Psychiatry. 2018 Oct;23(10):1998-2006. doi: 10.1038/mp.2017.244. - (Position im Text: 1, 2)
- 281.) Babicola, Pietrosanto, Ielpo, Luca D'Addario, Cabib, Ventura, Ferlazzo, Helmer-Citterich, Andolina, Lo Iacono (2020): RISC RNA sequencing in the Dorsal Raphe reveals microRNAs regulatory activities

- associated with behavioral and functional adaptations to chronic stress. *Brain Res.* 2020 Mar 10;146763. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146763. PMID: 32169579. - (Position im Text: 1)
- 282.) Wolf, Calabrese (2020): *Stressmedizin & Stresspsychologie*, S. 205 - (Position im Text: 1)
- 283.) Wolf, Calabrese (2020): *Stressmedizin & Stresspsychologie*, S. 199 - (Position im Text: 1)
- 284.) Albrecht (2019): *Molecular Connections Between Circadian Clocks and Mood-related Behaviors.* *J Mol Biol.* 2020 May 29;432(12):3714-3721. doi: 10.1016/j.jmb.2019.11.021. PMID: 31863752. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 285.) McEwen, Karatsoreos (2015): *Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load.* *Sleep Med Clin.* 2015 Mar;10(1):1-10. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.007. PMID: 26055668. REVIEW - (Position im Text: 1, 2)
- 286.) Jacobson, Akana, Cascio, Shinsako, Dallman (1988): *Circadian variations in plasma corticosterone permit normal termination of adrenocorticotropin responses to stress.* *Endocrinology.* 1988 Apr;122(4):1343-8. doi: 10.1210/endo-122-4-1343. PMID: 2831028. - (Position im Text: 1)
- 287.) Boivin, Tremblay, James (2007): *Working on atypical schedules.* *Sleep Med.* 2007 Sep;8(6):578-89. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.015. Epub 2007 May 3. PMID: 17481949. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 288.) Knutsson (2003): *Health disorders of shift workers.* *Occup Med (Lond).* 2003 Mar;53(2):103-8. doi: 10.1093/occmed/kqg048. PMID: 12637594. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 289.) Moore-Ede (1986): *Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis.* *Am J Physiol.* 1986 May;250(5 Pt 2):R737-52. doi: 10.1152/ajpregu.1986.250.5.R737. PMID: 3706563. - (Position im Text: 1)
- 290.) Balsalobre, Brown, Marcacci, Tronche, Kellendonk, Reichardt, Schütz, Schibler (2000): *Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling.* *Science.* 2000 Sep 29;289(5488):2344-7. doi: 10.1126/science.289.5488.2344. PMID: 11009419. - (Position im Text: 1)
- 291.) Segall, Perrin, Walker, Stewart, Amir (2006): *Glucocorticoid rhythms control the rhythm of expression of the clock protein, Period2, in oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis and central nucleus of the*

- amygdala in rats. *Neuroscience*. 2006 Jul 7;140(3):753-7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.03.037. PMID: 16678973. - (Position im Text: 1)
- 292.) Lamont, Robinson, Stewart, Amir (2005): The central and basolateral nuclei of the amygdala exhibit opposite diurnal rhythms of expression of the clock protein *Period2*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4180-4. doi: 10.1073/pnas.0500901102. PMID: 15746242; PMCID: PMC554834. - (Position im Text: 1)
- 293.) Karatsoreos, McEwen (2011): Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci*. 2011 Dec;15(12):576-84. doi: 10.1016/j.tics.2011.10.005. PMID: 22078931. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 294.) Wolf, Calabrese (2020): *Stressmedizin & Stresspsychologie*, S. 195 ff - (Position im Text: 1)
- 295.) Wand, Oswald, McCaul, Wong, Johnson, Zhou, Kuwabara, Kumar (2007): Association of amphetamine-induced striatal dopamine release and cortisol responses to psychological stress. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Nov;32(11):2310-20. doi: 10.1038/sj.npp.1301373. PMID: 17342167. - (Position im Text: 1)
- 296.) Imperato, Puglisi-Allegra, Casolini, Zocchi, Angelucci (1989): Stress-induced enhancement of dopamine and acetylcholine release in limbic structures: role of corticosterone. *Eur J Pharmacol*. 1989 Jun 20;165(2-3):337-8. doi: 10.1016/0014-2999(89)90735-8. PMID: 2776836. - (Position im Text: 1)
- 297.) Zweifel, Fadok, Argilli, Garelick, Jones, Dickerson, Allen, Mizumori, Bonci, Palmiter (2011): Activation of dopamine neurons is critical for aversive conditioning and prevention of generalized anxiety. *Nat Neurosci*. 2011 May;14(5):620-6. doi: 10.1038/nn.2808. PMID: 21499253; PMCID: PMC3083461. - (Position im Text: 1)
- 298.) Abercrombie, Keefe, DiFrischia, Zigmond (1989): Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem*. 1989;52(5):1655-1658. doi:10.1111/j.1471-4159.1989.tb09224.x - (Position im Text: 1, 2)
- 299.) Payer, Williams, Mansouri, Stevanovski, Nakajima, Le Foll, Kish, Houle, Mizrahi, George, George, Boileau (2017): Corticotropin-releasing hormone and dopamine release in healthy individuals. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Feb;76:192-196. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.034. PMID: 27951520. - (Position im Text: 1)

- 300.) Brischoux, Chakraborty, Brierley, Ungless (2009): Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 24;106(12):4894-9. doi: 10.1073/pnas.0811507106. PMID: 19261850; PMCID: PMC2660746. - (Position im Text: 1, 2)
- 301.) Cabib, Puglisi-Allegra (2011): The mesoaccumbens dopamine in coping with stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Jan;36(1):79-89. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.04.012. PMID: 21565217. REVIEW - (Position im Text: 1, 2, 3)
- 302.) Wenzel, Rauscher, Cheer, Oleson (2015): A role for phasic dopamine release within the nucleus accumbens in encoding aversion: a review of the neurochemical literature. *ACS Chem Neurosci*. 2015 Jan 21;6(1):16-26. doi: 10.1021/cn500255p. PMID: 25491156; PMCID: PMC5820768. REVIEW - (Position im Text: 1)
- 303.) Holly, Miczek (2016): Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Jan;233(2):163-86. doi: 10.1007/s00213-015-4151-3. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26676983; PMCID: PMC4703498. REVIEW - (Position im Text: 1, 2)
- 304.) Ungless, Argilli, Bonci (2010): Effects of stress and aversion on dopamine neurons: implications for addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Nov;35(2):151-6. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.04.006. PMID: 20438754. - (Position im Text: 1)
- 305.) Saal, Dong, Bonci, Malenka (2003): Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*. 2003 Feb 20;37(4):577-82. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00021-7. Erratum in: *Neuron*. 2003 Apr 24;38(2):359. PMID: 12597856. - (Position im Text: 1)
- 306.) Dong, Saal, Thomas, Faust, Bonci, Robinson, Malenka (2004): Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA(-/-) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 28;101(39):14282-7. doi: 10.1073/pnas.0401553101. PMID: 15375209; PMCID: PMC521147. - (Position im Text: 1, 2)
- 307.) Graziane, Polter, Briand, Pierce, Kauer (2013): Kappa opioid receptors regulate stress-induced cocaine seeking and synaptic plasticity. *Neuron*. 2013 Mar 6;77(5):942-54. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.034. PMID: 23473323; PMCID: PMC3632376. - (Position im Text: 1)
- 308.) Niehaus, Murali, Kauer (2010): Drugs of abuse and stress impair LTP at inhibitory synapses in the ventral tegmental area. *Eur J Neurosci*. 2010 Jul;32(1):108-17. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07256.x. PMID:

- 20608969; PMID: PMC2908505. - (Position im Text: 1)
- 309.) Zahrt, Taylor, Mathew, Arnsten (1997): Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci.* 1997;17(21):8528-8535. doi:10.1523/JNEUROSCI.17-21-08528.1997 - (Position im Text: 1, 2)
- 310.) Chrapusta, Wyatt, Masserano (1997): Effects of single and repeated footshock on dopamine release and metabolism in the brains of Fischer rats. *J Neurochem.* 1997 May;68(5):2024-31. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.68052024.x. PMID: 9109528. - (Position im Text: 1)
- 311.) Gresch, Sved, Zigmond, Finlay (1994): Stress-induced sensitization of dopamine and norepinephrine efflux in medial prefrontal cortex of the rat. *J Neurochem.* 1994 Aug;63(2):575-83. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63020575.x. PMID: 8035182. - (Position im Text: 1)
- 312.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 51 - (Position im Text: 1)
- 313.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 620 - (Position im Text: 1)
- 314.) Li, Yuan, He, Ma, Xun, Meng, Zhu, Wang, Zhang, Cai, Zhang, Guo, Lian, Jia, Tai (2019): Reduced consolation behaviors in physically stressed mandarin voles: involvement of oxytocin, dopamine D2 and serotonin 1A receptors within the anterior cingulate cortex. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019 Nov 24:pyz060. doi: 10.1093/ijnp/pyz060. PMID: 31760433. - (Position im Text: 1)
- 315.) Hodes, Epperson (2019): Sex Differences in Vulnerability and Resilience to Stress Across the Life Span. *Biol Psychiatry.* 2019 Sep 15;86(6):421-432. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.04.028. - (Position im Text: 1, 2)
- 316.) Grave (2004): Neuropsychotherapie, Kapitel 2, Was Psychotherapeuten über das Gehirn wissen sollten. Seite 105. - (Position im Text: 1)
- 317.) Ledoux (2001): Das Netz der Gefühle. Wie Emotionen entstehen. - (Position im Text: 1)

- 318.) Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 49 - (Position im Text: 1)
- 319.) Kaneko, Hoshino, Hashimoto, Okano, Kumashiro (1993): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 23:59–65, n = 30 - (Position im Text: 1)
- 320.) Chen, Zheng, Xie, Huang, Ke, Zheng, Lu, Hu (2017): Glucocorticoids/glucocorticoid receptors effect on dopaminergic neurotransmitters in ADHD rats; *Brain Research Bulletin*; Volume 131, May 2017, Pages 214-220 - (Position im Text: 1)
- 321.) Carpenter, zitiert nach Egle, Joraschky, Lampe, Seiffge-Krenke, Cierpka (2016): Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung – Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen; 4. Aufl., Schattauer, S. 49 - (Position im Text: 1)
- 322.) Rinne, de Kloet, Wouters, Goekoop, DeRijk (2002): RH, van den Brink W. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1102–12. - (Position im Text: 1)
- 323.) Koyuncu, Çelebi, Ertekin, Memiş, Tükel (2017): The Presence of Childhood Attention Deficit/Hyperactivity Disorder May Be Associated With Interpersonal Sensitivity in Patients With Social Anxiety Disorder. *J Psychiatr Pract.* 2017 Jul;23(4):254-259. doi: 10.1097/PRA.0000000000000246 - (Position im Text: 1)
- 324.) Hofmann (2006): Psychotraumatologie – der Stand des Wissens und die Versorgungslage, *PiD* 4 –2006, Seite 351 ff - (Position im Text: 1)
- 325.) Meaney, Tannenbaum, Francis, et al. (1994): Early environmental programming hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Seminars in Neurosciences.* 1994;6:247–259.; zitiert nach McEwen (2008): Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism.* 2008 Oct;57 Suppl 2:S11-5. doi: 10.1016/j.metabol.2008.07.006. - (Position im Text: 1)
- 326.) McEwen (2008): Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism.* 2008 Oct;57 Suppl 2:S11-5. doi: 10.1016/j.metabol.2008.07.006. mit weiteren Nachweisen -

(Position im Text: 1)

327.) Walum, Young (2018): The neural mechanisms and circuitry of the pair bond. Nat Rev Neurosci. 2018 Nov;19(11):643-654. doi: 10.1038/s41583-018-0072-6. PMID: 30301953; PMCID: PMC6283620. REVIEW -

(Position im Text: 1)

328.) Young, Lim, Gingrich, Insel (2001): Cellular mechanisms of social attachment. Horm Behav. 2001 Sep;40(2):133-8. doi: 10.1006/hbeh.2001.1691. PMID: 11534973. - (Position im Text: 1)

329.) Niitsu, Rice, Houfek, Stoltenberg, Kupzyk, Barron (2019): A Systematic Review of Genetic Influence on Psychological Resilience. Biol Res Nurs. 2019 Jan;21(1):61-71. doi: 10.1177/1099800418800396. PMID: 30223673. - (Position im Text: 1)

## Schreibe einen Kommentar

Name \*

E-Mail \*

Website

Kommentar abschicken