

## BMBF Sachbericht Teil I: Kurzbericht

### Projektname:

AMIS-II – Analyse der Entwicklungspfade von Kindesmisshandlung zu Internalisierungssymptomen und -störungen in Kindheit und Adoleszenz – Von longitudinalen Verläufen hin zur Intervention

**Teilprojekt 5 (TP5):** Haarsteroidanalyse (AMIS\_ENDOCRIN)

**Förderkennzeichen (FKZ):** 01KR1802D

**Förderzeitraum:** 48 Monate (02/2019–01/2023), kostenneutrale Verlängerung bis 05/2025

**Projektleitung:** Prof. Dr. Tobias Stalder

### 1. Hintergrund und Ziele

Frühe Misshandlungserfahrungen zählen zu den bedeutsamsten umweltbedingten Risikofaktoren für die Entstehung psychopathologischer Symptomatik sowie stressassoziiierter körperlicher Erkrankungen. Es wird angenommen, dass ein zentraler biologischer Vermittlungsmechanismus solcher Effekte eine veränderte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und der Ausschüttung des Glukokortikoidhormons Cortisol ist. Klassische Methoden der Cortisolmessung (im Blut oder Speichel) bilden aber vor allem kurzfristige, stark schwankende Hormonspiegel ab und sind damit für entwicklungsbezogene Langzeitfragestellungen nur begrenzt geeignet. Die Bestimmung kumulativer Steroidhormone im Kopfhaar ermöglicht in diesem Kontext eine retrospektive Erfassung der langfristig integrierten Hormonspiegel über einen Zeitbereich von mehreren Monaten, welche robust gegenüber situativen Einflüssen ist.

Das Teilprojekt 5 „Haarsteroidanalysen“ (AMIS\_ENDOCRIN) im Verbund AMIS-II verfolgte zwei komplementäre Zielrichtungen: (1) In AMIS-PROSPECT sollte, durch eine zusätzliche Erhebungswelle der AMIS-Kohorte, ein qualitativ und in dieser Größe außergewöhnlicher longitudinaler Datensatz entstehen, um neuroendokrine Trajektorien nach Misshandlungserfahrungen und deren Zusammenhang mit psychopathologischen Verläufen zu untersuchen. Im Fokus stand die Hypothese einer zeitabhängigen (potenziell verzögerten) Verringerung der Haarcortisolkonzentration (HCC) in Abhängigkeit von Chronizität und Schwere der Misshandlung, welche wiederum im Zusammenhang mit der Entstehung psychopathologischer Symptome (v.a. Externalisierung) steht. Aufbauend auf unseren Befunden aus AMIS-I wurde ferner eine vermittelnde Rolle der verringerten Cortisolspiegel auf den positiven Zusammenhang zwischen Missbrauch und Psychopathologie postuliert. (2) In AMIS-RCT sollte geprüft werden, ob eine evidenzbasierte psychotherapeutische Intervention (CPIP) mit prä-post Veränderungen endokriner Haarparameter einhergeht und ob Haarmarker Therapieansprechen abbilden oder vorhersagen können.

### 2. Durchführung der Arbeiten und erzielte wissenschaftliche Ergebnisse

Die Umsetzung des Teilprojekts war eng an den erfolgreichen Abschluss der beiden Kohorten AMIS-PROSPECT und AMIS-RCT gebunden. Durch die COVID-19-Pandemie kam es konsortiumsweit zu Einschränkungen in Rekrutierung und Präsenzuntersuchungen, wodurch sich auch der Zeitplan der Bioprobengewinnung und Analytik verschob. Durch eine kostenneutrale Verlängerung der Projektlaufzeit sowie eine Anpassung organisatorischer Abläufe konnten diese Herausforderungen jedoch erfolgreich bewältigt werden. Insgesamt konnten trotz der pandemiebedingten Einschränkungen die **Projektziele nahezu vollständig erreicht werden**: Nach anfänglicher Untererfüllung in 2020/2021 konnten die Analyseziele in den Folgejahren deutlich übertroffen werden, sodass der pandemiebedingte Rückstand praktisch aufgeholt wurde. Insgesamt wurden im Rahmen des Teilprojekts **1192 Haarsteroidanalysen** erfolgreich durchgeführt. Methodisch wurde in beiden Kohorten eine standardisierte, kopfhautnahe Probenentnahme aus der posterioren Vertexregion etabliert (inkl. dokumentierter Logistik, Transport und Qualitätssicherung). Für die Analysen wurden proximale Haarsegmente von 3 cm Länge verwendet, die die durchschnittliche

Hormonsekretion der vergangenen drei Monate repräsentieren. Die Laboranalytik erfolgte mittels Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS), einem hochsensitiven und spezifischen Verfahren zur Bestimmung steroidaler Hormone. Aus proximalen 3-cm-Segmenten wurden Cortisol, Cortison und DHEA (sowie ergänzend Progesteron und Testosteron) bestimmt. Zusätzlich wurde ein Panel ausgewählter Endocannabinoide (AEA, 1-/2-AG, OEA, SEA, PEA) im Kopfhair quantifiziert. Die erhobenen Daten wurden einer umfassenden Qualitätssicherung und Datenaufbereitung unterzogen. Aufgrund der typischerweise rechtsschiefen Verteilung von Hormonkonzentrationen wurden die Steroidwerte logarithmisch transformiert und potenzielle Ausreißer identifiziert und entsprechend behandelt. Zusätzlich wurden potenzielle Einflussfaktoren der Haaranalytik, etwa Alter, Body-Mass-Index, Haarwaschfrequenz oder kosmetische Haarbehandlungen, systematisch erfasst und in den statistischen Modellen berücksichtigt.

Die finalen Analysen sowie die Publikation der Ergebnisse sind für das aktuelle Jahr geplant. Aufgrund pandemiebedingter Verzögerungen konnten bislang lediglich vorläufige Analysen durchgeführt werden. Inhaltlich sind die bisherigen **Ergebnisse aus AMIS-PROSPECT sehr vielversprechend und hypothesenkonform**. Für die Haupthypothese I zeigen die vorläufigen Auswertungen konsistent, dass **Missbrauchserfahrungen mit verringerten Haarsteroidkonzentrationen** (Cortisol, Cortison, DHEA) assoziiert sind. Wie postuliert zeigte sich dieses Muster sowohl auf Gruppenebene als auch dimensional innerhalb der Gruppe mit frühen Missbrauchserfahrungen, wobei **verringerte Haarsteroidspiegel mit zunehmender Chronizität der Misshandlung** assoziiert waren. Dieser Dosis-Wirkungs-Bezug stützt die zentrale Annahme eines belastungsabhängigen, langfristigen Runterregulation der Cortisolsekretion. Die Ergebnisse waren robust gegenüber der Kontrolle von relevanten Kovariaten. Insgesamt liefern die vorläufigen Daten eine solide Grundlage, um die geplanten publikationsfähigen Modelle auf Basis der vollständigen elaborierten Multiquellen-Klassifikation der Missbrauchserfahrung umzusetzen.

Auch **Haupthypothese II** wird in den vorläufigen Ergebnissen **weitgehend bestätigt**: Die Haarsteroidspiegel zeigen überwiegend **inverse Zusammenhänge mit psychopathologischer Symptomatik**, insbesondere mit externalisierenden Problemen sowie (in adjustierten Analysen) mit der Gesamtsymptomatik. In Übereinstimmung mit unseren Vorbefunden aus AMIS-I legen diese Ergebnisse eine Verbindung langfristig veränderter Steroidhormonsekretion und klinisch relevanten Verhaltensdimensionen nahe. Für **Haupthypothese III (Mediation)** ergibt sich ein differenziertes Bild: Für Cortisol und Cortison konnten in den vorläufigen Mediationsmodellen keine signifikanten indirekten Effekte nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigte sich für DHEA in den Analysen Hinweise auf eine partielle Mediation der Zusammenhänge zwischen Missbrauchsstatus und externalisierender bzw. globaler Symptomatik. Da hierfür keine *a priori*-Hypothese formuliert wurden, ist dieser Befund zunächst als tentativ zu werten – zugleich eröffnet er ein fachlich spannendes Anschlussprogramm, das im finalen, voll verknüpften Datensatz stringent geprüft werden kann.

Im AMIS-RCT-Arm ist die vollständige Datenverknüpfung mit den klinischen Verlaufsdaten noch in Arbeit. Dennoch liegen bereits überzeugende deskriptive Qualitätskennwerte vor. Besonders hervorzuheben sind sehr hohe Cortisol-Cortison-Korrelationen über alle Messzeitpunkte hinweg (als Indiz hoher Messstabilität) sowie eine aussagekräftige intra- und interindividuelle Varianz der Verläufe, die eine zentrale Voraussetzung für die Evaluation von Interventions- und Prädiktoreffekten darstellt. Zudem wurden Test-Retest-Zusammenhänge über die vier Messzeitpunkte beschrieben.

Zusammenfassend zeigt AMIS\_ENDOCRIN eine sehr erfolgreiche Projektdurchführung unter erschwerten Pandemiebedingungen. Ein standardisiertes und qualitätssicherndes Vorgehen zur endokrinen Haaranalytik wurde erfolgreich implementiert, in großem Umfang realisiert (1192 Analysen) und liefert bereits jetzt substantielle, hypothesenkonforme erste Evidenz, insbesondere in AMIS-PROSPECT. Damit ist das Projekt exzellent positioniert, die finalen, vollständig verknüpften Analysen zeitnah zu publizieren und einen in dieser Form außergewöhnlichen Beitrag zum Verständnis neuroendokriner Trajektorien nach frühen Misshandlungserfahrungen sowie zur biomarkerbasierten Therapie- und Risikoevaluation zu leisten.