

Aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspital
Pädiatrische Psychosomatik und Psychotherapie,
Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Chronischer Testosteronspiegel (im Haar) und psychische Belastung
von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen (< 1.500g) am Übergang ins
Erwachsenenalter
Eine Pilotuntersuchung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christina Walter, BEd

aus
Waidhofen an der Ybbs

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Karl-Heinz Brisch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gabi Koller

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2023

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Inhaltsverzeichnis | |
| Abkürzungsverzeichnis | S. 1 |
| Abbildungsverzeichnis | S. 2 |
| Tabellenverzeichnis | S. 3 |
| Abstract | S. 4 |
| Kurzzusammenfassung | S. 5 |
| 1 Vorwort | S. 7 |
| 2 Theoretische Grundlagen | S. 9 |
| 2.1 Frühgeburt | S. 9 |
| 2.1.1 Definition | S. 9 |
| 2.1.2 Ätiologie | S. 9 |
| 2.1.3 Risikofaktoren | S. 10 |
| 2.1.4 Auswirkungen/Zusammenhang auf psychische Entwicklung | S. 10 |
| 2.2 Biochemisch-physiologische Grundlagen von Testosteron | S. 12 |
| 2.2.1 Hormone allgemein | S. 12 |
| 2.2.2 Endogene Synthese | S. 12 |
| 2.2.3 Wirkungsmechanismus (<i>bes. hinsichtlich psych. Entwicklung</i>) | S. 15 |
| 2.2.4 Zusammenhang/Wechselwirkung/Einfluss auf die Psyche | S. 16 |
| 2.2.5 Relevante Hormon-Interaktionen im menschlichen Organismus in Bezug auf die psychische Entwicklung im Allgemeinen | S. 18 |
| 2.2.6 Testosteron bei Frühgeborenen | S. 20 |
| 2.3 Neurobiologische Grundlagen von Stress | S. 22 |
| 2.4 Desiderat (Forschungslücke) | S. 23 |
| 3 Fragestellungen und Hypothesen | S. 24 |
| 4 Methodenteil | S. 26 |
| 4.1 Studiendesign, Stichprobe | S. 26 |
| 4.2 Analyse/ Messinstrumente | S. 30 |
| 4.2.1 Das Haar als Untersuchungsmedium für Testosteron | S. 30 |
| 4.2.2 Haaranalyse mittels LC-MS/MS-Methode | S. 31 |
| 4.2.3 Symptom Checkliste SCL-90 R | S. 32 |

| | |
|---------------------------------------------|--------------|
| 4.2.4 Neurobiologischer Risiko Score (NBRS) | S. 33 |
| 4.3 (Statistische) Auswertung | S. 33 |
| <hr/> | |
| 5 Ergebnisse | S. 36 |
| 5.1 Deskriptive Daten-Analyse | S. 36 |
| <hr/> | |
| 5.2 Schließende Statistik | S. 36 |
| <hr/> | |
| 6 Diskussion | S. 41 |
| <hr/> | |
| 7 Zusammenfassung und Ausblick | S. 48 |
| <hr/> | |
| Literaturverzeichnis | S. 50 |
| <hr/> | |
| Anhang | S. 60 |
| Danksagung | |
| Eidesstattliche Erklärung | |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AAI: Adult Attachment Interview | NBRS: Nursery Biological Risk Score |
| ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom | NEO-L: Name der vorliegenden Längsschnittstudie (Langzeitstudie zur Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen begonnen in Ulm und weitergeführt in München von Prof. Brisch und Kollegen) |
| CI: 95% Konfidenzintervall | p-Wert: Signifikanzwert |
| DHEA: Dehydroepiandrosteron | SCL-90 R: Symptom Checklist 90 Revised |
| DHT: Dihydrotestosteron | SCL-90 R GSI: Symptom Checklist 90 Revised General Severity Score |
| FFI: Friends and Family Interview | SCL-90 R PSDI: Symptom Checklist 90 Revised Positive Symptom Distress Index |
| FST: Fremde Situation | SES-Index: Sozioökonomischer Index |
| HPA-Achse: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse | SHBG: Sexual-Hormon-Bindendes-Globulin |
| HPG-Achse: Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis = Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse | SSW: Schwangerschaftswoche |
| IQ: Intelligenzquotient | USA: United States of America |
| MRT: Magnetresonanztomografie | WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition (deutsche Fassung) |
| MW: Mittelwert | |

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Box Plot zur Darstellung der Testosteronwerte mit Ausreißern

Abb.2: Box Plot bereinigt für Ausreißer

Abb. 3: Histogramm zur Ergebnisdarstellung des Wilcoxon Tests: Medianvergleich weiblich (Referenzmedian entspricht dem von Prof. Kirschbaum übermittelten Median)

Abb. 4: Histogramm zur Ergebnisdarstellung des Wilcoxon Tests: Medianvergleich männlich (Referenzmedian entspricht dem von Prof. Kirschbaum übermittelten Median)

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: NEO-L-Testinstrumente

Tab. 2: Darstellung deskriptiver Kennwerte der NEO-L-Studie im Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe (Walter, 2021)

Tab. 3: Regressionsanalyse der frühgeburtlichen Kennwerte (Geburtsgewicht, Gestationsalter), sowie des SCL-90R-GSI als Prädiktoren des Testosteron-Wertes

Abstract

Objectives: Every year, about 8,6% of children in Germany are born prematurely, and the trend is rising. Although the probability of survival is steadily increasing, premature birth is still associated with impeded long-term development. Therefore, there is a great interest in finding parameters that influence the further development of the formerly premature infants and whose modulation can support a development as healthy as possible. In medical research, the importance of hormones is increasingly recognized, as they influence many regulatory circuits in humans, including the psychological wellbeing. Against this background, the following research question arose for the present work:

“Chronic testosterone levels (in hair) and psychological distress in formerly very small preterm infants (< 1,500g) at the transition to adulthood- A pilot study”.

Methods: *Study participants:* 70 formerly very preterm adolescents were examined for the 3rd time (T3) as part of a prospective long-term study at the transition to adulthood. The adolescents had a mean age of 18.77 years. Of these, reliable testosterone levels in hair could only be measured in 50 subjects (71.4%), so there was a drop-out of 20 subjects (28.6%). *Methods:* At T3, hair samples were collected for the first time and analyzed for their testosterone content by LC-MS/MS method.

Results: No significant relationship was found between hair testosterone level and psychological distress (represented by the SCL-90 R GSI) ($p=0.125$). There was also no significant correlation between hair testosterone level and preterm birth parameters (birth weight and gestational age, respectively) ($p=0.067$ and $p=0.637$, respectively). Comparison of NEO-L data with reference data for this age group showed a significant difference in female subjects ($p=0.003$): NEO female subjects had lower hair testosterone levels. There was a tendency for a significant difference in the male subjects ($p=0.056$). As expected, a significant gender difference was evident ($p=0.000$): Males had higher hair testosterone levels than females.

Conclusion: Overall, there have been hardly any studies to date regarding the relationship between testosterone levels in the hair and psychological stress in general, and none specifically related to former preterm infants. Accordingly, there are no comparative data and the present work is therefore considered a pilot study. Because of the considerable drop out rate of 20 samples due to missing testosterone values, the sample was relatively small and the results should be interpreted with caution. It would be desirable for future studies to be conducted with a larger sample size to shed more light on this still insufficient explored area of medicine and to build a pool of comparative data.

Kurzzusammenfassung

Hintergrund: Jährlich werden in Deutschland etwa 8,6% der Kinder zu früh geboren, Tendenz steigend. Zwar nimmt die Überlebenswahrscheinlichkeit stetig zu, doch ist das zu frühe zur Welt Kommen auch mit langfristigen negativen Folgen verbunden. Daher besteht ein großes Interesse, Parameter zu finden, die die weitere Entwicklung der ehemals Frühgeborenen beeinflussen und deren Modulation unterstützend zu einer möglichst gesunden Entwicklung beitragen kann. In der medizinischen Forschung wird die Bedeutung der Hormone wie zum Beispiel Testosteron zunehmend erkannt, da sie in vielen Regelkreisen des Menschen, auch auf psychischer Ebene, Einfluss nehmen und unter anderem medikamentös beeinflusst werden können. Auf diesem Hintergrund ergab sich folgende Forschungsfrage für die vorliegende Arbeit: *„Chronischer Testosteronspiegel (im Haar) und psychische Belastung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen (< 1.500g) am Übergang ins Erwachsenenalter- Eine Pilotuntersuchung“.*

Methoden: *Studienteilnehmer:* 70 ehemals sehr Frühgeborene wurden im Rahmen einer prospektiven Langzeituntersuchung am Übergang ins Erwachsenenalter zum 3.Mal untersucht (T3). Die Jugendlichen hatten ein Durchschnittsalter von 18,77 Jahren. Davon konnten nur bei 50 Probanden (71,4%) verwertbare Testosteronwerte im Haar gemessen werden, es kam also zu einem Drop-Out von 20 Probanden (28,6%). *Methoden:* Zu T3 wurden erstmals Haarproben abgenommen und mittels LC-MS/MS-Methode hinsichtlich ihres Testosterongehaltes untersucht.

Ergebnisse: Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Haar-Testosteronwert und psychischer Belastung (dargestellt durch den SCL-90 R GSI) festgestellt werden ($p=0,125$). Auch zwischen Haar-Testosteronwert und frühgeburtlichen Kennwerten (Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter) wurde kein signifikanter Zusammenhang ersichtlich ($p=0,067$ bzw. $p=0,637$). Im Vergleich der NEO-L-Daten mit Referenzdaten dieser Altersgruppe zeigte sich bei den weiblichen Probanden ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$): NEO-Probandinnen hatten niedrigere Haar-Testosteronwerte. Bei den männlichen Probanden zeigte sich ein tendenziell signifikanter Unterschied ($p=0,056$). Wie erwartet wurde ein signifikanter Geschlechterunterschied ersichtlich ($p=0,000$): Männer hatten höhere Haar-Testosteronwerte als Frauen.

Fazit: Insgesamt gibt es bisher kaum Untersuchungen hinsichtlich des Zusammenhangs von Testosterongehalt im Haar und psychischer Belastung im Allgemeinen und bisher noch gar keine speziell auf ehemalige Frühgeborene bezogen. Dementsprechend gibt es auch keine Vergleichsdaten und die vorliegende Arbeit wird somit als Pilotuntersuchung angesehen. Wegen der doch erheblichen Drop Out Rate von 20 Proben aufgrund fehlender Testosteronwerte war die Stichprobe schlussendlich relativ klein, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Es wäre wünschenswert, dass zukünftig Untersuchungen mit größerer

Stichprobe durchgeführt werden, um mehr Licht in dieses noch sehr unerforschte Gebiet der Medizin zu bringen und einen Pool an Vergleichsdaten aufzubauen.

1 Vorwort

Die Frühgeburt eines Kindes stellt für alle Beteiligten eine große Herausforderung dar. Zu früh geborene Kinder weisen in vielen Bereichen physiologische Unreife auf, weshalb sie zum Teil über viele Wochen/Monate auf neonatologischen Intensivstationen betreut werden müssen.- Dies ist für die Frühgeborenen mit sehr viel Stress verbunden, zumal unzählige auch invasive Interventionen durchgeführt werden, die zum Teil mit erheblichem Schmerz verbunden sind. Zusätzlich sind die Kinder durch den Aufenthalt in Inkubatoren von ihren Eltern getrennt, ein Umstand der ebenfalls mit emotionalem Stress assoziiert ist. All diese Erfahrungen gehen häufig mit Traumatisierungen der Kinder einher. Aber auch die Eltern sind durch die Frühgeburt sehr gefordert. Häufig muss vor allem zu Beginn erstmal um das reine Überleben des Säuglings gebangt werden, was eine große psychische Belastung darstellt und auch zu einer Traumatisierung bei den Eltern führen kann. Damit verbunden sind Angst und Sorgen um das Kind und die Eltern müssen zudem insgesamt die verfrühte Ankunft ihres Kindes erst noch verarbeiten bzw. sich auf die neue, gemeinsame Zeit „einstellen“, die oft sehr plötzlich, unerwartet und daher unvorbereitet auf sie zukam. Diese emotionalen Anforderungen wiederum, können großen Einfluss auf die weitere Entwicklung des Kindes haben (Brisch et al 2003; Brisch et al 1996; Rothaug 2018).

Neben diesen „direkten“ psychisch-emotionalen Faktoren, die von außen auf das Kind einwirken, läuft aber auch innerlich eine Vielzahl an Prozessen ab, die sich ebenfalls auf die weitere Gesamtentwicklung auswirken können. Dazu gehört unter anderem das hormonelle System, das sowohl direkten Einfluss durch Wirkung von Metaboliten in verschiedensten Regelkreisen nimmt, aber auch indirekt auf genetischer Ebene modulieren kann. Dieses Einwirken erfolgt sowohl auf physisch-stoffliche, als auch auf psychisch-emotionale Prozesse, welche besonders in der Lebensphase der Pubertät von großer Bedeutung sind (aerzteblatt.de 2016).

Der anschließende Übergang ins Erwachsenenalter ist grundsätzlich für Jugendliche mit großen Herausforderungen verbunden: Im Bereich der sozial-emotionalen Entwicklung müssen sie sich von der dyadischen Elternbeziehung loslösen und sich auf neue Gruppenbeziehungen unter Peers einlassen. Diese Gruppenbeziehungen werden dann durch eine erneute dyadische Beziehung mit einem Lebenspartner ergänzt. Dies erfordert ein gesundes Selbstbewusstsein, um sich einerseits unter Gleichaltrigen entsprechend einbringen und behaupten zu können und andererseits auch, um eine gleichwertige Beziehung zu einem Partner aufbauen zu können. Die Eltern-Kind-Beziehung bleibt als weiterer sicherer Hafen im Hintergrund bestehen (Brisch, 2014; Howe, 2015). Diese Aufgabe ist für ehemals Frühgeborene nochmal eine zusätzliche Herausforderung, da sie häufig entwicklungsbedingt in besonderem Ausmaß auf die elterliche Fürsorge angewiesen waren und eine Loslösung entsprechend oft noch schwieriger ist. Zudem fällt es ehemals Frühgeborenen häufig schwer, sich in Gleichaltrigen-Gruppen zu behaupten, und sie werden daher nicht selten Opfer von Mobbing (Rothaug, 2018; aerzteblatt.de 2016).

Derartige Entwicklungserfahrungen sind häufig mit großem psychischem Stress verbunden und können sich daher auch auf den Hormonhaushalt auswirken, da in der

physiologischen Stresskaskade des menschlichen Organismus ein enges Zusammenspiel von Emotionen, Hormonen und Organen stattfindet.

Testosteron ist ein Hormon, welchem in dieser Hinsicht eine große Bedeutung zukommt, das allerdings besonders im Zusammenhang mit Frühgeburt noch sehr wenig erforscht wurde. Daher soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zu dieser Lücke in der sog. „Frühchen-Forschung“ leisten.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Frühgeburt

Weltweit gibt es jährlich etwa 15 Millionen Frühgeburten, Tendenz steigend. Das bedeutet, dass etwa jedes 10. Baby zu früh zur Welt kommt. 60% dieser Frühgeburten erfolgen in Afrika bzw. Südasien. Indien verzeichnet mit 3.519.100 die höchste Zahl an jährlichen Frühgeburten, in Deutschland sind es circa 67.000 und damit 8,6% der Geburten pro Jahr (Kramarz, 2020; WHO 2020; Broschüre Bundesverband; AMBOSS, 2020; Mayo Clinic, 2020; Gesundheit.GV.AT, 2020).

2.1.1 Definition von Frühgeburt

Als Frühgeburt wird die Geburt vor der 37. vollendeten Schwangerschaftswoche bezeichnet. Dabei kann nach Gestationsalter (entspricht der Schwangerschaftsdauer bis zum Geburtstermin) bzw. Geburtsgewicht weiter unterteilt werden in

- Extreme Frühgeburt (<28 Wochen bzw. <1.000g)
- Sehr frühe Frühgeburt (28-32 Wochen bzw. <1.500g)
- Moderate bis späte Frühgeburt (32-37 Wochen bzw. <2.500g).

Aktuell liegt die offizielle Überlebensgrenze bei der 24. Schwangerschaftswoche, es gibt jedoch auch Babys, die die Geburt bereits in der vollendeten 22.Schwangerschaftswoche überlebt haben.

In der Literatur wird häufig vom sogenannten „korrigierten Alter“ der Kinder gesprochen, was bedeutet, dass für Entwicklungsbeurteilungen der errechnete anstelle des tatsächlichen Geburtstermins als Bezugspunkt herangezogen wird. Dies soll eine zu hohe Zahl an fälschlicherweise als retardiert entwickelt eingestufte Kinder vermeiden (WHO, 2020; Pschyrembel 2014; Broschüre Bundesverband; AMBOSS, 2020; Mayo Clinic, 2020; Gesundheit.GV.AT, 2020).

Insgesamt ist das Überleben, sowohl mit als auch ohne neurologische Beeinträchtigungen in den letzten Jahren deutlich gestiegen, wobei besonders das neurologische Outcome mit dem Gestationsalter und dem Vorhandensein von Veränderungen der weißen Substanz des Gehirns bei der Geburt in Zusammenhang steht. Letztere können besonders gut durch craniellen Ultraschall bzw. Gehirn-Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt werden (Hintz et al, 2015).

Younge et al konnten im Zeitraum ihrer Studie in den Jahren 2000-2011, in der sie Frühchen, die zwischen der 18.-22. Woche korrigierten Alters zur Welt kamen und hinsichtlich des Outcomes (Überleben ohne neurologische Defizite, Überleben mit neurologischen Defiziten bzw. Tod) untersuchten, einen deutlichen Anstieg des Überlebens ohne neurologische Defizite feststellen (Younge et al, 2017).

2.1.2 Ätiologie von Frühgeburt

In den meisten Fällen kommt es spontan zur Frühgeburt, es können aber auch medizinische und nicht medizinische Gründe zur Notwendigkeit einer frühzeitigen Geburtseinleitung bzw. Sectio Caesarea führen. Mögliche Ursachen dafür siehe 2.1.3.

2.1.3 Risikofaktoren für Frühgeburt

Aufgrund der durch die Frühgeburt entstehenden Komplikationen verstirbt weltweit etwa eine Million Babys, in deutlich größerer Anzahl in weniger entwickelten Ländern. Frühgeburten stellen damit die Haupttodesursache innerhalb der ersten fünf Lebensjahre dar. Dabei gilt: je unreifer das Kind bzw. je geringer das Geburtsgewicht ist, desto größer ist das Risiko für Komplikationen und daraus resultierende Entwicklungsstörungen.

Bei den Risikofaktoren kann zwischen mütterlichen und kindlichen unterschieden werden:

Mütterlich:

- Erkrankungen (Infektionen, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Präeklampsie, HELLP-Syndrom)
- Stress bzw. psychische Belastungen (auch Schwangerschaft-assoziierte Ängste; Kramer et al, 2009)
- Nikotin-, Alkohol- oder Substanzmissbrauch
- Vorangegangene Fehl- oder Frühgeburt
- Alter der Mutter (<20 und >40 Jahre)
- Verletzung, Unfall, Trauma

Kindlich:

- Mehrlingsschwangerschaften
- Störungen der Plazenta
- Fehlbildungen bzw. Gendefekte
- Polyhydramnion (zu große Menge an Fruchtwasser, > 2 Liter)

(WHO, 2020; Broschüre Bundesverband; AMBOSS, 2020; Mayo Clinic, 2020; Gesundheit.GV.AT, 2020)

2.1.4 Auswirkungen/Zusammenhang von Frühgeburt auf die psychische Entwicklung bis ins Erwachsenenalter

Wenngleich das Überleben von Frühgeburt besonders in den hochentwickelten Nationen, wie Deutschland, in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist, ist die vorzeitige Geburt in vielen Fällen mit (erheblichen) Entwicklungsverzögerungen bzw. –beeinträchtigungen verbunden. Dies betrifft besonders die geistig-kognitive, aber auch die soziale bzw. psychische Entwicklung der Kinder *(WHO, 2020; Broschüre Bundesverband; Apfel, 2016; Spektrum.de, 2020; aerzteblatt.de, 2020; Batsvik et al, 2015)*.

Zudem treten auch häufig organische Fehlbildungen bzw. Schädigungen durch die zu frühe Geburt auf. Nosarti et al konnten in ihrer Untersuchung von ehemals Frühgeborenen < 33.Gestationswoche in der Adoleszenz feststellen, dass diese z. B. über ein geringeres Gesamt-Gehirnvolumen verfügen und eine Vergrößerung der

Seitenventrikel aufweisen. Dies untersuchten sie mittels Sonografie (Ultraschall) und Magnetresonanztomografie (Nosarti et al, 2002).

Hinsichtlich der Entwicklungschancen von Frühgeborenen spielt die familiäre Umgebung durch die Qualität der Beziehungen und Ermöglichung von Lernerfahrungen eine bedeutende Rolle und kann unter Umständen anfängliche Risiken bzw. Entwicklungsverzögerungen ausgleichen (*Broschüre Bundesverband Frühgeborener*).

Während die körperliche Entwicklung ehemals frühgeborener Kinder in vielen Fällen gesund verläuft, treten psychische Probleme bis ins Erwachsenenalter häufig auf. Jedes 3. Frühgeborene zeigt über längere Zeiträume emotionale, soziale und kognitive Schwierigkeiten. Dies äußert sich unter anderem in Introversion, Ängsten und Unsicherheit im Sozialkontakt und ist umso ausgeprägter, je früher das Kind geboren wurde (Apfel, 2016).

Zudem sind ehemalige Frühgeborene häufig weniger risikobereit, neigen zwar weniger zu Sucht wie Rauchen und Alkohol, gehen aber auch später sexuelle Beziehungen ein als gleichaltrige Reifgeborene. Es konnten auch physiologische Grundlagen für diese geringeren sozialen und kognitiven Fähigkeiten erforscht werden: Im Vergleich der MRT-Aufnahmen von Frühgeborenen mit termingerecht Geborenen zeigten Frühgeborene weniger gut organisierte Hirnregionen und stärker verschlungene Neurone (Abbott, 2015).

Auch werden ehemalige Frühgeborene häufiger Opfer von Mobbing und erkranken deutlich häufiger an Depressionen, Angststörungen und ADHS (aerzteblatt.de 2016). Hertz et al konnten in ihrer Untersuchung von ehemals Frühgeborenen (<32.Gestationswoche, geboren im Zeitraum zwischen 1974-1976 bzw. 1980-1982) im Erwachsenenalter (2006) ein signifikant häufigeres Auftreten von neurotischen Verhaltensweisen (Angst, Depression, Wut/Feindseligkeit, Selbstvertrauen, Impulsivität, Vulnerabilität) und geringere Extraversion feststellen, im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe. Dieses erhöhte Auftreten neurotischer Verhaltensweisen bei gleichzeitig geringerer Extraversion war streng assoziiert mit psychiatrischen Auffälligkeiten (Hertz et al, 2013).

Ein vermehrtes Auftreten von autistischem und neurotischem Verhalten, Introversion und zugleich reduzierter Risikobereitschaft konnten auch Eryigit-Madzwamuse et al in ihrer Untersuchung von ehemals Frühgeborenen (<32.Gestationswoche und/oder <1.500g Geburtsgewicht) im Erwachsenenalter (mit 26 Jahren) feststellen (Eryigit-Madzwamuse, et al 2015).

Batsvik et al untersuchten die gesundheitsbezogene Lebensqualität ehemals extrem frühgeborener Kinder, um deren 17. und 24.Geburtstag. Dabei fanden sie heraus, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von ehemals extrem Frühgeborenen bis zum

Erreichen des Erwachsenenalters hinsichtlich sozialer Fähigkeiten und mentaler Gesundheit abnimmt (Batsvik et al, 2015).

2.2 Grundsätzliche biochemische-physiologische Grundlagen von Testosteron im menschlichen Organismus

2.2.1 Hormone allgemein

Wie Untersuchungen, unter anderem das Review über die Interaktion von Cortisol und Testosteron bzw. Oxytocin bezüglich Aggression und den Einfluss eines unmittelbaren oder in der Kindheit zurückliegenden Traumas, von Fragkaki et al, zeigen, können die Produktion und Sekretion von Hormonen im menschlichen Organismus durch frühe soziale Erfahrungen beeinflusst werden: frühe negative soziale Erlebnisse können die Sensitivität zu Neuropeptiden und Steroidhormonen durch Rezeptorveränderungen und Veränderung der Produktion und Sekretion modulieren. Während der Pubertät erfolgt eine positive, im Erwachsenenalter jedoch eine negative Kopplung zwischen HPA- und HPG-Achse. (Negative HPA- und HPG-Achsen-Kopplung bedeutet, dass Cortisol erniedrigt, Testosteron jedoch erhöht ist und wird als Testosteron-Cortisol-Ratio angegeben: T/C-Ratio.) Bei aggressiven Jugendlichen kann eine frühere abnorme negative Kopplung festgestellt werden. Insgesamt haben Jugendliche während der Pubertät höhere Cortisol und Testosteron-Spiegel, welche zu der positiven HPA- und HPG-Achsen-Kopplung führen. Hinsichtlich möglicher Geschlechterunterschiede von Hormonwirkungen und -interaktionen ist die Datenlage derzeit noch sehr unsicher (Fragkaki et al, 2018).

Zudem gelten hormonelle Biomarker als besonders vorhersehbar für individuelle Unterschiede im Verhalten, während verschiedener Entwicklungsphasen und lassen auch Rückschlüsse auf Umwelteinflüsse zu bestimmten Zeiten zu. Dies stellten Grotzinger et al, in ihrer Untersuchung von Adoleszenten (zwischen 13,5-20,1 Jahren) fest, welche sie hinsichtlich des Zusammenhangs von Haar- und Speichel Testosteron bzw. Cortisol und externalisierendem Verhalten untersuchten (Grotzinger et al, 2018).

2.2.2 Endogene Synthese von Testosteron im menschlichen Organismus

DHEA (Dihydroepiandrosteron)

Dihydroepiandrosteron ist das im menschlichen Organismus am häufigsten vorkommende Steroid-Hormon, welches bei Männern ausschließlich in der Nebennierenrinde synthetisiert wird, bei Frauen zusätzlich zu etwa 30% in den Ovarien. Es stellt den wesentlichen Zwischenmetabolit in der Synthese der Geschlechtshormone, sowohl der Androgene (Testosteron) als auch der Östrogene dar. DHEA wird in der Leber zu Testosteron verstoffwechselt. Es ist in der Körper-Peripherie bereits selbst androgen wirksam, jedoch schwächer als „das“ Androgen Testosteron, und hat zudem Einfluss auf das Zentralnervensystem, wo es antagonistisch auf GABAerge (=inhibitorische) Neurone und unter anderem modulierend auf das Verhalten wirkt, indem es z. B. Aggressivität fördert. DHEA wird

zudem als Pharmakon eingesetzt, durch seine androgene und damit anabole Wirkung besonders im Bereich des Leistungsdopings, findet aber auch in Form von Nahrungsergänzungsmitteln z. B. in den USA umstrittenerweise als „Anti-Aging-Pille“ bzw. „Superhormon“ Einsatz und kann zudem bei bestimmten Malignomen als Tumormarker herangezogen werden.

Die im Organismus vorkommende Konzentration ist geschlechts- und altersabhängig-DHEA ist bei Männern höher als bei Frauen und mit zunehmenden Lebensalter niedriger (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 2014; Pape, H.-C., Kurtz A., Silbernagl S. 2014; Schmidt, R. F., Lang F., Heckmann M. 2010; Lüllmann-Rauch, R. 2012; Horn, F., 2012; Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R. 2012; <https://de.wikipedia.org/wiki/Dehydroepiandrosteron>, 2020; <https://www.amboss.com/de/wissen/Sexualhormone>, 2022).

Testosteron

Testosteron, der Hauptvertreter der Androgene (=männliche Geschlechtshormone), ist ein Steroid-Hormon und wird im menschlichen Körper bei beiden Geschlechtern aus dem Ausgangsmolekül Cholesterin synthetisiert, dessen Vorstufen als Lipidtröpfchen unter anderem in der Nebenniere gespeichert werden können. Über zahlreiche enzymatische Schritte wird dieses zu Steroid-Hormonen umgewandelt. Die Syntheseorte für Testosteron sind vor allem die Leydig-Zellen in den Geschlechtsorganen (Hoden, Prostata und Ovarien) sowie zu einem kleineren Anteil auch in den Nebennieren. Im Vergleich zu Peptidhormonen fehlen für Steroid-Hormone sogenannte Sekret-Granula, in denen die Hormone gespeichert werden können, weshalb sie nach ihrer Synthese über Diffusionsprozesse sofort ins Blut abgegeben werden. Aufgrund des hohen Lipidanteils sind sie nur schwer wasserlöslich und werden daher zum Großteil im Blut an Proteine gebunden, entweder an SHBG oder Albumin, transportiert. Physiologisch aktiv ist jedoch nur die freie, ungebundene Form. Diese freien Hormone binden im Zytosol (wo sie aufgrund ihrer Lipidhaltigkeit, direkt durch die Membran hindurchdiffundieren können) an die ihnen zugehörigen Rezeptoren und bilden den sogenannten Hormon-Rezeptor-Komplex, der anschließend in den Kern wandert und dort durch Bindung an die DNA die Expression bestimmter Gene aktiviert oder supprimiert. Insgesamt unterliegt die Steroid-Hormon-Produktion der Modulation durch die HPG-Achse

(<https://www.amboss.com/de/wissen/Sexualhormone>, 2022; Pape, H.-C., Kurtz A., Silbernagl S., 2014; Schmidt, R. F., Lang F., Heckmann M. 2010; Lüllmann-Rauch, R., 2012; Horn, F., 2012; Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R., 2012).

Testosteron ist zudem Endprodukt der HPG-Achse, welche eine Rolle hinsichtlich Reproduktion, Immunsystem und Sozialverhalten spielt.

Es kann bereits vorgeburtlich im Fruchtwasser gemessen werden. Es wird zwischen freiem, gebundenem (gebunden vor allem an Albumin und Sexualhormon bindendem Globulin (SHBG)) und totalem (umfasst sowohl gebundenes als auch freies) Testosteron unterschieden. Freies Testosteron ist robuster und damit der verlässlichere Parameter. Es kann im Speichel, Blut, Urin, Liquor oder Haar gemessen werden. Im Speichel ist die direkte Messung von ungebundenem Testosteron

besonders gut möglich. Insgesamt ist der Testosteronspiegel auch von Alter, Substanzmissbrauch und Körperfettgehalt abhängig (Fragkaki et al, 2018).

Zudem ist der Testosteronspiegel von der Tageszeit bzw. Umwelteinflüssen abhängig (Chambers und Phoenix, 1981; Sjöberg et al, 1979; Geniole et al, 2017).

Bos et al erläutern in ihrem Review, wie akute Effekte von Steroid-Hormonen und Neuropeptiden auf das menschliche Sozial-Emotionale-Verhalten wirken: Testosteron und sein Metabolit Dihydrotestosteron (DHT) binden an den Androgen-Rezeptor und führen damit langsam zu genetischen Effekten. Testosteron wirkt aber auch auf die Neuropeptide Oxytocin und Vasopressin (Synthese in Kerngebieten des Hypothalamus und anschließende Speicherung im Hypophysen-Hinterlappen), indem es deren Expression im limbischen System beeinflusst und damit auf die Regulation des sozial-emotionalen Verhaltens wirkt. Dabei spielen aber auch äußere Einflüsse durch die Umgebung eine Rolle, es handelt sich also um eine sehr komplexe physiologische Kaskade (Bos et al, 2012).

Martin und Tremblay haben Versuche mit Leydigzellen von Mäusen durchgeführt und dabei festgestellt, dass die endogene Synthese von Testosteron durch äußere Faktoren beeinflusst werden kann. Glucocorticoide (z. B. Cortison) führen beispielsweise zu einer Suppression, welche auch auf genetischer Ebene, durch Hemmung eines cAMP-abhängigen Promotors in den Leydigzellen, induziert wird (Martin und Tremblay, 2008).

Zudem können auch Komorbiditäten, besonders auf psychischer Ebene, wie Depressionen oder Alkoholabusus, den Testosteronspiegel beeinflussen. Karlovic et al haben in ihrer Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Testosteronlevel und kriegsbedingter Posttraumatischer Belastungsstörung bei männlichen erwachsenen Soldaten (Alter zwischen 25-60 Jahren) festgestellt, dass Probanden, die zusätzlich zur PTBS an einer der beiden oben genannten Erkrankungen litten, niedrigere Testosteronwerte hatten, als Probanden mit ausschließlich PTBS (Karlovic et al, 2012).

In Summe weisen die Studien darauf hin, dass Testosteron möglicherweise eher als „akutes“ Stresshormon fungiert und sich der Organismus durch chronischen Stress wie Depression oder Alkoholabusus adaptiert und die Testosteronwerte entsprechend niedriger sind.

Auch Persönlichkeitsmerkmale stehen in Zusammenhang mit dem Testosteronspiegel: Grotzinger et al zeigten in ihrer Studie über die Assoziation von Haar-/Speichel-Testosteron, Haar-Cortisol und externalisierendem Verhalten von 891 Adoleszenten (Alter zwischen 13,5-20,1 Jahren), davon 435 weiblichen, dass ein lieblos-unemotionaler Charakter mit chronischem antisozialem Verhalten und Aggression assoziiert war und in Zusammenhang mit hohen Testosteronwerten stand. Zudem wurde ein Geschlechterunterschied bei Speichel- und Haar-Testosterongehalt (bei Männern war Testosterongehalt höher), jedoch nicht bei Haar-Cortisolgehalt

festgestellt. Auch konnte gezeigt werden, dass bei hohen Cortisolspiegeln Testosteron keinen/kaum Einfluss auf das Aggressionspotential hat (Grotzinger et al, 2018).

2.2.3 Wirkmechanismus von Testosteron im menschlichen Organismus und der besondere Einfluss auf die psychische Entwicklung

Sowohl Fragkaki et al (Review über die Interaktion von Cortisol, Testosteron und Oxytocin bezüglich Aggression und den Einfluss eines unmittelbaren bzw. in der Kindheit zurückliegenden Traumas) als auch Deshmukh et al (Untersuchung von 75 Haarproben von gesunden männlichen (49) und weiblichen (26) Freiwilligen zwischen 18-55 Jahren) beschreiben Testosteron insgesamt als aktivierendes Hormon, welches Einfluss in sehr viele Vorgänge des menschlichen Organismus nimmt: Es hat sowohl anabole Effekte (z. B. Erhöhung von Muskelmasse und Kraft, Längenwachstum und Förderung der Erythropoese) als auch androgene Effekte (verantwortlich für männliche Merkmale). Testosteron reduziert Empathie und Vertrauen, hat Bezug zu Aggression, Wettkampf, Dominanz, räumlichem Denken und sog. typisch männlichen Eigenschaften bzw. Merkmalen (Fragkaki et al, 2018; Deshmukh et al, 2012).

Des Weiteren beschreiben Wagner et al in ihrer Untersuchung von 117 Erwachsenen (89 Männer, 28 Frauen im Alter zwischen 16-76 Jahren) nach schwerer traumatischer Gehirnverletzung einen negativen Einfluss von erhöhtem Serum-Testosteron auf den Outcome. Bei höherem Alter und schwerer Gehirnverletzung waren höhere Östrogen- und Testosteronlevel mit erhöhter Mortalität bei beiden Geschlechtern verbunden. Zudem wurde festgestellt, dass bei Frauen besonders das Serum-Testosteron, bei Männern hingegen der Östrogen-Spiegel erhöht war. Die Hormonspiegel wurden mit einer Kontrollgruppe aus 14 gesunden Erwachsenen (7 Männer, 7 Frauen), verglichen (Wagner et al, 2011).

Chan et al konnten zudem in einer Untersuchung, in der sie die Haar-Testosteron- und Cortisol-Level von 19 fettleibigen und 7 nicht-fettleibigen Männern verglichen, einen Zusammenhang des Testosteronlevels mit cardio-vaskulären Erkrankungen feststellen. Erniedrigte Testosteronwerte und erhöhte Cortisolwerte könnten demnach möglicherweise als Marker für ein erhöhtes Risiko für Myocardinfarkt dienen, wie die Forschergruppe abschließend postulierte (Chan et al, 2014).

King et al fanden im Rahmen einer Studie, über den Zusammenhang von Stress, Feindseligkeit und Plasma-Testosteronspiegel bei 72 gesunden Männern (Altersmedian 49 J.) und 60 gesunden Frauen (Altersmedian 48 J.), bei beiden Geschlechtern signifikant erhöhte Testosteronspiegel durch Stress, jedoch keine Korrelation zwischen Testosteron und Feindseligkeit (King et al, 2004).

Im Gegensatz dazu stellten Lennartsson et al in ihrer Studie über den Zusammenhang von Sexual-Hormon-Anstieg und akutem psycho-sozialem Stress bei 20 gesunden Männern und 19 gesunden Frauen (Alter zwischen 30-50J.), als Reaktion auf akuten psychischen Stress einen Anstieg aller untersuchten Sexualhormone, unter anderem Testosteron, fest (Lennartsson et al, 2012).

2.2.4 Zusammenhang/ Wechselwirkung/ Einfluss auf die Psyche

Spivak et al führten eine Untersuchung hinsichtlich des Plasma-Testosteronspiegels bei Nicht-therapierten Personen mit PTBS nach Kriegstrauma im Vergleich mit Gesunden durch. Dabei konnte kein Unterschied hinsichtlich des Testosteronspiegels zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, jedoch zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Plasma-Testosteronspiegel und Vermeidungssymptomatik bei Probanden mit PTBS: Es zeigte sich ein stärkeres Vermeidungsverhalten bei höheren Testosteronwerten. Zudem wurde in der Diskussion der bereits mehrfach beschriebene Verdacht einer Testosteron-Reduktion bei akutem Stress und einer Adaptation der HPG-Achse bei chronischem Stress bei Menschen mit PTBS erhärtet (Spivak et al, 2003).

Testosteron steht auch in Zusammenhang mit dem Risiko für Depression. Saxbe et al berichteten anhand ihrer Untersuchung von 149 Vätern nach Geburt ihres Kindes (Testungen nach 2/9/15 Monaten nach Geburt) über ein erhöhtes Risiko für mütterliche Depression und partnerschaftliche Aggression bei erhöhten Speichel-Testosteronwerten der Väter. Bei den Vätern selbst verhält sich die Interaktion hingegen kontrovers: niedriger Testosteronspiegel ist mit erhöhtem Risiko für väterliche postpartale Depression assoziiert (Saxbe et al, 2017).

Postpartale Depression untersuchten auch Jahangard et al, indem sie jeweils 12 Wochen vor und nach Entbindung den Haar-Testosteronspiegel von 48 Müttern mit postpartaler Depression erhoben und mit dem von 50 gesunden Müttern verglichen. Dabei konnten sie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und auch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Haartestosteron und depressiver Symptomatik feststellen (Jahangard et al, 2019).

Auch Walther et al entnahmen bei 578 Probanden (74% weiblich) mit depressiven Symptomen (dargestellt durch den Patient Health Questionnaire-9) jeweils 4 Haarproben innerhalb von 3 Jahren und fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und Haar-Testosteronspiegel (Walther, A. et al. 2020).

Zum gleichen Ergebnis kamen auch Dettenborn et al, die 73 Probanden (davon 35 mit depressiven Symptomen, 38 gesunde) hinsichtlich ihres visuell-räumlichen Gedächtnisses und des Haartestosterongehalt untersuchten. Die Forschungsgruppe konnte keine Unterschiede der Testosteronwerte feststellen (Dettenborn et al, 2013).

Walther et al untersuchten zudem einen möglichen Einfluss von Dehydroepiandrosteron (DHEA), Testosteron und Progesteron auf Depression und Angst bei 2105 indischen Frauen (Altersmedian 39,3 J.) aus ländlich-bäuerlichem Umfeld. Dabei zeigte sich, dass erhöhte depressive Symptomatik mit niedrigeren Werten an DHEA verbunden war, aber erhöhte depressive Symptomatik und vermehrte Angst mit erhöhten Werten von Testosteron assoziiert waren (Walther et al, 2019).

Auch Kische et al führten eine Studie hinsichtlich des Zusammenhangs von Testosteron und depressiven Symptomen durch: Sie entnahmen bei 6493 Probanden (davon 3840 Frauen) Serum Testosteron und erhoben mittels Fragebogen depressive Symptomatik und wiederholten dies in einem Follow-up nach 4 Jahren. Zu keinem Zeitpunkt konnten sie einen signifikanten Zusammenhang erkennen. Lediglich bei Männern zeigte sich eine signifikante Veränderung vom Ausgangswert zur Nachkontrolle nach vier Jahren: Ein höherer Testosteronwert bei der Nachuntersuchung war mit geringerer Belastung durch depressive Symptome verbunden (Kische et al, 2018).

Im Gegensatz dazu stellten Dettenborn et al in ihrer Untersuchung fest, dass Frauen, welche eine Borderline Persönlichkeitsstörung (n= 18) aufwiesen, signifikant höhere Haar-Testosteronwerte sowie verstärkt depressive Symptomatik zeigten als gesunde Frauen (n=17) (Dettenborn et al, 2016).

Der Zusammenhang zwischen Testosteron und Depression wurde in zwei Studien auch indirekt untersucht, indem eine Testosteronsubstitution als Behandlung eingesetzt wurde: Sowohl Miller et al als auch Goldstat et al verabreichten Testosteron transdermal an Frauen und konnten signifikante Verbesserungen der depressiven Symptomatik feststellen (Miller, et al 2009; Goldstat et al, 2003).

Fragkaki et al untersuchten im Rahmen ihres Reviews die Interaktion zwischen Cortisol, Testosteron und Oxytocin bezüglich Aggression im Jugendalter, ausgelöst durch ein unmittelbares oder in der Kindheit zurückliegendes Trauma. Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Arbeit wird im Folgenden nur auf Testosteron näher eingegangen. Es konnte festgestellt werden, dass Adoleszente mit antisozialem Verhalten höhere freie Testosteronspiegel aufweisen. Auch bei erwachsenen Verbrechern bzw. Häftlingen konnte eine Testosteronerhöhung beobachtet werden. Diese war bei Männern besonders ausgeprägt. Bei Gesunden führte eine Testosteron-Regie zu höherem aggressivem Response. Die Studie zeigte zudem eine positive Assoziation zwischen Testosteron und Psychopathie. Hinsichtlich eines möglichen Geschlechterunterschiedes sei die Datenlage noch sehr unsicher bzw. lägen nur wenige aussagekräftige Publikationen vor (Fragkaki et al, 2018).

Stephens et al konnten in ihrer Studie über die HPA-Achsen-Reaktion auf akuten psychosozialen Stress Effekte vom biologischen Geschlecht und den zirkulierenden Sexualhormonen feststellen. Die Forschungsgruppe untersuchte 282 gesunde Freiwillige (davon 135 Frauen) zwischen 18-30 Jahren und beobachtete eine stärkere Stress-Hormon-Reaktion bei Männern. Zudem zeigte das männliche Geschlecht auch einen steileren An- und Abstieg, einen früheren Peak von ACTH und Cortisol, sowie ein schnelleres An- und Abschalten der HPA-Achse (Stephens et al, 2015).

Mahmoud et al zeigten zudem in einem Review Artikel, dass Testosteron modulierend auf die Neurogenese und Neuroplastizität im menschlichen Gehirn, besonders im Hippocampus, wirkt (Mahmoud et al 2016).

Die Wirkung von Testosteron im Hippocampus untersuchten auch Carrier et al: Sie stellten bei männlichen gonadektomierten Ratten anxiolytische und antidepressive Wirkungen von Testosteron und Östradiol fest und fanden auch einen Einfluss dieser Hormone auf die Genexpression im Hippocampus (Carrier et al, 2015).

Ein mögliches Erklärungsmodell, wie diese Wirkungen von Testosteron im Gehirn physiologisch zustandekommen, zeigen Kranz et al: Sie untersuchten 33 Transsexuelle vor und nach Behandlungsbeginn der Geschlechtsumwandlung mittels Positronenemissionstomographie hinsichtlich des SERT-Bindungspotentials (Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter) und fanden einen Zusammenhang zwischen den Hormonplasmaspiegeln und Veränderungen des SERT-Bindungspotentials: Androgenbehandlung führte zu erhöhter SERT-Bindung in der Amygdala, während eine Antiandrogenbehandlung eine Abnahme der SERT-Bindung bewirkte. Daraus kann gefolgert werden, dass Androgene im menschlichen Gehirn in engem Zusammenwirken mit dem Serotoninsystem stehen. Diese Erkenntnis ist auch insofern von Bedeutung, als die Beeinflussung der SERT eine zentrale Rolle in der medikamentösen Therapie von Depressionen einnehmen (Kranz et al, 2015).

Mittels Amniozentese wurden bei 125 Föten (davon 54 weiblich) Fruchtwasserproben entnommen, welche hinterher unter anderem auf ihren Testosterongehalt untersucht wurden. Die termingerecht geborenen gesunden Säuglinge (davon 107 verwertbare Testosteronwerte) wurden nach 14-19 Monaten nach der Geburt nochmals konsultiert und hinsichtlich ihres Temperaments untersucht. In Zusammenschau der Ergebnisse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen pränatalem Testosteronspiegel und Angst-Reaktivität bei Jungen festgestellt werden, nicht jedoch bei Mädchen. Dabei waren höhere Testosteronwerte mit vermehrter Angst-Reaktivität verbunden. Es wurden aber keine pränatalen „Norm-Testosteron-Werte“ angegeben oder gar ein Vergleich damit angestellt (Bergman et al, 2009).

2.2.5 Relevante Hormon-Interaktionen im menschlichen Organismus in Bezug auf die psychische Entwicklung im Allgemeinen

Interaktion zwischen Testosteron und Cortisol

Ein aktuelles Trauma führt zu einem erhöhten Cortisolspiegel und ist auch mit einem erhöhten Testosteronspiegel assoziiert. Wenn die Traumatisierung jedoch bereits in der Kindheit erfolgte, haben Jugendliche reduzierte Cortisolwerte, was zu einer verminderten Sensitivität gegenüber Stress führen kann. Bei aggressiven Menschen ist das Testosteron nach einem Kindheitstrauma aber hoch, woraus geschlossen wird, dass die hormonelle Aktivität bei Aggression in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Traumatisierung variiert. Kindheitstraumata verstärken demnach die negative Kopplung zwischen HPA- und HPG-Achse. Eine negative Kopplung zwischen HPA- und HPG-Achse ist besonders beim männlichen Geschlecht mit Gewalt assoziiert. Frühe schlechte Lebenserfahrungen führen möglicherweise zu einer vorzeitigen HPG-Achsenreifung, um den Stress zu kompensieren, wodurch Cortisol sinkt. Insgesamt

sind die Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs von T/C-Ratio und asozialem Verhalten nicht einheitlich, zum Teil sogar widersprüchlich (Fragkaki et al, 2018).

Auch Josephs et al untersuchten den Zusammenhang von HPA und HPG-Achse, bei 120 Soldaten (davon 104 männlich), im Alter über 18 Jahren, hinsichtlich des Einflusses von Kriegsstressoren. Sie nahmen zur endokrinologischen Analyse je Proband 2 Speichelproben ab (vor und 30 Minuten nach CO₂-Exposition durch Einatmung von CO₂-angereicherter Luft über eine Maske) und stellten bei Cortisol-Hypo-Reaktivität nur dann eine Potenzierung des pathologischen Einflusses fest, wenn es durch CO₂-Exposition nicht zu einem Testosteron-Anstieg kam (Josephs et al, 2017).

Stedte-Schmiedgen et al berichteten in ihrem Review über den Zusammenhang zwischen Haar-Cortisolspiegel und Traumatisierung. In Zusammenschau aller einbezogenen Publikationen konnte ein initialer Anstieg des Cortisolwertes infolge eines traumatischen Erlebnisses festgestellt werden, welcher jedoch mit der Zeit unter die Baseline abfiel. Bei einem erneuten Trauma kam es wieder initial zu einem Anstieg, aber in geringerem Ausmaß als beim ersten Mal und im Verlauf fiel es wieder ab (Stedte-Schmiedgen et al, 2016).

In der Untersuchung des Zusammenhangs von Haar-Cortisolspiegel und frühkindlicher Misshandlung in der mittleren Kindheit bzw. in der Adoleszenz (Einschluss von insgesamt 537 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-16 Jahren, davon waren 245 misshandelte und 292 nicht-misshandelte als Kontrollgruppe; 272 der Probanden waren weiblich), stellten White et al einen Abfall des Haar-Cortisols ab dem 9.-10.Lebensjahr, sowie eine daraus folgende Prädisposition für externalisierende Symptome (regelbrechendes Verhalten, Aggression, Aufmerksamkeitsprobleme) fest. Sie konnten zudem eine Übereinstimmung zwischen misshandlungsbedingter Haar-Cortisol-Reduktion, welche vor allem in der mittleren Kindheit erfolgt, und Publikationen über Cortisolabfall nach Kindesmissbrauch erkennen. Zudem zeigten Kinder nach Misshandlungserlebnis nicht den typischen entwicklungsgemäßen Cortisol-Anstieg ab dem 9. Lebensjahr, was nach Schlussfolgerung der Autoren auf eine Blockade des physiologischen Entwicklungsprozesses bzw. eine HPA-Hypoaktivität während der Pubertät bei misshandelten Kindern/Jugendlichen hindeute (White et al, 2017).

Auch Abell et al konnten eine Verbindung zwischen Haar-Cortisolspiegel und psychischen Symptomen feststellen: Sie verzeichneten in ihrer Untersuchung von 3675 Britischen Beamten (davon 1162 weibliche) im Alter zwischen 59-83 Jahren eine Assoziation zwischen erhöhter Haar-Cortisol-Konzentration und depressiver Symptomatik (Abell et al, 2016).

Interaktion zwischen Testosteron und Oxytocin

Wie Fragkaki et al in ihrem Review über die Interaktion von Cortisol, Testosteron und Oxytocin hinsichtlich Aggression und Einfluss eines unmittelbaren oder in der Kindheit zurückliegenden Traumas beschreiben, weist Testosteron gegenteilige Effekte zu

Oxytocin auf: Testosteron stimuliert die Amygdala und fördert damit aggressives Verhalten bzw. reduziert Empathie und Vertrauen. Erhöhtes fetales wie auch zirkulierendes Testosteron und erhöhtes zirkulierendes Testosteron führen zu geringerer Hemmung und Vermeidung von Gefahr bzw. zu gesteigertem aggressivem Verhalten. Diese Prädisposition ist mit umgebungsbedingten Stimuli und mit Menschen mit frühen negativen sozialen Erfahrungen assoziiert. So konnte zum Beispiel bei Frauen mit erhöhtem Testosteronspiegel eine geringere Aufmerksamkeit auf kindliche Gesichter festgestellt werden. Dieser Effekt konnte durch Oxytocin-Gabe gemildert werden. Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen Testosteron und Oxytocin, besonders bei Jugendlichen, noch unzureichend untersucht worden (Fragkaki et al, 2018).

Auch Anders et al beschäftigten sich im Rahmen eines Reviews mit der Steroid-Peptid-Theorie von sozialen Bindungen, insbesondere mit dem Einfluss von Testosteron und Peptiden, wie Oxytocin und Vasopressin, auf das Sozialverhalten. Dabei stellten sie fest, dass Oxytocin soziale Bindung und Vertrauen unterstützt, und Depression, Autismus und soziale Dysregulation reduziert. Testosteron hingegen wirkt inhibierend auf soziale Bindung. Dabei ist vor allem die Testosteron-Konzentration entscheidend: Hohe Testosteronlevels entstehen z. B. in Wettkampf- und Konkurrenzsituationen und behindern soziale Bindungen, niedrige Levels bestehen z. B. beim Füttern und körperlicher Nähe mit dem Nachwuchs und fördern soziale Bindung bzw. emotionales Verhalten. Schlussfolgernd kann festgehalten werden, dass sich Oxytocin und Testosteron hinsichtlich des Sozialverhaltens invers verhalten (Anders et al, 2011).

Schury, et al untersuchten den Zusammenhang von Haar-Cortisol und Haar-DHEA in der Mutter-Kind-Dyade bei Müttern, die in ihrer Kindheit misshandelt wurden. Es wurden Haarproben von 94 Müttern (mittleres Alter 32,45J.) und 30 Neugeborenen auf ihren Cortisol- und DHEA-Gehalt untersucht. Dabei konnten sie eine signifikante Erhöhung von DHEA bei den Müttern nach schwerer Kindheits-Misshandlung feststellen. Cortisol war hingegen nicht signifikant erhöht. Hinsichtlich der DHEA Levels bei den neugeborenen Kindern zeigte sich ein deutlicher Trend zu erhöhten Werten, welcher aber nicht signifikant war. In der Schlussdiskussion merkten die Autoren an, dass die Ergebnisse zwischen Müttern und Neugeborenen nicht verglichen werden können, da sich die HPA-Achse von Neugeborenen von jener von Erwachsenen unterscheidet. Daher seien retrospektive Schlussfolgerungen über in-utero-Einflüsse nicht zulässig (Schury et al, 2017).

2.2.6 Testosteron bei Frühgeborenen

Forest et al untersuchten die testikuläre Aktivität bei Neugeborenen bzw. im frühen Säuglingsalter. Dazu entnahmen sie bei 104 Neugeborenen (53 davon weiblich) arteriell-venöses Blut aus der Nabelschnur, sowie bei 46 männlichen Normalgeborenen zwischen dem 27.-348.Tag nach der Geburt und 34 weiblichen Reifgeborenen zwischen dem 19.-332. Tag nach der Geburt erfolgten Blutabnahmen. Dabei differenzierten sie zwischen totalem und ungebundenem Testosteron. Das totale Testosteron war bei Geburt höher als in der präpubertären Phase, in den

folgenden Monaten instabil und pendelte sich um das 7.-12. Lebensmonat auf die präpubertären Werte ein. Das *ungebundene* Testosteron hingegen verhielt sich in den ersten drei Monaten stabil und sank dann kontinuierlich auf das präpubertäre Level ab. Dies zeigte, dass die Hoden in der postpartalen Phase bereits aktiv sind. Der Anstieg von totalem Testosteron in den ersten 3 Monaten spielt eine wichtige Rolle hinsichtlich zukünftiger Testosteron-Profile im Leben des Mannes (Forest et al 1974).

Greaves et al konnten in ihrer Untersuchung hinsichtlich des Hormon-Modellings bei Frühgeborenen und der Einführung von Hypophysen- und Steroid-Hormon-Referenzwerten für Testosteronwerte Unterschiede zwischen Frühgeborenen und termingerecht geborenen Kindern feststellen. Dazu erstellten sie über 4 Jahre eine Blutbank, in der sie 248 extrem- und sehr früh geborene Frühgeborene (120 davon weiblich) erfassten. Die Probenentnahme für die Steroidanalyse im Serum erfolgte am 17.Tag nach der Geburt. Bei Frühgeborenen konnten sehr hohe Testosteronwerte gemessen werden, was möglicherweise durch eine fetale Fehlprogrammierung bedingt sein kann und bei Mädchen später zu verfrühter Menarche bzw. zu polyzystischem Ovarsyndrom führen kann. Wichtig anzuführen ist, dass fast alle Mütter pränatal die übliche Glucocorticoid-Therapie zur vorzeitigen Lungenreifung der Kinder erhielten (Greaves et al, 2015). Dies ist insofern eventuell von Bedeutung, als es eine Wechselwirkung zwischen Glucocorticoiden und Testosteron gibt (s. oben!) und daher eine Veränderung des Testosterongehaltes vorliegen könnte.

Postnatal erhöhtes Testosteron wird auch von Rice in seinem Review über postnatales Testosteron und dessen möglichen Einfluss auf die Assoziation zwischen Frühgeburt und neurologischen Verhaltensstörungen bei männlichen Frühgeborenen beobachtet; es wird als möglicher ungünstiger Mediator hinsichtlich der neurologischen Entwicklung beschrieben. Testosteron bewirkt im ZNS eine Reduktion der Volumina von grauer und weißer Substanz, Verminderung der Myelinisierung, beeinflusst striatale dopaminerge Zyklen, Lateralisierung des ZNS und damit Fehlsteuerung der Sprache. Das Eingreifen in striatale dopaminerge Regelkreise kann wiederum zu Hyperaktivität, Aggression und veränderter Emotions-Regulation führen. Die bei Frühgeborenen postnatal erhöhten Testosteronwerte erklärt er vor allem damit, dass die HPG-Achse länger aktiv sei und damit wiederum fetale Leydig-Zellen ebenso länger aktiv wären bzw. Testosteron produzieren. Dies überschneide sich mit einer sehr kritischen Phase der Gehirnentwicklung, wodurch diese negativ beeinflusst werden könne. Er konnte vor allem ein vermehrtes Auftreten von Autismus-Spektrum-Störungen und ADHS feststellen (Rice, 2015).

Tomlinson et al untersuchten Blutproben von Frühgeborenen hinsichtlich ihres Testosterongehaltes. Dazu entnahmen sie bei 36 Jungen und 36 Mädchen <10.Tag nach der Geburt, sowie bei 42 Jungen und 7 Mädchen >10.Tag nach der Geburt Blut und konnten Unterschiede der Testosteronwerte zwischen Jungen und Mädchen beobachten: Jungen hatten bei der Geburt hohe Werte, die sich dann auf präpubertäre Werte einpendelten. Mädchen hingegen hatten immer stabilere, niedrigere Werte (Tomlinson et al, 2018).

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich Testosteron bei Frühgeborenen noch sehr unsicher und zum Teil widersprüchlich. So gelangten Kerkhof et al in ihrer Untersuchung hinsichtlich des Einflusses von Frühgeburt und geringer Körpergröße bei der Geburt auf die Gonadenfunktion bei jungen Männern zu dem Schluss, dass eine Frühgeburt keinen Einfluss auf die Gonadenfunktion bei Jungen hatte, der sozial-ökonomische Status, hoher Körperfettanteil und Rauchen der Mutter jedoch schon. Sie untersuchten Blutproben von 207 gesunden Männern im Alter zwischen 18-24 Jahren, 85 davon waren ehemals Frühgeborene, die maximal 2 Wochen nach der Geburt beatmet wurden (Kerkhof et al, 2009).

2.3 Neurobiologische Grundlagen von Stress

Wie Gunnar und Quvedo in ihrem Review über die Beeinflussung der neurobiologischen Stressachse auf die menschliche Entwicklung beschreiben, gibt es grundsätzlich eine Vielzahl an Stressoren, die zu einer Aktivierung physiologischer Prozesse führen und damit die Sicherheit bzw. das Überleben des Organismus gewährleisten. Diese Form des „akuten“ Stresses ist physiologisch und gesund, während chronischer Stress negative Auswirkungen mit sich bringt: Er inhibiert Neurogenese, unterbricht neuronale Plastizität und wirkt zusätzlich neurotoxisch (Gunnar und Quvedo, 2007).

Neonataler Schmerz und reduzierter mütterlicher Kontakt sind Stressoren, welche besonders bei Frühgeborenen, die eine Zeit auf der neonatologischen Intensivstation verbringen mussten, vielfach ausgelöst werden/wurden, wie Mooney-Leber und Brummelte in ihrem Review über den Zusammenhang zwischen neonatalem Schmerz und reduziertem mütterlichem Kontakt als Stressoren für die Gehirn- und Verhaltensentwicklung beschreiben. Demnach deuten die Daten darauf hin, dass Schmerz und mütterliche Separation zu einer Cortisolerhöhung führen können, wodurch wiederum ein Glutamat-Anstieg ausgelöst wird und es als Folge zu einem Zell-Sterben im Gehirn kommen kann. Känguruh-Pflege hingegen scheint in dieser Hinsicht protektiv wirken zu können, da sie zu einer Cortisol-Reduktion führen und damit analgetische Effekte auslösen kann (Mooney-Leber und Brummelte, 2016).

Als weitere Stressoren beschreiben Santos et al anhand ihres Reviews, über die Auswirkungen von Einflüssen der NICU-Umgebung auf das Outcome von Frühgeborenen, schädliche Chemikalien (z. B. Kunststoffe und Metalle in Medizinprodukten und Nahrung), Lärm und Geräusche, Sprache, Lichtverhältnisse und mangelnder Sozialkontakt bzw. unzureichende Zuwendung, welche sie in einer Klinik mit neonatologischer Intensivstation in den USA analysiert haben (Santos et al, 2015).

Diese Stressoren aktivieren die HPA-Achse, was zu vielen akuten und längerfristigen Verhaltensänderungen führt. Es gibt aber auch Möglichkeiten, wie derartige Stressoren auf neonatologischen Intensivstationen reduziert werden können. So

scheint sich z. B. die Känguruh-Pflege (gilt als nicht-medikamentöse Analgesie) positiv auf das Outcome auszuwirken: Die Daten deuteten auf eine Korrelation zwischen der Dauer der Känguruh-Pflege und der Zunahme von Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang und Brustumfang, sowie der Verbesserung von Körpertemperatur, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung hin. Die genauen biologischen Mechanismen dieses Phänomens sind noch nicht geklärt (Mooney-Leber und Brummelte, 2016).

Nach dem Review über den Einfluss der Neurobiologie von Stress auf die Entwicklung von Gunnar und Quevedo spielen Glucocorticoide, welche sowohl vom Körper selbst synthetisiert werden, aber auch von extern in Form von Pharmaka zugeführt werden können, eine entscheidende Rolle in der Modulation der Stressachse, sowohl direkt und unmittelbar, als auch indirekt über längerfristige Effekte auf genetischer Ebene. Neben dieser biochemischen Modulation des Stresssystems birgt auch das soziale Umfeld eines Menschen ein enormes Beeinflussungspotenzial. Beispielsweise haben Pflegende und Betreuer den stärksten Einfluss auf Stress und stellen den effektivsten Schutz gegen schädliche Stressoren dar. Mütterliches Verhalten kann zudem in die genetische Modulation einwirken, indem es die Expression des Glucocorticoid-Rezeptors beeinflusst.

Insgesamt verändert sich die Neurobiologie von Stress im Laufe der Entwicklung, da sie an die Reife des Nervensystems gebunden ist. Beispielsweise kommt es mit Einsetzen der Pubertät zu einem Anstieg des basalen Cortisol-Levels. Damit steigt das Risiko für verstärkte Stress-Reaktionen und Psychopathien bzw. emotionalen Dysbalancen (Gunnar und Quvedo, 2007).

Aufgrund der in Kapitel 2.2.4 beschriebenen Interaktion zwischen Cortisol und Testosteron kann davon ausgegangen werden, dass chronisch erhöhtes Testosteron auf die Stresskaskade Einfluss nimmt.

Dies wird durch die Untersuchung über die Assoziation zwischen Stress bzw. Feindseligkeit und dem Plasma-Testosteronspiegel von King et al unterstützt, die zeigte, dass bei beiden Geschlechtern erhöhte Testosteronwerte durch Stress nachgewiesen wurden. Dabei wurden 132 Blutproben von gesunden Probanden (davon 72 Frauen mit einem Altersmedian von 49 J. und 60 Männer mit einem Altersmedian von 48 J.) untersucht (King et al, 2004).

2.4 Desiderat (Forschungslücke)

Gemäß eingehender Literaturrecherchen gibt es derzeit noch keine Studien zu chronischem Testosteronspiegel (im Haar) und seinem Einfluss auf die soziale bzw. psychische Entwicklung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen. Aufgrund dieser Tatsache und der verhältnismäßig kleinen Stichprobe wird an die Datenanalyse der dieser Arbeit zugrunde liegenden Forschungsfrage im Sinne einer „Pilot-Untersuchung“ explorativ herangegangen.

3 Fragestellungen und Hypothesen

3.1 Fragestellungen zum Testosteronspiegel von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen am Übergang ins Erwachsenenalter (16-18 Jahre)

Wie oben bereits mehrfach erläutert wurde, sind sehr kleine Frühgeborene in der ersten Lebensphase einer Vielzahl an Stressoren ausgesetzt, die potenziell bis ins Erwachsenenalter bzw. möglicherweise lebenslang Einfluss auf die Entwicklung bzw. psychische Gesundheit/Belastung nehmen könnten. Testosteron ist ein Hormon des menschlichen Organismus, welches, wie in Punkt 2.2 beschrieben, mit (psychischem) Stress assoziiert ist und damit als „Parameter“ besonders für längerfristigen psychischen Stress herangezogen werden kann.

Daher soll nach theoretischer Auseinandersetzung mit der einschlägigen Fachliteratur der Frage nachgegangen werden, ob ehemals sehr kleine Frühgeborene einen veränderten Testosteronspiegel aufweisen.

Hypothese 1a:

Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht und dem Testosteronspiegel in der Adoleszenz.

Hypothese 1b:

Ehemals extrem früh Frühgeborene unterscheiden sich hinsichtlich ihres Testosteronspiels im Vergleich zu ehemals moderat Frühgeborenen.

Hypothese 1c:

Die Testosteronwerte der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen mit bindungsorientierter Intervention postnatal unterscheiden sich von den ehemals sehr kleinen Frühgeborenen aus der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention).

Hypothese 1d:

Ehemals sehr kleine Frühgeborene unterscheiden sich zum Zeitpunkt T3 (entspricht Übergang ins Erwachsenenalter) hinsichtlich ihres Testosteronspiegels von den durch das Labor von Prof. Kirschbaum für das entsprechende Lebensalter übermittelten Referenzwerten.

3.2 Fragestellungen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Testosteronspiegel und Depression/psychischer Belastung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen

Aufgrund des in der aktuellen Fachliteratur beschriebenen Einflusses von Testosteron auf die menschliche Psyche/psychische Entwicklung stellt sich die Frage, ob sich ehemals sehr kleine Frühgeborene mit erhöhten/erniedrigten Testosteronwerten am Übergang ins Erwachsenenalter psychisch belastet fühlen.

Hypothese 2a:

Der Testosteronspiegel im Haar wird durch die frühgeburtlichen Kennwerte Geburtsgewicht und Gestationsalter, sowie durch die allgemeine psychische Belastung (erhoben durch den SCL-90 R) der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen vorausgesagt.

Nachdem aus der aktuell publizierten Forschung hervorgeht, dass sich der Testosteronspiegel von Männern und Frauen stark unterscheidet, wurde das Geschlecht als Kontrollvariable in die Berechnung miteinbezogen.

Damit ergibt sich folgendes lineares, hierarchisches Regressionsmodell:

Modell 1: Testosteron = $b_0 + b_1 X$ (SCL-90R GSI) + $b_2 X$ (Gestation in Wo) + $b_3 X$ (Geburtsgewicht in g)

Modell 2: Testosteron = $b_0 + b_1 X$ (SCL-90R GSI) + $b_2 X$ (Gestation in Wo) + $b_3 X$ (Geburtsgewicht in g) + $b_4 X$ (Geschlecht)

Hypothese 2b:

Die psychische Belastung (erhoben durch den SCL-90 R GSI) der ehemals zu früh geborenen Jugendlichen in der Interventionsgruppe (mit bindungsorientierter Intervention) und der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention) unterscheiden sich.

4 Methodenteil

4.1 Studiendesign, Stichprobe

Brisch und sein Team haben 1994 an der Universität Ulm NEO-L, eine prospektive Längsschnittstudie initiiert, die die langjährige psychosoziale Entwicklung bzw. Bindung und sozio-emotionale Persönlichkeitsentwicklung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen (Geburtsgewicht unter 1.500 g) untersucht. Diese wurden seit dem Jahr 2000 am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universitätsklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Brisch weitergeführt, wobei die (ehemals) Frühgeborenen von der neointensiven Zeit im Inkubator bis zum Übertritt ins Erwachsenenalter untersucht wurden.

NEO-L gliedert sich in T1-T3. T1 umfasst die ersten 5 Lebensmonate, T2 das 6.-14. Lebensmonat und T3 ein Follow-Up in der Spätadoleszenz (17-21 Jahre). Dabei wurden jeweils die ehemals sehr kleinen Frühgeborenen und deren Mütter untersucht. Folgende Instrumente wurden über die einzelnen Testzeitpunkte hinweg angewandt und zum Teil in die vorliegenden Analysen und Berechnungen integriert:

| Testzeitpunkt | T1 (1.-5. Lebensmonat) | T2 (6.-14. Lebensmonat) | T3 (Spätadoleszenz) |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frühgeborene | Neurobiologisches Risiko (NRBS) | Bindungsverhalten (FST) | Internalisiertes Arbeitsmodell (FFI) Intelligenz (WAIS-IV) Psychischer Distress (SCL-90R) endokrine Haaranalyse |
| Mütter | | Internalisiertes Arbeitsmodell (AAI) | Soziodemografischer Fragebogen (SES-Index) |

Tab. 1: NEO-L-Testinstrumente:

NBRS: Nursery Biological Risk Score

FST: Fremde Situation

AAI: Adult Attachment Interview

FFI: Friends and Family Interview

WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale (deutsche Fassung)

SCL-90R: Symptom-Checklist-Revised

SES-Index: epidemiologisches Konzept des Robert-Koch-Instituts gemäß Umsetzung in KiGGS Welle 2 (Walter, 2021)

Ursprünglich wurden N = 279 Familien in die NEO-L-Studie eingeschlossen. Dabei wurden 73 Familien aufgrund von Tod des Kindes, Sprachproblemen, Verlegung des Kindes in eine andere Klinik oder aufgrund einer Teilnahme in einer anderen Studie ausgeschlossen. Damit standen 206 Familien für die Randomisierung zur Verfügung.

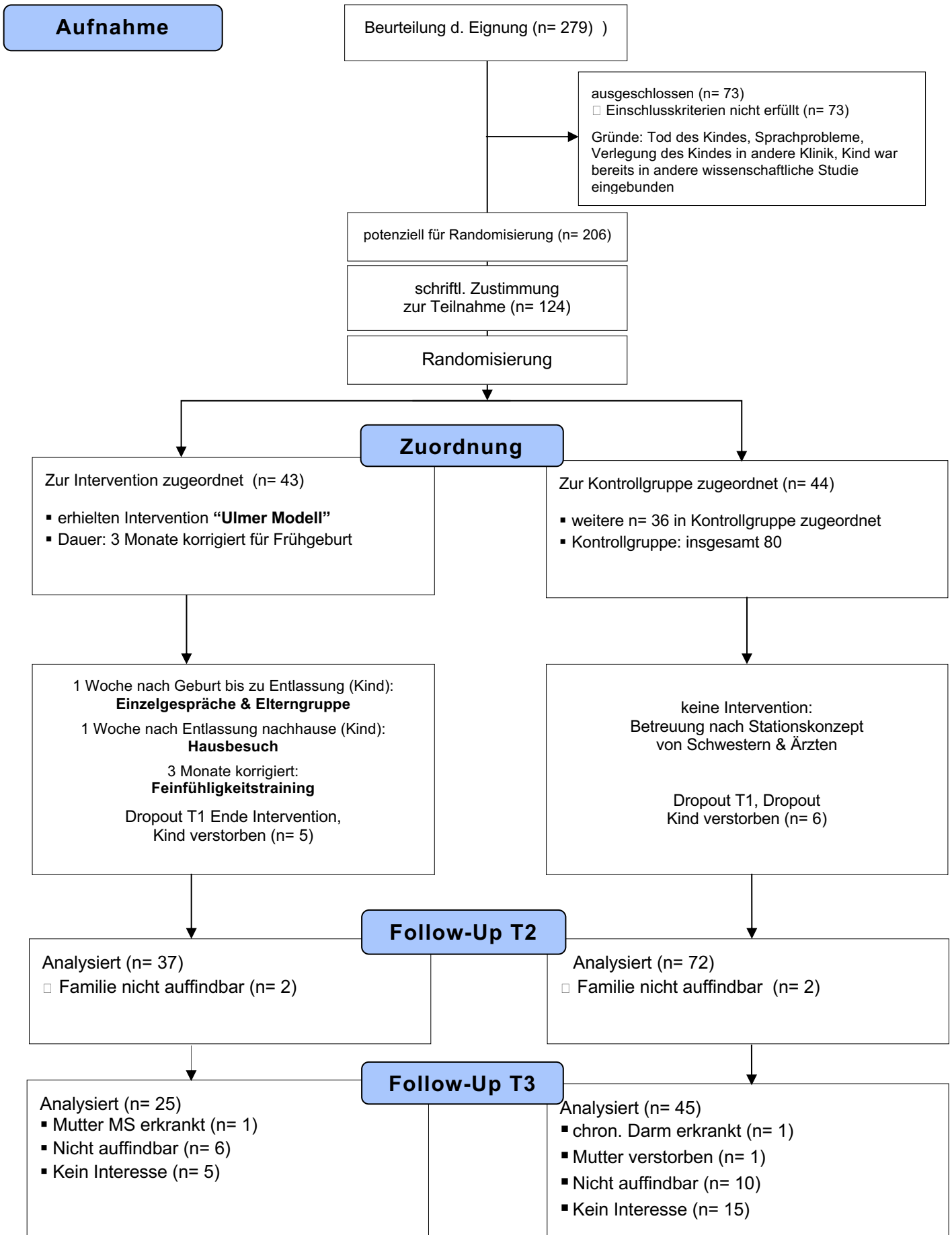
Dabei erfolgte eine Zuordnung zur Interventionsgruppe (43 Familien) oder Kontrollgruppe (44 Familien). Zusätzlich wurden 36 weitere Familien der Kontrollgruppe zugeordnet, sodass sich schlussendlich 80 Familien in der Kontrollgruppe befanden (Walter, 2021).

Die Interventionsgruppe erhielt eine Woche nach der Geburt bis zur Entlassung aus der Klinik Einzelgespräche und Elterngruppe. Eine Woche nach Entlassung in die häusliche Umgebung erfolgte ein Hausbesuch durch Krankenpflegende und Psychologin, nach 3 Monaten (korrigiert) fand ein Feinfühligkeitstraining statt. Bis zum Ende von T1 ergab sich ein Dropout von n=5 aufgrund von Tod des Kindes. Die Kontrollgruppe erhielt keine Interventionen, wurde nach Stationskonzept von Pflege und Ärzten betreut. In dieser Gruppe lag das Dropout bei n=6 ebenfalls aufgrund von Tod des Kindes (Walter, 2021).

Zum Testzeitpunkt T2 wurden aus der Interventionsgruppe 37 Familien analysiert, 2 Familien waren nicht auffindbar. In der Kontrollgruppe wurden 72 Familien analysiert, 2 waren nicht auffindbar (Walter, 2021).

Zum Zeitpunkt T3 wurden in der Interventionsgruppe 25 Familien analysiert und es gab ein Dropout von n=12 (Mutter erkrankt n=1, nicht auffindbar n=6, kein Interesse n=5). In der Kontrollgruppe wurden 45 Familien analysiert und es gab ein Dropout von 27 Familien. (chron. Darmerkrankung n=1, Mutter verstorben n=1, nicht auffindbar n=10, kein Interesse n=15) (Walter, 2021).

Nachfolgend wird das oben Beschriebene in einem Consort-Flow-Diagramm zur schnellen Übersicht dargestellt:



Rekrutierung und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum von November 1994 bis 1997 wurden alle Mütter in der Universitätsklinik Ulm, die ein Frühgeborenes unter 1.500 g zur Welt brachten, persönlich angesprochen, informiert und aufgeklärt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Mütter, die an einer psychiatrischen Erkrankung litten bzw. sich in einer psychiatrischen Behandlung befanden, sowie Mütter, mit nicht deutscher Erstsprache bzw. aus einem anderen Kulturkreis stammten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Nähere Details zur Rekrutierung bzw. zu den Ausschlusskriterien können den Ergebnissen der Erhebungen zu T1 und T2 entnommen werden.

Für T3 wurden alle Familien nochmals kontaktiert und zur Nachuntersuchung eingeladen. Dabei wurden die Ein-/Ausschlusskriterien von T1 und T2 beibehalten und nicht ergänzt bzw. verändert (Walter, 2021).

Studienteilnahme

Im Rahmen von T3 konnten 70 Mütter mit deren 84 ehemals sehr kleinen Frühgeborenen rekrutiert werden. 32,1% der Mütter hatten Zwillinge, 64,3% Einlinge und 3,6% Drillinge. Das Durchschnittsalter der Mütter lag bei 49,76 Jahren. 81,3% der Mütter waren zum Testzeitpunkt T3 verheiratet, 18,7% lebten vom Kindsvater getrennt oder geschieden. Eine Mutter gab Arbeitslosigkeit an, 11,3% waren Hausfrauen, 87,1% waren erwerbstätig. Der Ausbildungsgrad erstreckte sich von Sonderschulabschluss (n=1) über Realschulabschluss (n=57,3%) bis Abitur bzw. Hochschulreife (30,1%) und weitere 4,8% verfügten über einen Fachhochschul- bzw. universitären Abschluss.

Der Großteil der Familien lebte im ländlichen Bereich (57,6% in einem Dorf, 25,8% in einer Stadt unter 50.000 Einwohnern), 9,1% in einer Stadt über 50.000 Einwohnern und 7,6% in einer Großstadt.

Zum Testzeitpunkt T3 waren die ehemals erstgeborenen Frühgeborenen 17-21 Jahre alt und wurden in die vorliegenden Analysen und Berechnungen einbezogen. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 27,82 SSW, das Geburtsgewicht bei 940,61g. Die durchschnittliche Hospitalisierung betrug 92,32 Tage, davon 12,48 Tage intubiert und 63,64 Tage parenteral ernährt. Es lag eine weitgehend ausgewogene Geschlechtsverteilung vor (31 ehemals Frühgeborenen waren männlich, 39 weiblich). Die weit überwiegende Mehrheit (85,29%) der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen lebte zu Hause bei den Eltern, 15,71% hingegen befanden sich 2-7 Tage pro Woche in einer Wohngemeinschaft, im Studentenheim oder lebten in einer eigenen Wohnung. Hinsichtlich der geistigen und körperlichen Entwicklung der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen, gaben 82,9% der Mütter an, ein gesundes Kind zu haben, bei den verbleibenden 17,1% lag eine Behinderung im Ausmaß von 30-100% vor. Davon waren 11,4% geistig oder kombiniert geistig und körperlich, 5,7% ausschließlich körperlich beeinträchtigt. Die körperlichen Behinderungen betrafen fast ausschließlich die untere Extremität, nur ein ehemals Frühgeborenes musste sich aufgrund einer Behandlungskomplikation einer Hand-Amputation unterziehen.

Über alle an der Studie teilnehmenden ehemals Frühgeborenen lag der IQ gemittelt bei 87,44, in der Gruppe der Gesudentwickelten bei 91,88, bei jenen mit

diagnostizierter geistiger oder kombiniert geistiger und körperlicher Behinderung bei 59,25 und bei jenen mit ausschließlich körperlicher Behinderung bei 79,50.

Wie aus den Ausschlusskriterien ersichtlich verfügten alle Studienteilnehmenden über deutsche Sprachkenntnisse und gehörten dem deutschen Kulturkreis an (Walter, 2021).

4.2 Analyse/ Messinstrumente

Im Zuge der oben genannten Nachuntersuchung wurden unter anderem Haarstränen als Proben entnommen, um hormonelle Parameter, wie Testosteron zu untersuchen. Dazu wurde den Probanden im Bereich des Hinterkopfes eine 3cm lange Haarsträne abgeschnitten, welche in das Labor von Prof. Clemens Kirschbaum (Dresden LabService GmbH) eingeschickt und hinsichtlich ihres Hormongehalts an Testosteron analysiert wurde.

4.2.1 Das Haar als Untersuchungsmedium für Testosteron

Der Haar-Follikel ist ein Miniorgan, welches über ein eigenes Immunsystem und eine eigene HPA-Achse mit speziellem hormonellem Milieu verfügt und als höchst hormonsensitiv gilt. Innerhalb des Lebenszyklus eines Haars werden 3 Phasen unterschieden:

- Anagene Phase: Wachstumsphase
- Catagene Phase: Regressionsphase
- Telogene Phase: Ruhephase

Besonders der anagenen Phase fällt eine große Bedeutung hinsichtlich der Reaktion auf Stress und daraus folgender Beeinflussung des Immunsystems bzw. hormonellen Milieus zu (Ito, 2019).

Die Inkorporation von Hormonen ins Haar kann über zwei Wege erfolgen:

- Endogen: passive Diffusion durch systemische Zirkulation
- Endogen-exogen: Absorption in den Haarschaft über transdermale Exkretion, Schweiß und Talg (Deshmukh et al, 2010).

Ein wichtiger Faktor hinsichtlich der Hormonkonzentration im Haar ist die Fähigkeit eines Hormons, an Melanin (Haarfarbstoff) zu binden, da es durch diese Bindung zu weniger „Auswascheffekten“ durch kosmetische Haarbehandlungen (z. B. Färben, Dauerwelle) kommen kann. Krumbholz et al untersuchten diese Fähigkeit für Cortisol und konnten keine Bindefähigkeit an Melanin feststellen (Krumbholz et al, 2013).

Ob bereits untersucht wurde, inwieweit Testosteron diese Fähigkeit besitzt, konnte in der aktuell verfügbaren Literatur nicht gefunden werden.

Die Haar-Analyse hat im Vergleich zu Urin- und Blutproben einige Vorteile: Sie ist nicht invasiv, birgt kein Infektionsrisiko bei der Probeentnahme, ermöglicht Langzeitergebnisse von Monaten bis Jahren, ist sensitiv, spezifisch, reproduzierbar und unterliegt keinen zirkadianen Rhythmen, wodurch auch zu jeder Tageszeit eine

Probeentnahme möglich ist. Akuter unmittelbarer Stress hat zudem keinen Einfluss auf das Ergebnis. 20 mg Haar sind ausreichend, leicht zu gewinnen und können einfach gelagert werden. Es wären auch bereits 15-20 Haare ausreichend, um zuverlässige Daten erhalten zu können. Zudem sind sie im Vergleich zu Urinproben unabhängig von der Ernährung, welche gerade bei der Analyse von Hormonen einen wesentlichen Einfluss nehmen kann, da z. B. in der Tierzucht häufig Hormone eingesetzt werden und durch den Verzehr von Fleisch-/Milchprodukten vom menschlichen Organismus aufgenommen werden (Penz et al, 2018; Deshmukh et al, 2010; Paus et al, 2014; Chan et al, 2014).

Zudem unterliegen Haar-Proben - verglichen mit Speichel-Proben - weniger täglichen Hormon-Schwankungen (Grotzinger et al, 2019).

Ein weiterer Vorteil der Haar-Testosteron-Messung gegenüber Urin- bzw. Blutproben ist zudem, dass im Speichel und Haar aufgrund der Diffusionsprozesse durch die Kapillaren ins Zielgewebe, wo biologische Aktivität stattfindet, nur freies Testosteron gemessen wird (Hammond et al, 2012; Kapoor et al, 2018).

Die Entnahme einer, von der Kopfhaut beginnend, etwa 3 cm langen Haarsträhne im Bereich des Hinterkopfes, hat sich als sehr geeignetes Probenmaterial herausgestellt. Aufgrund einer möglichen Beeinflussung des Steroidgehalts durch UV-Strahlung wird zudem eine Dunkellagerung der Probe empfohlen (Grass et al, 2016; Abell et al 2016), die im Rahmen der NEO-Studie auch eingehalten wurde.

4.2.2 Haaranalyse mittels LC-MS/MS-Methode

Testosteron gilt als ein zuverlässiger Parameter, um Hormonfehlregulationen zu diagnostizieren bzw. die Geschlechtsentwicklung von Frühgeborenen festzustellen (Hamer et al, 2017) und findet häufigen Einsatz in der Doping-Kontrolle (Deshmukh et al, 2012).

Die Gewinnung des Steroidhormons Testosteron erfolgte in der vorliegenden Untersuchung durch Liquid Chromatographie Tandem Massenspektrometrie (LC-MS/MS), die von J.J. Thomson begründet wurde. Dabei handelt es sich um ein Analyse-/Detektionsverfahren, bei dem Reinsubstanzen, aber auch Substanzgemische in Form von Ionen (= geladene Teilchen) sehr exakt qualitativ und quantitativ identifiziert und quantifiziert werden können. Mit dieser Methode können bereits sehr geringe Mengen eines Stoffes sehr schnell (innerhalb weniger Millisekunden) nachgewiesen und zweidimensional dargestellt werden.

Zuerst werden die Analyte gegebenenfalls voneinander getrennt, durch Druck in Ionen umgewandelt, ins Vakuum überführt und durch Anlegen einer elektrischen Spannung in ein elektrisches Signal transformiert. Das erzeugte Signal ist proportional zur Konzentration des zu bestimmenden Analytes. Die Ergebnisse werden dann zum Teil mit Referenzen aus Datenbanken verglichen. Bei Kopplung zweier Massenspektrometer spricht man von „Tandem-Massenspektrometrie“ wodurch eine noch selektivere Bestimmung ermöglicht wird.

Dieses Messverfahren kommt zum Einsatz, wenn Substanzen im Spurenbereich

ermittelt werden sollen, z. B. zur Bestimmung von Toxinen, Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln, Drogen, Vitaminen oder Steroiden und besitzt eine hohe qualitative Aussagekraft. Die LC-MS/MS Methode zeichnet sich durch eine exzellente Sensitivität und Spezifität aus, ist relativ einfach und schnell durchzuführen (Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik Martinsried <https://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=massenspektrometrie-lc-ms-ms>; [HPLC-MS](https://www.univie.ac.at/teaching/vo/methoden/HPLC_MS); <https://www.lci-koeln.de/deutsch/veroeffentlichungen/lci-focus/lc-ms-ms-was-ist-das-eigentlich>; Gao et al, 2016).

Bezogen auf die vorliegende Untersuchung zeichnet sich die LC-MS/MS-Methode im Vergleich zu Immunoassays durch folgenden Vorteil aus: Hormon-Interpretationen bei Frühgeborenen sind schwierig, da sie im Vergleich zu termingerecht Geborenen verändert sind. Beispielsweise persistiert bei Frühgeborenen die Nebennieren-Tätigkeit, woraus vor allem eine geringere Aktivität des Enzyms 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase resultiert und daraus folgend veränderte Hormon-Muster entstehen können. Diese können Immunoassays verfälschen, sind bei Gas-Chromatographie hingegen stabil (Graeves et al, 2015).

Auch Hamer et al verglichen in ihrer Untersuchung der Testosteronspiegel bei Frühgeborenen die Methode der Zweit-Generations-Immunoassays mit der LC-MS/MS-Messmethode und kamen zu dem Schluss, dass die LC-MS/MS-Messmethode eindeutig zuverlässigere Ergebnisse liefert. Bei den Immunoassays stellten sie häufig falsch-hohe Testosteronwerte und Kreuzreaktionen mit anderen Steroidhormonen fest (Hamer et al, 2017; Scherer et al, 1998).

4.2.3 Symptom Checkliste SCL-90 R

Die psychisch-emotionale Belastung wurde anhand eines Fragebogens der SCL-90 R erhoben (Manual englische und deutsche Version liegen bei der Autorin auf.). In der SCL-90 R von L. R. Derogatis sind 90 Items (körperliche und psychische Symptome) in neun Skalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/ Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus) und 3 Globale Kennwerte zusammengefasst. Anhand dieser Fragen soll die subjektiv erlebte psychische Belastung in den vorangegangenen 7 Tagen erfasst werden. Dieser Fragebogen stellt die weltweit am häufigsten eingesetzte Selbstbeurteilung der psychischen Belastung dar. Für die Fragestellung in der vorliegenden Arbeit waren dabei vor allem die beiden Kennwerte SCL-90 GSI (Global Severity Index) und der SCL-90 PSDI (Positive Symptom Distress Index) von Bedeutung. Der SCL-90 GSI beschreibt die allgemeine psychische Belastung, der SCL-90 PSDI gibt die Schwere der psychischen Belastung an. Diese beiden Teilbereiche wurden in den Berechnungen für die vorliegende Arbeit in SPSS als unabhängige Variablen eingesetzt (Franke, 2002; <https://www.testzentrale.de/shop/symptom-checklist-90r-standard.html>, 2020; <https://www.spektrum.de/lexikon/psychologie/scl-90-r/13743>, 2020).

In der NEO-Studie ergab sich für den SCL-90R GSI der ehemals zu früh geborenen Jugendlichen ein Mittelwert von 50,67 (95% CI [47,75-53,26]). Dieser Mittelwert aus der NEO-L-Frühgeborenen Studie unterschied sich nicht signifikant ($t(62) = 0,359$; $p = 0,721$) von der normativen Stichprobe von Derogatis (entspricht dem SCL-90R Manual) (T-Score 50), welche von Walter et al bereits in einer früheren Analyse zum Vergleich herangezogen wurde. Es konnte aber festgestellt werden, dass der SCL-90R GSI bei 16 (22,9%) der NEO-L-Probanden im klinischen Bereich lag, weshalb sie als „klinischer Fall“ klassifiziert wurden (SCL-90R GSI oder zwei weitere Subskalen liegen ≥ 63). Cronbach alpha wurde erhoben und ergab für den SCL-90R GSI $\alpha = 0,96$ und lag für die Subskalen zwischen $\alpha = 0,76$ und $\alpha = 0,84$ (Walter et al, 2017; Walter, 2021).

4.2.4 Neurobiologischer Risiko Score (NBRS)

Brazy et al entwickelten in den 1990er Jahren den Neurobiologischen Risikoscore (Nursery Neurobiological Risk Score), welcher über Zusammenhänge zwischen Gehirnzellschädigungen, die durch neurobiologische Risikofaktoren bedingt sein können, und der weiteren Entwicklung des Kindes Auskunft gibt. Der NBRS wird in Form eines Fragebogens mit 7 Items zu 2 Zeitpunkten (nach 2 Lebenswochen und bei Entlassung von der neonatologischen Intensivstation) erhoben: Beatmung, pH-Wert, Krampfanfälle, intraventrikuläre Blutungen, periventrikuläre Leukomalazie, Infektionen und Hypoglykämien. Für jedes Item werden 0, 1, 2 oder 4 Punkte vergeben. Damit kann ein Summenwert zwischen 0 und 28 Punkten erreicht werden. Je höher dieser ausfällt, desto größer ist das Risiko für neurologische Schädigungen (Brazy et al, 1990).

In der vorliegenden Arbeit wurde der NBRS als unabhängige Variable in statistischen Berechnungen eingesetzt und hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit dem Testosterongehalt untersucht.

4.3 (Statistische) Auswertung

Alle Berechnungen der vorliegenden Arbeit wurden mittels des Statistik-Analyse-Programms IBM SPSS Version 28 durchgeführt.

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden mittels SPSS vor allem Korrelationen, Regressionen sowie Mittelwerts- bzw. Medianvergleiche gerechnet und analysiert.

Die 95% Konfidenzintervalle der Korrelationen basieren auf 1000 Bias corrected and accelerated (BCa) Bootstrap Stichproben. Die Überprüfung hinsichtlich Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Je nachdem, ob normalverteilte Daten vorlagen, wurden parametrische bzw. nicht-parametrische Berechnungsmethoden angewandt. Dementsprechend wurde bei den Korrelationsberechnungen entweder der Pearson- oder bei nicht-normalverteilten Daten der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient berechnet.

Die Interpretation der Effektstärke erfolgte wie von Koller empfohlen, nach folgender Einteilung: bis $r = 0,3$ leichter, $r = 0,3-0,5$ mittlerer und $r = > 0,5$ starker Zusammenhang (Koller, 2018 S.218ff).

Da zu starke Korrelationen zwischen einzelnen unabhängigen Variablen die Ergebnisse negativ beeinflussen können, wurden Multikollinearitätsanalysen durchgeführt. Liegt der Wert über 0,25 kann nach Koller davon ausgegangen werden, dass keine relevanten Korrelationen vorliegen (Koller, 2018 S.233).

Als Signifikanzniveau wurde wie in der medizinischen Forschung üblich ein Alpha von $\alpha = 0,05$ festgesetzt. Dementsprechend wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von $p = <0,05$ als signifikant gewertet und alle Analysen wurden zweiseitig gerechnet.

Der Levene-Test zur Untersuchung der Homogenität der Varianzen, wird bei der Durchführung von T-Tests von SPSS automatisch mitberechnet und war für die Berechnungen in der vorliegenden Arbeit in Ordnung.

Nachdem die von Prof. Kirschbaum übermittelten Testosteron-Daten nicht logarithmiert wurden, wurden zur besseren Vergleichbarkeit auch in dieser Arbeit, in Orientierung am statistischen Vorgehen einiger weiterer Forschungsgruppen, nicht-logarithmierte Testosteronwerte verwendet (Josephs et al, 2017; Saxbe et al, 2017; Spivak et al, 2003; Karlovic et al, 2012; King et al, 2005; Wagner et al, 2011; Tomlinson et al, 2004; Greaves et al, 2015; Kerkhof et al, 2009; Fuqua et al, 1995; Forest et al, 1974; Grotzinger et al, 2018; Hamer et al, 2018; Schury et al, 2017; Krumbholz et al, 2013; Deshmukh et al, 2010; Chan et al, 2014; Scherer et al, 1998; Deshmukh et al, 2012).

Um sicher zu gehen, dass die Ergebnisse durch die Verwendung von nicht logarithmierten Werten nicht verzerrt werden, wurde die Regressionsanalyse zusätzlich auch mit den logarithmierten Testosteronwerten berechnet. Diese ergab keinen Unterschied. Die Dokumentation der vollständigen Analyse liegt der Autorin vor.

Zur Berechnung des Wilcoxon-Tests wurden die Werte für die 50. Perzentile der von Prof. Kirschbaum übermittelten Testosteronwerte mit dem NEO-Median verglichen, da gemäß der Empfehlung des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der LMU-München der Median mit der 50. Perzentile gleichgesetzt werden kann (Email Korrespondenz liegt bei der Autorin auf.).

Drop-Out

In der Analyse der Daten wurden Extremwerte, beide stammen von männlichen Probanden, ersichtlich, welche als Ausreißer aus den Berechnungen ausgeschlossen werden mussten. (Testosteronwerte der Ausreißer: 2,99 pg/mg und 14,18 pg/mg) Nach Vorbild der Studie von Walther et al, die den Einfluss von DHEA, Progesteron und Testosteron auf depressive Symptomatik und Angst bei indischen Frauen untersuchten, wurden Werte +/- 3 Standardabweichungen in den Berechnungen exkludiert (Walther et al, 2019).

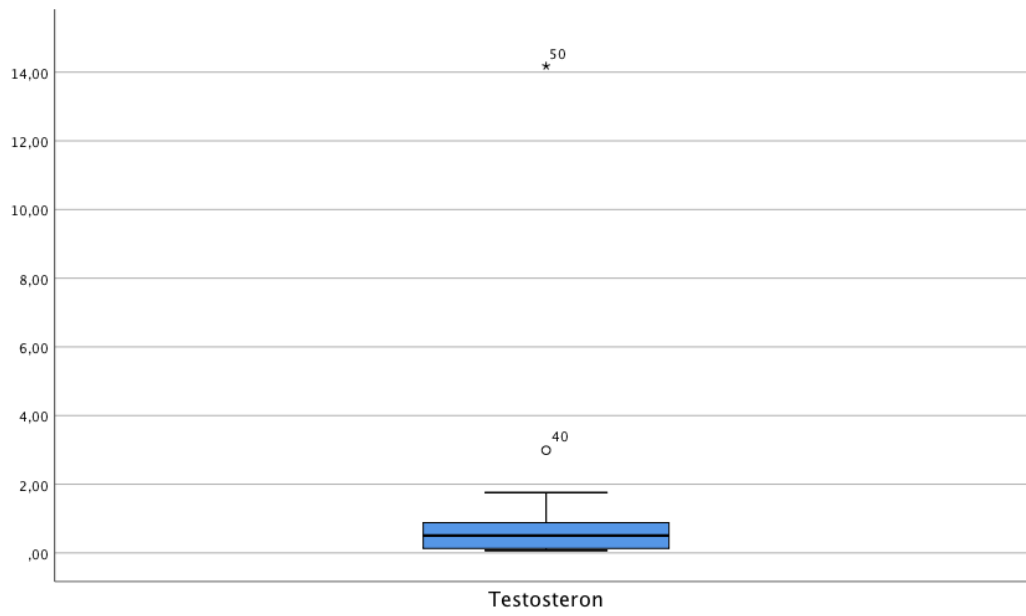


Abb.1: Box Plot zur Darstellung der Testosteronwerte mit Ausreißern

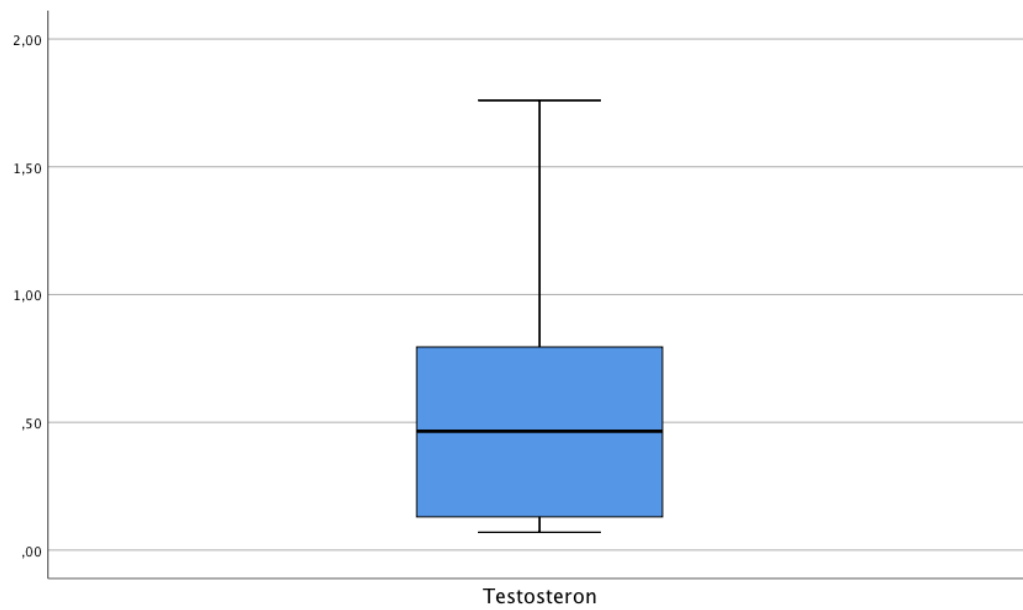


Abb.2: Box Plot bereinigt für Ausreißer

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Daten-Analyse

Insgesamt wurden in der vorliegenden Untersuchung wie oben bereits beschrieben 70 ehemals sehr kleine Frühgeborene eingeschlossen. Aufgrund fehlender Testosteronwerte konnten für die statistischen Berechnungen nur 50 Probanden (71,4%) herangezogen werden, bei 20 Untersuchten (28,6%) wurde vom Labor kein Testosteron übermittelt. (siehe Abb. 1 und 2) Der höchste gemessene Wert betrug 14,18 pg/mg, der niedrigste 0,7 pg/mg. Damit ergibt sich ein Mittelwert von 0,86 pg/mg. Aufgrund des einmalig so extrem hohen Messwertes (= Ausreißer), wurde dieser in den relevanten Berechnungen ausgeschlossen, um das Ergebnis nicht zu stark zu verzerren. Dementsprechend ergab sich ein neuer Maximalwert von 1,76 pg/mg, der Minimalwert blieb unverändert und der neue Mittelwert betrug 0,53 pg/mg.

Als Maß/Kriterium für den psychischen Stress wurde der SCL-90 R GSI, als Kontrollvariable der NBRIS gewählt.

| | Kontrollgruppe | Interventionsgruppe | | | Gesamt |
|---------------------------------|-----------------|---------------------|------|-------|-----------------|
| | Mittelwert (SD) | Mittelwert (SD) | t | p | Mittelwert (SD) |
| Frühgeburtliche Faktoren | | | | | |
| Geburtsgewicht in g | 941.11 (299.33) | 935.00 (301.36) | 0.08 | 0.935 | 938.93 (297.88) |
| Gestationsalter in Wo | 27.84 (2.74) | 27.68 (2.14) | 0.24 | 0.804 | 27.78 (2.53) |
| Kontrollvariablen | | | | | |
| NBRIS | 5.84 (16.35) | 3.56 (2.69) | 0.69 | 0.493 | 5.01 (13.15) |
| Psychische Belastung | | | | | |
| SCL-90R GSI | 51.30 (11.34) | 49.63 (9.27) | 0.61 | 0.543 | 50.67 (10.56) |

Tab. 2: Darstellung deskriptiver Kennwerte der NEO-L-Studie im Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe (Walter, 2021)

5.2 Schließende Statistik

Der Testosteronwert der ehemals sehr kleinen zu früh geborenen Jugendlichen erwies sich als unabhängig und es wurde ersichtlich, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich SCL-90 R GSI-Wert, Geburtsgewicht, Gestationsalter in Wochen sowie des NBRIS-Summenscores zwischen Probanden mit bzw. ohne ermittelbarem Testosteronwert gab, weshalb diese Unterscheidung in den weiterführenden Berechnungen keinen Einfluss nahm. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen $r = 0,22$ bis $-0,15$ und die p-Werte zwischen $0,13$ bis $0,75$.

Im Folgenden werden die Ergebnisse den einzelnen Hypothesen in direkter Zuordnung dargestellt:

Fragestellungen zum Testosteronspiegel von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen am Übergang ins Erwachsenenalter (16-18J.)

Hypothese 1a:

Es gibt einen Zusammenhang zwischen den frühgeburtlichen Kennwerten Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht und dem Testosteronspiegel.

Zwischen Gestationsalter und Testosteronkonzentration im Haar, $r = 0,234$, 95% BCa CI [-0,76 - 0,489], $p = 0,13$; bzw. zwischen Geburtsgewicht und Testosteronkonzentration im Haar $r = 0,344$, 95% BCa CI [-0,17 - 0,617], $p = 0,24$; konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Hypothese 1b:

Ehemals extrem früh Frühgeborene unterscheiden sich hinsichtlich ihres Testosteronspiels im Vergleich zu ehemals moderat Frühgeborenen.

Es zeigte sich in den Berechnungen kein signifikanter Unterschied des Testosteronspiegels zwischen extrem früh (< 28 Schwangerschaftswochen) Frühgeborenen und moderat früh (32 - 37 Schwangerschaftswochen) Frühgeborenen: zweiseitiges $p = 0,392$, 95% BCa CI [-0,13614 - 0,34114]. (Der Frühgeborenegrad wurde nach den Schwangerschaftswochen definiert.)

Zusätzlich wurde die Berechnung auch für die Definition nach Geburtsgewicht (extrem früh Frühgeborene: <1.000g; moderat früh Frühgeborene: <2.500g) durchgeführt, in der sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zeigte: zweiseitiges $p = 0,069$, 95% BCa CI [-0,1775 - 0,44992].

Hypothese 1c:

Die Testosteronwerte der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen mit bindungsorientierter Intervention unterscheiden sich von den ehemals sehr kleinen Frühgeborenen aus der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention).

Im T-Test für unabhängige Stichproben konnte hinsichtlich des Testosterongehaltes mit einem zweiseitigen $p = 0,799$ kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit bindungsorientierter Intervention und der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention) festgestellt werden.

Hypothese 1d:

Ehemals sehr kleine Frühgeborene unterscheiden sich zum Zeitpunkt T3 (entspricht dem Übergang ins Erwachsenenalter) hinsichtlich ihres Testosteronspiegels von den durch das Labor von Prof. Kirschbaum für das entsprechende Lebensalter übermittelten Referenzwerten.

Mittels Wilcoxon Test wurden der Referenzmedian und der NEO-Median verglichen (nach Geschlechtern getrennt):

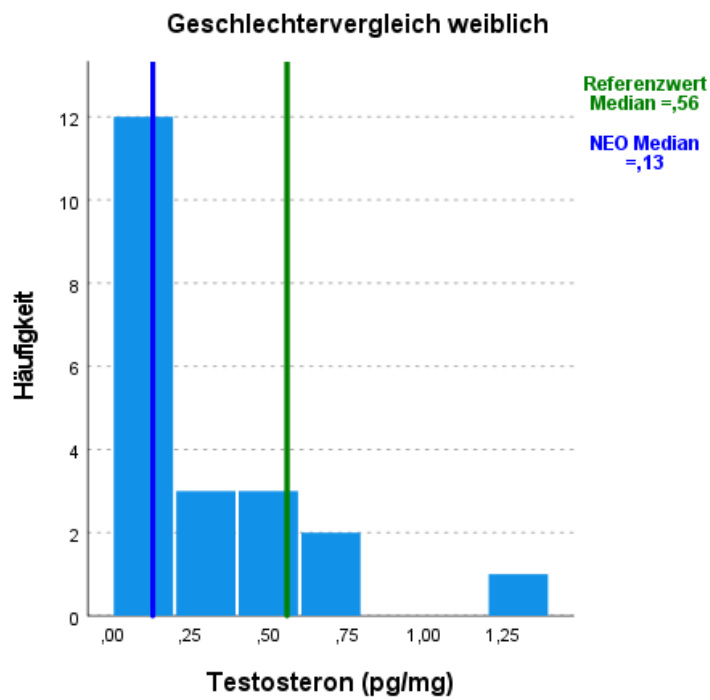


Abb. 3: Histogramm zur Ergebnisdarstellung des Wilcoxon Tests: Medianvergleich weiblich (Referenzmedian entspricht dem von Prof. Kirschbaum übermittelten Median)

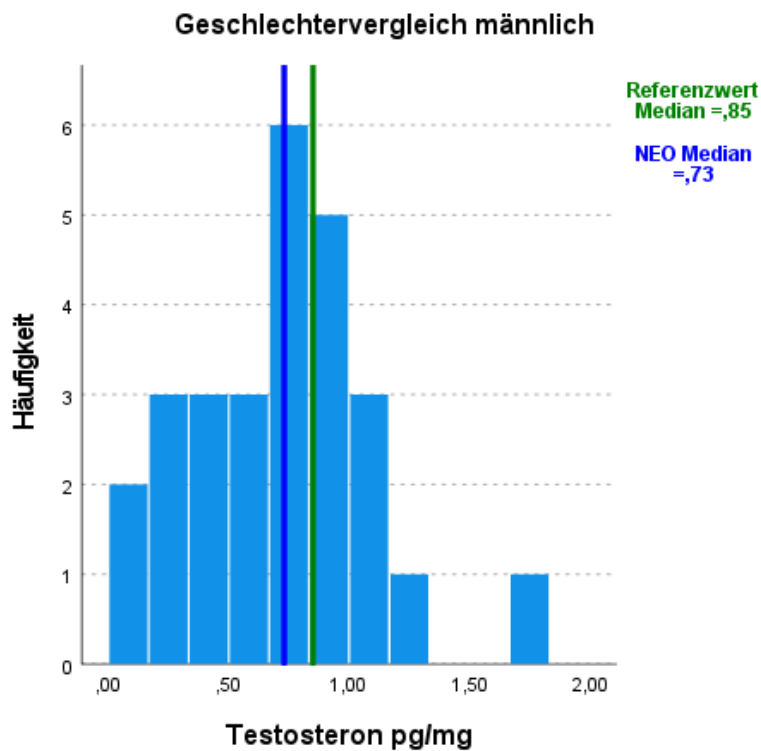


Abb. 4: Histogramm zur Ergebnisdarstellung des Wilcoxon Tests: Medianvergleich männlich (Referenzmedian entspricht dem von Prof. Kirschbaum übermittelten Median)

Im Vergleich der Mediane wurde bei den weiblichen Probanden mit einem $p = 0,003$ ein signifikanter Unterschied sichtbar, bei den männlichen mit einem $p = 0,056$ ein tendenziell signifikanter. Das bedeutet, dass sich die weiblichen Studienteilnehmer hinsichtlich ihres Testosterongehaltes signifikant, die männlichen tendenziell signifikant von jenen aus der Referenzpopulation unterscheiden: die NEO-Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer hatten niedrigere Testosteronwerte als die gleichaltrigen Probandinnen bzw. Probanden aus der Referenzgruppe.

Fragestellungen zum Zusammenhang zwischen Testosteron und psychischem Distress der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen:

Hypothese 2a:

Der Testosteronspiegel im Haar wird durch die frühgeburtlichen Kennwerte Geburtsgewicht und Gestationsalter, sowie durch die allgemeine psychische Belastung (erhoben durch den SCL-90 R GSI) der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen vorausgesagt.

Hinsichtlich des Testosteronwertes konnte bei den ehemals sehr kleinen Frühgeborenen kein signifikanter Zusammenhang mit psychischem Distress festgestellt werden, was sich in der Regressionsanalyse wie folgt zeigte:

| Variable | Modell I | | | | Modell II | | | |
|--------------------------------|----------|---------|-------|----------|-----------|---------|--------------|----------|
| | b | β | p^a | Toleranz | b | β | p^a | Toleranz |
| SCL-90R GSI | 0,006 | 0,155 | 0,302 | 0,995 | 0,007 | 0,196 | 0,125 | 0,989 |
| Gestation in Wo | -0,026 | -0,151 | 0,547 | 0,355 | -0,017 | -0,099 | 0,637 | 0,354 |
| Geburtsgewicht in g | 0,001 | 0,417 | 0,101 | 0,355 | 0,001 | 0,393 | 0,067 | 0,355 |
| Kontrollvariable Geschlecht | | | | | 0,444 | -0,524 | 0,000 | 0,989 |
| R ² für Modell I | 0,143 | | | | | | | |
| ΔR^2 für Modell II | 0,000 | | | | | | | |

Tab. 3: Regressionsanalyse der frühgeburtlichen Kennwerte (Geburtsgewicht, Gestationsalter), des SCL-90R-GSI, sowie des Geschlechts als Prädiktoren des Testosteron-Wertes

Anmerkung: Variable ist standardisiert = z-Werte; ^astatistisch signifikante Werte sind farblich hervorgehoben. Keine Toleranzwerte sind $<0,20$, d.h. es liegen keine Probleme bezüglich Multikollinearität vor; korr. $R^2 = 0,34$; $p = 0,000$

In der hierarchischen Regressionsanalyse konnten im 1. Modell, welches die frühgeburtlichen Kennwerte (Geburtsgewicht, Gestationsalter) sowie den SCL-90 R GSI einschloss, keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Nach

Einbeziehung des Geschlechts in Modell 2, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden: Männer hatten höhere Werte als Frauen.

Hypothese 2b:

Die psychische Belastung (erhoben durch den SCL-90 R GSI) der ehemals zu früh geborenen Jugendlichen in der Interventionsgruppe (mit bindungsorientierter Intervention) und der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention) unterscheiden sich.

Im T-Test für unabhängige Stichproben konnte hinsichtlich der allgemeinen psychischen Belastung (dargestellt durch den SCL-90 R GSI) mit einem zweiseitigen $p = 0,447$ kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit bindungsorientierter Intervention und der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention) festgestellt werden.

6 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der vorliegenden Pilotuntersuchung unter Einbeziehung der im Theorieteil dargestellten Studien diskutiert. Hierbei werden Stärken, Limitationen und offene Fragestellungen herausgearbeitet.

Fragestellungen zum Testosteronspiegel von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen am Übergang ins Erwachsenenalter (16-18J.)

Hypothese 1a:

Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter/Geburtsgewicht und dem Testosteronspiegel.

Die Berechnungen hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Testosteronspiegel und Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht zeigten kein signifikantes Ergebnis. Es kann diskutiert werden, dass sich ein durch extrem verfrühtes Zurweltkommen und/oder sehr geringes Geburtsgewicht möglicherweise erhöhter Stresslevel nicht anhand eines langfristig veränderten Testosteronspiegels abbildet. Dieser Befund schließt allerdings einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Stress infolge einer Frühgeburt und Reaktion des Testosteronmetabolismus nicht per se aus. Es wäre denkbar, dass unmittelbar nach der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten/-jahren ein veränderter Testosteronmetabolismus aufgetreten sein könnte, der sich möglicherweise über die postnatale Zeit und Kindheit hinweg bis in die späte Adoleszenz weitgehend wieder normalisierte. Dies kann aber im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erfasst werden, da zu den Testzeitpunkten T1 und T2 noch keine Testosteronwertbestimmung erfolgte. Dies wäre eine Fragestellung, die in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden sollte.

Hypothese 1b:

Ehemals extrem früh Frühgeborene unterscheiden sich hinsichtlich ihres Testosteronspiegels im Vergleich zu ehemals moderat Frühgeborenen.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass kein signifikanter Unterschied des Testosteronspiegels – bezogen auf den Grad der Frühgeburtlichkeit - bestand. Dieser Sachverhalt passt auch mit der Erkenntnis aus der Korrelationsanalyse in Hypothese 1a zusammen, die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den frühgeburtlichen Kennwerten Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter und dem Testosteronspiegel hervorbrachte.

Eine direkte Interpretation dieses Ergebnisses ist aufgrund fehlender Vergleichswerte für Frühgeborene bzw. nicht vorhandener Literatur, wie aus dem Theorieteil bzw. der Forschungslücke hervorgeht, zurzeit nicht möglich.

Wie bei der Diskussion zu Hypothese 1a bereits erläutert wurde, wären auch in dieser Fragestellung Referenz-Testosteronwerte aus der postnatalen Zeit bzw. Kindheit interessant, um einen langfristigen Testosteronwert-Verlauf abbilden zu können. Um

damit eine bestehende „Datenlücke“ zu schließen, bedürfe es in Zukunft weiterer prospektiver Längsschnittstudien mit einer größeren Stichprobe, die bereits peri- und postnatal den Testosterongehalt in unterschiedlichen und entwicklungsrelevanten Abständen erhebt.

Hypothese 1c:

Die Testosteronwerte der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen mit bindungsorientierter Intervention unterscheiden sich von den ehemals sehr kleinen Frühgeborenen aus der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention).

Auch zwischen ehemals sehr kleinen Frühgeborenen mit bzw. ohne bindungsorientierter Intervention lässt sich kein signifikanter Unterschied im Testosterongehalt erkennen. Dafür kommen mehrere Erklärungen in Betracht: Einerseits könnte der Testosteronmetabolismus in nicht nachweisbarem Ausmaß auf den Stress der Frühgeburt reagiert haben. Andererseits könnte der Stress durch die durchgeführte bindungsorientierte Intervention nicht maßgeblich verändert worden sein, weshalb sich die Testosteronwerte dieser beiden Gruppen nicht unterscheiden. Weiterhin könnte sich der Testosteronmetabolismus über den langen Zeitraum von dem Ereignis der Frühgeburt bis zum Übertritt ins Erwachsenenalter wieder normalisiert bzw. stabilisiert haben. Dies wäre insofern plausibel, als dazwischen die hormonell sehr bedeutende Phase der Pubertät liegt, die wie im Theorieteil dargestellt, von einer deutlichen Veränderung des Testosterongehaltes geprägt ist. Das heißt, auch für diese Fragestellung wären Testosteronwerte zu den Testzeitpunkten T1 und T2 sehr interessant/wichtig, um diese vergleichen bzw. deren Verlauf beobachten zu können.

Hypothese 1d:

Ehemals sehr kleine Frühgeborene unterscheiden sich zum Zeitpunkt T3 (entspricht Übergang ins Erwachsenenalter) hinsichtlich ihres Testosteronspiegels von den durch das Labor von Prof. Kirschbaum für das entsprechende Lebensalter übermittelten Referenzwerten.

Es wurden in dem Labor, in dem auch die Proben der vorliegenden Arbeit analysiert wurden, Referenzwerte angefragt. Aus einer 4.926 reifgeborene Probanden umfassenden Analyse wurde uns der Median für den Testosterongehalt im Haar zum Vergleich für unsere Pilotuntersuchung zur Verfügung gestellt. Dieser beträgt für die weiblichen Probanden 0,56 pg/mg, für die männlichen 0,85 pg/mg. Damit lagen die Mediane aus unserer NEO-L-Stichprobe mit 0,13 pg/mg für die weiblichen und 0,73 pg/mg für die männlichen Studienteilnehmer deutlich darunter. Eine detaillierte Analyse dieser Abweichung, ob beispielsweise die Frühgeburt in Zusammenhang mit dem niedrigeren Wert steht, ist aufgrund fehlender Vergleichswerte aus anderen wissenschaftlichen Arbeiten zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich, da es den Literaturrecherchen zufolge bisher keine Veröffentlichung von Haar-Testosteronwerten von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen am Übergang zum Erwachsenenalter gibt. Nachdem die Ergebnisanalyse der NEO-L-Studie auf einer

deutlich kleineren Stichprobe als der der Referenzwerte von Prof. Kirschbaum basieren, wäre in einer Studie mit einer ähnlich hohen Fallzahl ehemals sehr kleiner Frühgeborener interessant, ob der Median dann ebenfalls deutlich geringer wäre oder sich näher an die Referenzwerte angleiche.

Festzuhalten ist abschließend, dass der mediane Testosterongehalt im Haar von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen unserer Stichprobe, insbesondere der weiblichen, bei Eintritt ins Erwachsenenalter deutlich niedriger ist, als bei ehemals Reifgeborenen. Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen von King et al, Lennartsson et al, Karlovic et al, Spivak et al, Saxbe et al sowie Bergmann et al, die alle einen Zusammenhang zwischen niedrigem Testosteronspiegel und psychischer Belastung beobachteten, kann diskutiert werden, dass damit ein erhöhtes Risiko für psychische Belastungen, insbesondere die Entwicklung einer Depression, vorliegen könnte (King et al, 2004; Lennartsson et al, 2012; Karlovic et al, 2012; Spivak et al, 2003; Saxbe et al, 2017; Bergman et al, 2009) und gegebenenfalls eine beispielsweise transdermale Testosteronsubstitution hilfreich sein könnte, wie von manchen Autoren vorgeschlagen wird (Miller et al, 2009; Goldstat et al, 2003).

Wie aus den Hypothesen hervorgeht, wurden aus oben genannter Untersuchung von Prof. Kirschbaum auch Perzentilenwerte geschlechtergetrennt für die von uns untersuchte Altersgruppe übermittelt. Der statistische Vergleich der Mediane der Referenzwerte mit den Probanden der NEO-L-Stichprobe zeigte einen signifikanten Unterschied bei den weiblichen, einen tendenziell signifikanten bei den männlichen.

Das heißt, dass zum Testzeitpunkt T3 in der Spätadoleszenz bei den männlichen Probanden der NEO-L-Stichprobe tendenziell signifikante Differenzen bezüglich des Testosterongehalts bestanden, der Median deskriptiv betrachtet etwas erniedrigt lag, sich bei den weiblichen ein signifikanter Unterschied zur Referenzgruppe gezeigt hat. Aufgrund der fehlenden wissenschaftlichen Untersuchungen ist dieses Ergebnis derzeit schwer einzuordnen. Denkbar wäre, dass sich bei den Männern der Testosteronhaushalt bis zum Übergang ins Erwachsenenalter nahe an den Normwert einpendelt, da Testosteron „DAS“ männliche Geschlechtshormon ist und eine wesentliche Rolle in verschiedenen physiologischen Regelkreisen spielt, weshalb sich die endogene Synthese entsprechend anpasst.

Im weiblichen Organismus spielt Testosteron hingegen hormonell eine untergeordnetere Rolle und könnte damit möglicherweise längerfristige Stressfolgen widerspiegeln. Zudem wurde - wie oben bereits ausführlich beschrieben - auch in der spärlich vorhandenen Fachliteratur ein gewisser Widerspruch in den Ergebnissen einzelner Untersuchungen offensichtlich: So zeigen Karlovic et al einen niedrigeren Testosterongehalt durch mehrere psychische Belastungen auf, während Walther et al, Fragkaki et al, Dettenborn et al und Bergman et al den genau umgekehrten Effekt beobachteten (Karlovic et al, 2012; Walther et al, 2019; Fragkaki et al, 2018; Dettenborn et al, 2016; Bergman et al, 2009). Kische et al, Dettenborn et al, Jahangard et al und Walther et al konnten wiederum keinen Zusammenhang zwischen

Testosterongehalt und psychischen Belastungen beobachten (Kische et al, 2017; Dettenborn et al, 2013; Jahangard et al, 2019; Walther, et al, 2020).

Fragestellungen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Testosteronspiegel und Depression/psychischer Belastung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen

Hypothese 2a:

Der Testosteronspiegel im Haar wird durch die frühgeburtlichen Kennwerte Geburtsgewicht und Gestationsalter, sowie durch die allgemeine psychische Belastung (erhoben durch den SCL-90 R PSDI bzw. GSI) der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen vorausgesagt.

Zur Erfassung der psychischen Belastung der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen wurde der SCL-90 GSI herangezogen und mittels SPSS dessen Zusammenhang mit den Testosteronwerten analysiert. Dazu wurden Korrelationsanalysen zwischen Testosterongehalt und SCL-90 R GSI bzw. PSDI durchgeführt. In den Ergebnissen konnte kein Zusammenhang zwischen Testosteron und SCL-90 R GSI festgestellt werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Untersuchungen von Walther, et al, Kische et al, Dettenborn et al und Jahangard et al, die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Haar-Testosteronspiegel und psychischer Belastung feststellen konnten (Walther, et al, 2020; Kische et al, 2017; Dettenborn et al, 2013; Jahangard et al, 2019).

Es zeigte sich aber eine Korrelation zwischen Testosteron und SCL-90 R PSDI. Nachdem der SCL-90 R GSI die allgemeine psychische Belastung ausdrückt und der SCL-90 R PSDI die Schwere der Belastung, erscheint dieses Ergebnis etwas widersprüchlich und schwer interpretierbar, da erstmal eine psychische Belastung vorliegen muss, um deren Schweregrad untersuchen zu können. Möglicherweise spielt hier die relativ kleine Probandenzahl eine Rolle und führte beim SCL-90 R PSDI oder SCL-90 R GSI zu diesem etwas widersprüchlichen Ergebnis. Es wäre daher interessant, diesen Sachverhalt in einer zukünftigen Studie mit größerer Stichprobe nochmals nachzugehen. Da keine Untersuchung gefunden werden konnte, die diesen Sachverhalt untersucht hat, kann kein Bezug zu bereits bestehenden Befunden genommen werden. Somit kann die vorliegende Analyse die Ergebnisse der Untersuchungen von King et al, Lennartsson et al, Karlovic et al, Spivak et al, Saxbe et al, Dettenborn et al sowie Bergmann et al nicht replizieren, die alle einen Zusammenhang zwischen Testosteron und verschiedenen Ausprägungen von psychischer Belastungen beschrieben (King et al, 2004; Lennartsson et al, 2012; Karlovic et al, 2012; Spivak et al, 2003; Saxbe et al, 2017; Dettenborn et al, 2016; Bergman et al, 2009).

In Modell I der Regressionsanalyse wurde der Testosteronspiegel nicht durch die psychische Belastung der ehemals zu früh geborenen Jugendlichen bzw. durch die frühgeburtlichen Kennwerte (Geburtsgewicht, Gestationsalter) vorausgesagt.

Erst nach Hinzuziehung des Geschlechts als Kontrollvariable in Modell II der Regressionsanalyse zeigte sich, wie erwartet, ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Testosterongehaltes zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Männliche Untersuchte hatten höhere Testosteronwerte als weibliche. Dies deckt sich einerseits mit der Annahme aufgrund der physiologischen Situation, da Testosteron „das“ männliche Geschlechtshormon darstellt. Zudem hatten auch bisherige Studien, die den Zusammenhang von Testosteron und PTBS, Stress, Trauma, und ähnlichen psychischen Einflüssen untersuchten, diesen deutlichen Geschlechterunterschied gezeigt (King et al, 2004; Lennartsson et al, 2012; Karlovic et al, 2012; Bergman et al, 2009).

Dies lässt vermuten, dass sich die physiologischen Regelkreise von Testosteron bei den ehemals zu früh geborenen Jugendlichen zumindest über den langen Zeitraum zwischen Frühgeburt und Übergang ins Erwachsenenalter annähernd normalisiert/stabilisiert haben, falls sie zu Beginn bzw. in der frühen Kindheit verändert waren. Dies kann aufgrund der fehlenden Testosteronwerte zu den Testzeitpunkten T1 und T2 aber nicht vollständig analysiert bzw. belegt werden. Es wäre aber interessant, diesen Aspekt in zukünftigen Untersuchungen zu berücksichtigen.

Hypothese 2b:

Die psychische Belastung (erhoben durch den SCL-90 R GSI) der ehemals zu früh geborenen Jugendlichen in der Interventionsgruppe (mit bindungsorientierter Intervention) und der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention) unterscheiden sich.

Nachdem, wie oben bereits erläutert wurde, kein Unterschied zwischen ehemals zu früh Geborenen mit bzw. ohne bindungsorientierter Intervention festgestellt werden konnte, kann auch diese Frage nicht weiter beantwortet werden.

Auf dem Hintergrund der Diskussion der Hypothesen soll nun der Fokus noch auf allgemeine Überlegungen zu Limitationen und offenen Forschungsfragen gerichtet werden:

Aufgrund des engen Zusammenspiels zwischen DHEA und Testosteron mit Cortisol stellt sich die Frage, ob eine pränatale Therapie mit synthetischem Cortison den DHEA bzw. Testosteronhaushalt beeinflusst. Diese Frage drängt sich vor allem deshalb gerade in der hier untersuchten Pilotstudie auf, da bei drohender Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche zur Beschleunigung der Lungenreife synthetisches Cortison verabreicht wird. Ilg et al haben sich mit genau dieser Fragestellung befasst: Sie haben den Cortisol- und DHEA-Wert im Haar von reifgeborenen Säuglingen, deren Mütter in der Schwangerschaft aufgrund von Schwangerschaftskomplikationen synthetisches Cortison zu sich nahmen, mit jenen verglichen, deren Mütter zwar Schwangerschaftskomplikationen hatten, jedoch keine derartige Therapie erhielten. Zudem erfolgte noch ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe, welche Reifgeborene von Müttern ohne Schwangerschaftskomplikationen umfasste. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Ilg et al, 2020).

Nachdem DHEA die Vorstufe von Testosteron darstellt, liegt die Annahme nahe, dass auch der Testosteronhaushalt durch pränatale Cortisontherapie nicht beeinflusst werde. Um diesbezüglich eine verlässliche Einschätzung treffen zu können, müsste aber eine direkte Testosteronbestimmung im Rahmen einer zukünftigen prospektiven Längsschnittstudie erfolgen.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Untersuchung, wie in jener von Walther et al, die den Einfluss von DHEA, Progesteron und Testosteron auf depressive Symptomatik und Angst bei indischen Frauen untersucht hat, betrifft eine mögliche Beeinflussung durch zum Zeitpunkt der Erhebung bereits bestandener Medikation, welche bei den jugendlichen Probanden nicht erfragt worden ist. Dies könnte besonders bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen relevant sein, falls sie beispielsweise orale Kontrazeptiva einnehmen, die einen Einfluss auf den Hormonhaushalt nehmen könnten. Es wäre daher weiterführend interessant, diesen Aspekt in einer zukünftigen Untersuchung einzubeziehen (Walther et al, 2019).

Walther et al haben in einer neueren Studie, in der sie den Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und langfristigen Testosteronkonzentrationen im Haar erforscht haben, die Auswirkungen von Vorerkrankungen bzw. Medikamenten, wie z. B. Antidepressiva, mitberücksichtigt und konnten keine signifikanten Auswirkungen feststellen (Walther et al, 2020).

Wenngleich dieses Ergebnis vermuten lässt, dass auch in der vorliegenden Untersuchung kein Einfluss der oben genannten Faktoren besteht, kann dies nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden und sollte daher in einer zukünftigen Studie mitberücksichtigt werden.

Neben verschiedenster möglicher Einflussfaktoren stellt zudem forschungsmethodisch betrachtet die unterschiedliche Probengewinnung eine wesentliche und nicht außer Acht zu lassende Schwierigkeit hinsichtlich der Interpretation bzw. des Vergleichs von verschiedenen Messergebnissen dar, wie es bereits Schindler et al in ihrer Publikation über die Untersuchung der Assoziation zwischen der DHEA-Konzentration im Haar und Trauma-Folgen von palästinensischen Adoleszenten erwähnten. In den bisherigen Studien wurde der Testosteronwert häufig in Blut- und Speichelproben erhoben, die vor allem den aktuellen Hormonlevel ausdrücken. Dabei wurden erhöhte Werte für DHEA und eine erniedrigte Cortisol/DHEA-Ratio festgestellt, welche mit Trauma-Intensität und Trauma-Zeitpunkt, nicht jedoch mit der Trauma-Bewältigung assoziiert waren (Schindler et al, 2019).

In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch der Haar-Testosterongehalt bestimmt, welcher den längerfristigen Hormongehalt widerspiegelt und damit besser geeignet ist, um längerfristige Stressfolgen zu analysieren, jedoch mit Speichel- und Blutwerten nicht verglichen werden kann.

Zuletzt sollten noch mögliche Erklärungen für die erhebliche Zahl an fehlenden Testosteron-Messwerten (Bei 28,6% der Probanden konnte kein Testosteronwert ermittelt werden.) genannt werden: Einerseits könnten zu geringe Testosteronkonzentrationen in den betroffenen Proben enthalten gewesen sein,

andererseits kann es sich auch schlichtweg um Messfehler handeln. Zudem unterliegt das endogene System sehr individuellen Schwankungen und ist durch verschiedene Faktoren beeinflussbar (Chambers und Phoenix, 1981; Sjöberg et al, 1979; Geniole et al, 2017), weshalb auch Testosteron eine besonders starke Schwankungsbreite hinsichtlich der individuellen Haar-Konzentration aufweist (siehe Details dazu in Punkt 4.2!). Ein standardisierter wissenschaftlicher Umgang mit dieser Problematik wurde noch nicht definiert, wie auch bereits Walther et al kritisch erwähnt haben (Walther et al, 2019).

Stärken der vorliegenden Arbeit

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist ihr prospektives Längsschnittstudiendesign, das heißt sie umfasst Daten aus der frühen Kindheit bis zur späten Adoleszenz. Einzigartig ist dabei die Analyse des Testosteronwertes im Haar hinsichtlich dessen Zusammenhanges mit frühgeburtlichen Kennwerten (Geburtsgewicht, Gestationsalter) bzw. mit der psychischen Belastung (am Übergang ins Erwachsenenalter) der ehemals sehr früh geborenen Jugendlichen.

Die Anwendung der LC-MS/MS Methode zur Haar-Testosteronbestimmung, die aus wissenschaftlicher Erfahrung derzeit als „Goldstandard“ bezeichnet werden kann, sowie das Vorgehen bei der Probengewinnung, welches ebenfalls auf den Empfehlungen zahlreicher Studien beruhte und von Prof. Kirschbaum bereits mehrfach validiert wurde, können als weitere Stärken genannt werden (Details dazu siehe Punkt 4.2.2). Ebenso die Tatsache, dass sowohl die Datenanalyse der NEO-L-Testosteronwerte Daten, als auch Analyse der Referenzwerte aus der von Prof. Kirschbaum übermittelten Stichprobe mithilfe derselben Methode durchgeführt wurde. Auch die Probenbearbeitung erfolgte im selben Labor. Aufgrund dieser beiden Aspekte/Fakten konnte die Wahrscheinlichkeit für laborbedingte Messungenauigkeiten bei beiden Stichproben von vornherein erheblich reduziert werden.

Aufgrund der oben erläuterten Einflüsse, welche zu einer deutlich reduzierten und schlussendlich relativ kleinen Stichprobe führten, handelt es sich bei der vorliegenden Analyse um eine Pilotuntersuchung. Daher sollen in weiterführenden Studien die hier explorativ generierten Ergebnisse an einer größeren Stichprobe repliziert werden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Wie die Ergebnisse dieser Pilotuntersuchung zeigten, bestand kein Zusammenhang zwischen den frühgeburtlichen Kennwerten Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter und dem Testosteronspiegel im Haar. Zudem unterschieden sich ehemals extrem-früh Frühgeborene in ihrem Testosterongehalt nicht von ehemals moderat-früh Frühgeborenen.

Es konnten auch keine Unterschiede der Testosteronwerte zwischen Interventionsgruppe (mit bindungsorientierter Intervention) und der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention) beobachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen weiterhin auf keinen Zusammenhang zwischen psychischer Belastung der ehemals sehr kleinen Frühgeborenen am Übergang ins Erwachsenenalter und dem Testosterongehalt im Haar hin; es konnte auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der psychischen Belastung der ehemals zu früh geborenen Jugendlichen zwischen Interventionsgruppe (mit bindungsorientierter Intervention) und der Kontrollgruppe (ohne bindungsorientierte Intervention) festgestellt werden.

Im Vergleich der Mediane der NEO-L-Pilotuntersuchung mit jenen der Referenzstichprobe von Prof. Kirschbaum ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse je nach Geschlecht: die weiblichen NEO-L-Probanden hatten signifikant niedrigere Haar-Testosteronwerte als die gleichaltrigen termingerecht Geborenen. Bei den männlichen NEO-L-Studienteilnehmern hingegen zeigten sich tendenziell signifikante Differenzen zu jenen aus der Referenzstichprobe, auch der männliche NEO-L-Median war deskriptiv betrachtet etwas erniedrigt.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich aber, wie erwartet, im Geschlechtervergleich: Männliche Probanden hatten höhere Testosteronwerte als weibliche.

Diesen Tatsachen zufolge erscheinen ehemals Frühgeborene am Übergang ins Erwachsenenalter tendenziell niedrigere Testosteronwerte aufzuweisen, als ehemals termingerecht Geborene. Inwiefern sich der Testosteronhaushalt anschließend wieder normalisiert bzw. ehemals sehr kleine Frühgeborene hinsichtlich Testosteron langfristige negative Folgen im Hormonstoffwechsel aufweisen, müsste in weiteren Untersuchungen mit Testosteronmessungen zu späteren Zeitpunkten der Entwicklung beobachtet werden. Hier muss aber auch erwähnt werden, dass einerseits lediglich eine einzige Untersuchung zum Vergleich vorliegt, es sich andererseits um eine kleine Stichprobe handelt und daher der Unterschied mit Vorsicht betrachtet werden sollte. Deshalb sollte an dieser Stelle auch nicht vorschnell ein Therapiebedarf im Sinne einer Substitution in Betracht gezogen werden, wengleich Untersuchungen vorliegen, die diesbezüglich positive Ergebnisse zeigen (Miller et al, 2009; Goldstat et al, 2003). Dies sollte gegebenenfalls von Fachärzten sorgfältig geprüft und entsprechend entschieden werden. Der bereits publizierten Literatur zufolge kann aber auch eine adäquate psychisch-emotionale Begleitung der ehemaligen Frühgeborenen von Geburt an mit viel Körperkontakt und damit erhöhter Freisetzung von Oxytocin bereits positiv modulierend wirken (Fragkaki et al, 2018; Anders et al, 2011). Weitere zukünftige Nachforschungen sind zielführend.

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, erste Vergleichswerte hinsichtlich des Testosterongehaltes im Haar von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen am Übergang ins Erwachsenenalter aufzubauen, damit in zukünftigen Untersuchungen detailliertere Analysen angestellt und die hier eruierten Erkenntnisse gegebenenfalls repliziert werden können. Daraus könnte sich dann in weiterer Folge klinische Therapieempfehlungen z. B. Modulation des Hormonhaushaltes (von Testosteron) ableiten lassen.

Aufgrund des oben ausführlich erläuterten Literatur-Studiums kann schlussgefolgert werden, dass in der Pubertät das Risiko für Depression ohnehin auf physiologischer Ebene erhöht ist und insbesondere bei vorhandenen Risikofaktoren wie Frühgeburt möglichst bewusst gegengesteuert werden sollte, indem beispielsweise Stress reduziert wird. In dieser Hinsicht ist auch einem gesunden Körperkontakt in der postnatalen Zeit große Bedeutung beizumessen, da dieser wie bereits ausführlich beschrieben, einerseits die endogene Ausschüttung von Cortisol hemmt und gleichzeitig die von Oxytocin steigert und damit protektiv wirkt (Fragkaki et al, 2018; Anders et al, 2011) (Details dazu siehe Punkt 2.2.5!). Es wäre daher erstrebenswert, dass dies in der Betreuung und Begleitung von Frühgeborenen berücksichtigt wird und dementsprechend von Geburt an viel körperliche Nähe und Zuwendung ermöglicht werden.

8 Literaturverzeichnis

Internet:

Abbott, A.: Frühgeborene. Zu früh für das Gehirn? Immer mehr Frühchen überleben heute- doch die Probleme in der Entwicklung ihres Gehirns zeigen sich erst neuerdings. Spektrum.de. 2015

<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65859/Fruehgeburt-koennte-psychische-Erkrankungen-im-Erwachsenenalter-beguenstigen> (19.05.2020 17:28 Uhr)

Gesundheit.GV.AT: Frühgeburt.

<https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/geburt/geburtsvorbereitung/fruehgeburt> (19.05.2020 17:39 Uhr)

World Health Organization: Preterm birth. Key facts. 2018: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (19.05.2020 17:43 Uhr)

Mayo Clinic: Premature birth: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/premature-birth/symptoms-causes/syc-20376730> (19.05.202 17:45 Uhr)

AMBOSS: Das neugeborene Kind:

https://www.amboss.com/de/wissen/Das_neugeborene_Kind (19.05.2020 19:47 Uhr)

Apfel, Petra: Einmal Frühchen – Immer Frühchen. Unter diesen psychischen Langzeitfolgen leiden Frühgeborene. FOCUS-online. 05.03.2016 21:35.

https://www.focus.de/familie/baby/einmal-fruehchen-immer-fruehchen-unter-diesen-psychischen-langzeitfolgen-leiden-fruehgeborene_id_5335265.html (19.05.2020 17:51 Uhr)

Gunnar, Megan and Quevedo, Karina: The Neurobiology of Stress and Development. Annual Review of Psychology. 2006. DOI: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085605

Hormone:

<https://flexikon.doccheck.com/de/Dehydroepiandrosteron> (14.07.2020, 10:09 Uhr)

<https://de.wikipedia.org/wiki/Dehydroepiandrosteron> (14.07.2020, 10:08 Uhr)

<https://www.amboss.com/de/wissen/Sexualhormone> (19.05.2022, 10:53 Uhr)

SCL-90:

<https://www.testzentrale.de/shop/symptom-checklist-90r-standard.html> (09.08.2020 17:30 Uhr)

<https://www.spektrum.de/lexikon/psychologie/sci-90-r/13743> (09.08.2020 17:35 Uhr)

LC-MS/MS Methode:

<https://www.lci-koeln.de/deutsch/veroeffentlichungen/lci-focus/lc-ms-ms-was-ist-das-eigentlich->

(Zugriff+Download: 29.06.2020 14:50 Uhr)

<https://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=massenspektrometrie-lc-ms-ms>

(Zugriff+Download: 29.06.2020 14:50 Uhr)

HPLC-MS

www.univie.ac.at › teaching › vo_methoden › HPLC_MS

(Zugriff und Download: 08.06.2020 15:20 Uhr)

Publikationen:

Abell, J. G., Stalder, T., Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Kirschbaum, C., Kivimäki, M., Kumari, M.: Assessing cortisol from hair samples in a large observational cohort: The Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 73. 2016. S. 148-156.

Anielski, P.: Dissertation: Langzeitnachweis anaboler Steroidhormone. Technische Universität Dresden. 2007.

Batsvik, B., Vederhus, B. J., Halvorsen, T., Wentzel-Larsen, T., Graue, M., Markestad, T.: Health-related quality of life may deteriorate from adolescence to young adulthood after extremely preterm birth. *Acta Paediatrica*. 2015. S. 948-955

Bergman, K., Glover, V., Sarkar, P., Abbott, D. H., O'Connor, T. G.: In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. *Hormones and Behavior*. Vol 57. Elsevier. 2010. S. 306-312.

Bos, P. A., Panksepp, J., Bluthé, R.-M., Van Honk, J.: Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social-emotional behavior: A review of single administration studies. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Vol. 33. Elsevier. 2012. S. 17-35.

Brazy, J. E., Eckerman, C. O., Oehler, J. M., Goldstein, R. F., O'Rand, A. M.: Nursery Neurobiologic Risk Score: Important factors in predicting outcome in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*. 1991. S. 783-792.

Brisch, K. H., Bechinger, D., Betzler, S., Heinemann, H.: Early preventive attachment-oriented psychotherapeutic intervention program with parents of a very low birthweight

premature infant: Results of attachment and neurological development. *Attachment and Human Development*. Vol 5. No. 2003. S. 120-135.

Brisch, K. H., Buchheim, A., Köhntop, B., Kunzke, D., Schmücker, G., Kächele, H., Pohlandt, F.: Präventives psychotherapeutisches Interventionsprogramm für Eltern nach der Geburt eines sehr kleinen Frühgeborenen- Ulmer Modell. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. Vol. 144. Springer. 1996. S. 1206-1212.

Broschüre Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V.
Porz, Friedrich: Entwicklungsprognose frühgeborener Kinder. Informationsbroschüre des Bundesverbandes „Das frühgeborene Kind“ e.V.

Carrier, N., Saland, S. K., Duclot, F., He, H., Mercer, R., Kabbaj, M.: The anxiolytic and antidepressant-like effects of testosterone and estrogen in gonadectomized male rats. *Biol. Psychiatry*. 2015.

Chambers K. C., Phoenix, C. H.: Diurnal Patterns of Testosterone, Dihydrotestosterone, Estradiol, and Cortisol in Serum of Rhesus Males: Relationship to Sexual Behavior in Aging Males. *Hormones and Behavior*. 1981. S. 416-426.

Chan, J. Sauve, B., Tokmakejian, S., Koren, G., Van Uum, S.: Measurement of Cortisol and Testosterone in Hair of Obese and Non-Obese Human Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014. S. 356-362.

Deshmukh, N., Hussain, i., Barker, J., Petroczi, A., Naughton, D. P.: Analysis of anabolic steroids in human hair using LC-MS/MS. *Steroides*. Vol. 75. Elsevier. 2010. S. 710-714.

Deshmukh, N. I. K., Barker, J., Petroczi, A., Naughton, D. P.: Detection of testosterone and epitestosterone in human hair using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012. S. 154-158.

Dettenborn, L., Hinkelmann, K., Muhtz, C., Gao, W., Wingenfeld, K., Spitzer, C., Moritz, S., Kirschbaum, C., Otte, C.: Hair testosterone and visuospatial memory in middle-aged men and women with and without depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2013. S. 2373-2377.

Dettenborn, L., Kirschbaum, C., Gao, W., Spitzer, C., Roepke, S., Otte, C., Wingenfeld, K.: Increased hair testosterone but unaltered hair cortisol in female patients with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. S. 176-179.

Eryigit-Madzwamuse, S., Strauss, V., Baumann, N., Bartmann, P., Wolke, D.: Personality of adults who were born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015.

Forest, M. G., ..., Cathiard, A. M., Bertrand, J.: Hypophyso-Gonadal Function in Humans during the First Year of Life: I. Evidence for Testicular Activity in Early Infancy. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 53. No. 3. 1974. S. 819-828.

Fragkaki, I., Cima, M., Granic, I.: The role of trauma in the hormonal interplay of cortisol, testosterone, and oxytocin in adolescent aggression. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 88. 2018. S. 24-37.

Fuqua, J. S., Sher, E. S., Migeon, C. J., Berkovitz, G. D.: Assay of Plasma Testosterone During the First Six Months of Life: Importance of Chromatographic Purification of Steroids. *Clinical Chemistry*. Vol. 41. No. 8. 1995. S. 1146-1149.

Gao, Wei, Kirschbaum, C., Grass, J., Stalder, T.: LC-MS based analyses of endogenous steroid hormones in human hair. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. Vol. 162. 2016. S. 92-99.

Geniole, S. N., Bird, B. M., Ruddick, E. L., Carré, J. M.: Effects of competition outcome on testosterone concentrations in humans: An updated meta-analysis. *Hormones and Behavior*. 2017. S. 37-50.

Goldstat, Rebecca, Briganti, Esther, Tran, Jane, Wolfe, Rory, Davis, Susan R.: Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause*. Vol. 10. No. 5. 2003.

Grass, J., Miller, R., Carlitz, E. H. D., Patrovsky, F., Gao, W., Kirschbaum, C., Stalder, T.: In vitro influence of light radiation on hair steroid concentrations. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 73. 2016. S. 109-116.

Greaves, R. F., Pitkin, J., Ho, C. S., Baglin, J., Hunt, R. W., Zacharin, M. R.: Hormone Modeling in Preterm Neonates: Establishment of Pituitary and Steroid Hormone Reference Intervals. *J.Clin.Endocrinol Metab*. 2015. S. 1097-1103.

Grotzinger, A. D., Briley, D. A., Engelhardt, L. E., Mann, F. D., Patterson, M. W., Tackett, J. L., Tucker-Drob, E. M., Harden, K. P.: Genetic and environmental influences on pubertal hormones in human hair. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 90. 2019. S.76-84.

Grotzinger, A. D., Mann, F. D., Patterson, M. W., Tackett, J. L., Tucker-Drob, E. M., Harden, K. P.: Hair and Salivary Testosterone, Hair Cortisol, an Externalizing Behaviors in Adolescents. *Psychological Science*. 2018.

Hamer, H. M., Finken, M. J. J., Van Herwaarden, A. E., Du Toit, T., Swart, A. C., Heijboer, A. C.: Falsely elevated plasma testosterone concentrations in neonates: importance of LC-MS/MS measurements. *Clin. Chem. Lan. Med*. 2018.

Hammond, G. L., Wu, T.-S., Simard, M.: Evolving utility of sex hormone-binding globulin measurements in clinical medicine. Wolters Kluwer Health. 2012.

Hertz, C. L., Mathiasen, R., Hansen, B. M., Mortensen, E. L., Greisen, G.: Personality in Adults who were born very preterm. Plos one Vol. 8. Issue 6. 2013.

Hintz, S. R., Barnes, B. D., Bulas, D., Slovis, T. L., Finer, N. N., Wrage, L. A., Das, A., Tyson, J. E., Stevenson, D. K., Carlo, W. A., Walsh, M. C., Laptook, A. R., Yoder, B. A., Van Meurs, K. P., Faix, R. G., Rich, W., Newman, N. S., Cheng, H., Heyne, R. J., Vohr, B. R., Acarregui, M. J., Vaucher, V. E., Pappas, A., Peralta-Carcelen, M., Wilson-Costello, D. E., Evans, P. W., Goldstein, R. F., Myers, G. J., Poindexter, B. B., McGowan, E. C., Adams-Chapman, I., Fuller, J., Higgins, R. D.: Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. Pediatrics. Vol. 135. No1. 2015.

Ilg, L., Kirschbaum, C., Li, S.-C., Wimberger, P., Nitzsche, K., Rosenlöcher, F., Alexander, N.: No Association of Antenatal Synthetic Glucocorticoid Exposure and Hair Steroid Levels in Children and Adolescents. J.Clin.Endocrinol Metab. 2020. S. 575-582.

Ito, Taisuke: Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions. Journal of Dermatological Science. Vol. 60. 2010. S. 67-73.

Jahangard, L., Mikoteit, T., Bahiraei, S., Zamanibonab, M., Haghghi, M., Bahmani, D. S., Brand, S.: Prenatal and Postnatal Hair Steroid Levels Predict Post-Partum Depression 12 Weeks after Delivery. Journal of Clinical Medicine. 2019.

Josephs, R. A., Cobb, A. R., Lancaster, C. L., Lee, H.-J., Telch, M. J.: Dual-hormone stress reactivity predicts downstream war-zone stress-evoked PTSD. Psychoneuroendocrinology. Vol. 78. Elsevier. 2017. S. 76-84.

Kapoor, A., Schultz-Darken, N., Ziegler, T. E.: Radiolabel validation of cortisol in the hair of rhesus monkeys. Psychoneuroendocrinology. 2018.

Karlovic, D., Seretti, A., Marcinko, D., Martinac, M., Silic, A., Katinic, K.: Serum Testosterone Concentration in Combat-Related Chronic Posttraumatic Stress Disorder. Neuropsychology. Vol. 65. 2012. S. 90-95.

Kerkhof, G. F., Leunissen, R. W. J., Willemsen, R. H., De Jong, F. H., Stijnen, T., Hokken-Koelega, A. C. S.: Influence of Preterm Birth and Birth Size on Gonadal Function in Young Men. J.Clin.Endocrinol Metab. 2009. S. 4243-4250.

King, J. A., Rosal, M. C., Ma, Y., Reed, G. W.: Association of stress, hostility and plasma testosterone levels. Neuroendocrinology Letters. Vol. 26. No 4. 2005.

Kische, H., Pieper, L., Venz, J., Klotsche, J., März, W., Koch-Gromus, U., Pittrow, D., Lehnert, H., Silber, S., Stalla, G. K., Zeiher, A. M., Wittchen, H.-U., Haring, R.: Longitudinal change instead of baseline testosterone predicts depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2017.

Kölle, S.: Dissertation: Zusammenhang zwischen neurobiologischen Risikofaktoren von ehemals sehr früh Geborenen (<1.500g) und dem Verhalten im Durchschnittsalter von 6,8 Jahren. LMU-München. 2018.

Kramarz, Susanna: Diskussion zu dem Beitrag Risikobezogene Prävention der Frühgeburt in der ambulanten Versorgung. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 117, Heft 29-30, 20.Juli 2020.

Kramer, M. S., Lydon, J., Séguin, L., Goulet, L., Kahn, S. R., McNamara, H., Genest, J., Dassa, C., Chen, M. F., Sharma, S., Meaney, M. J., Thomson, S., Van Uum, S., Koren, G., Dahhou, M., Lamoureux, J., Platt, R. W.: Stress Pathways to Spontaneous Preterm Birth: The Role of Stressors, Psychological Distress, and Stress Hormones. *American Journal of Epidemiology*. Vol 169. No 11. 2009. S. 1319-1326.

Kranz, G. S., Wadsak, W., Kaufmann, U., Savli, M., Baldinger, P., Gryglewski, G., Haeusler, D., Spies, M., Mitterhauser, M., Kasper, S., Lanzenberger, R.: High-Dose Testosterone Treatment Increases Serotonin Transporter Binding in Transgender People. *Biological Psychiatry*. 2015. S. 525-533.

Krumbholz, A., Anielski, P., Reisch, N., Schelling, G., Thieme, D.: Diagnostic Value of Concentration Profiles of Glucocorticosteroids and Endocannabinoids in Hair. *Ther. Drug. Monit.* Vol. 35. 2013. S. 600-607.

Lennartsson, A. K., Kushnir, M. M., Bergquist, J., Billig, H., Jonsdottir, I. H.: Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *International Journal of Psychophysiology*. Vol 84. 2012. S. 246-253.

Mahmoud, R., Wainwright, S. R., Galea, L. A. M.: Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: Regulation, implications, and potential mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2016: S. 129-152.

Martin, L. J. and Tremblay, J. J.: Glucocorticoids antagonize cAMP-induced Star transcription in Leydig cells through the orphan nuclear receptor NR4A1. *Journal of Molecular Endocrinology*. Vol. 41. 2008. S. 165-175.

Miller, Karen K., Perlis, Roy H., Papakostas, George I., Mischoulon, David, Iosifescu, Dan V., Brick, Danielle J., Fava, Maurizio: Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women. *CNS Spectr.* 2009.

Mooney-Leber, S. M. and Brummelte, S.: Neonatal pain and reduced maternal care: Early-Life stressors interacting to impact brain and behavioral development. Neuroscience. Elsevier. 2016.

Nosarti, C., Al-Asady, M. H. S., Frangou, S., Stewart, A. L., Rifkin, L., Murray, R. M.: Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. Brain. Vol. 125. 2002. S. 1616-1623.

Paus, R., Langan, E. A., Vidali, S., Ramot, Y., Andersen, B.: Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives. Trends in Molecular Medicine. Vol. 20. No. 10. 2014. S. 559-570.

Penz, M., Stalder, T., Miller, R., Ludwig, V. M., Kanthak, M. K., Kirschbaum, C.: Hair cortisol as a biological marker for burnout symptomatology. Psychoneuroendocrinology. Vol. 87. 2018. S. 218-221.

Rice, T. R.: Postnatal testosterone may be an important mediator of the association between prematurity and male neurodevelopmental disorders: a hypothesis. Int. J. Adolesc. Med. Health. 2015.

Rothaug, J.: Psychosomatische Aspekte bei Frühgeburtlichkeit – Perspektiven aus der klinischen Praxis. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. e.V. Gyne. 2018. S. 16-20.

Santos, J., Pearce, S. E., Stroustrup, A.: Impact of hospital-based environmental exposures on neurodevelopmental outcomes of preterm infants. Co-Pediatrics. Vol. 27. No 2. 2015.

Saxbe, D. E., Schetter, C. D., Simon, C. D., Adam, E. K., Shalowitz, M. U.: High paternal testosterone may protect against postpartum depressive symptoms in fathers, but confer risk to mothers and children. Hormones and Behavior. Vol. 95. Elsevier. 2017. S. 103-112.

Scherer, C. Wachter, U., Wudy, S. A.: Determination of testosterone in human hair by gas chromatography-selected ion monitoring mass spectrometry. The Analyst. Vol. 123. 1998. S. 2661-2663.

Schindler, L., Shaheen, M., Saar-Ashkenazy, R., Odeh, K. B., Sass, A.-H., Friedman A., Kirschbaum, C.: Victims of War: Dehydroepiandrosterone Concentrations in Hair and Their Associations with Trauma Sequelae in Palestinian Adolescents Living in the West Bank. Brain Sciences. 2019.

Schury, K., Koenig, A. M., Isele, D., Hulbert, A. L., Krause, S., Umlauf, M., Kolassa, S., Ziegenhain, U., Karabatsiakos, A., Reister, F., Guendel, H., Fegert, J. M., Kolassa,

I.-T.: Alterations of hair cortisol and dehydroepiandrosterone in mother-infant-dyads with maternal childhood maltreatment. *BMC Psychiatry*. 2017.

Sjöberg, B., Torre, B., Falkay, H. G., Diczfalusy, E.: Circadian variation in systemic hormone levels in healthy men. *J. Endocrinol. Invest.* 1979.

Spivak, B., Maayan, R., Mester, R., Weizman, A.: Plasma Testosterone Levels in Patients with Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychology*. Vol 47. 2003. S. 57-60.

Stephens, M. A. C., Mahon, P. B., McCaul, M. E., Wand, G. S.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychological stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 66. Elsevier. 2016.

Stedte-Schmiedgen, S., Kirschbaum, C., Alexander, N., Stalder, T.: An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder: Insight from recent hair cortisol findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Vol. 69. Elsevier. 2016. S. 124-135.

Tomlinson, C., Macintyre, H., Dorrian, C. A., Ahmed, S. F., Wallace, A. M.: Testosterone measurements in early infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Vol 89. 2004. S. 558-559.

Van Anders, S. M., Goldey, K. L., Kuo, P. X.: The Steroid/Peptide Theory of Social Bonds: Integrating testosterone and peptide responses for classifying social behavioral contexts. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 36. Elsevier. 2011. S. 1265-1275.

Wagner, A. K., McCullough, E. H., Niyonkuru, C., Ozawa, H., Loucks, T. L., Dobos, J. A., Brett, C. A., Santarsien, M., Dixon, C. E., Berga, S. L., Fabio, A.: Acute Serum Hormone Levels: Characterization and Prognosis after Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. Vol 28. 2011. S. 871-888.

Walter, C., Beese, J., Kölle, S.: From 320g in Incubator to Adulthood: Association Between Parental Bonding, Psychopathology and Consequences of Prematurity in a High Risk Population. *International Attachment Conference (IAC) 2017*; Oral Poster Presentation.

Walter, C.: Dissertation: Bindung, Bindungsbeziehungen und psychosoziale Entwicklung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen (<1.500g) in der späten Adoleszenz- eine prospektive Längsschnittuntersuchung. Ludwig Maximilian Universität München. 2021.

Walther, A., Tsao, C., Pande, R., Kirschbaum, C., Field, E., Berkman, L.: Do dehydroepiandrosterone, progesterone, and testosterone influence women's

depression and anxiety levels? Evidence from hair-based hormonal measures of 2015 rural Indian women. *Psychoneuroendocrinology*. Elsevier. 2019.

Walther, A., Wehrli, S., Kische, H., Penz, M., Wekenborg, W., Gao, W., Rothe, N., Beesdo-Baum, K., Kirschbaum, C.: Depressive Symptoms are not associated with long-term integrated testosterone concentrations in hair. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2020.

White, L. O., Ising, M., Von Klitzing, K., Sierau, S., Michel, A., Klein, A. M., Andreas, A., Keil, J., Resch, L., Müller-Myhsok, B., Uhr, M., Gausche, R., Manly, J. T., Crowley, M. J., Kirschbaum, C., Stalder, T.: Reduces hair cortisol after maltreatment mediates externalizing symptoms in middle childhood and adolescence. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. Vol. 58. No. 9. 2017. S. 998-1007.

Wendsche J., Ihle, A., Wegge, J., Penz, M. S., Kirschbaum, C., Kliegel, M.: Prospective associations between burnout symptomatology and hair cortisol. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. Springer. 2020. S. 779-788.

Younge, N. Goldstein, R. F., Bann, C. M., Hintz, S. R., Patel, R. M., Smith, B., Bell, E. F., Rysavy, M. A., Duncan, A. F., Vohr, B. R., Das, A., Goldberg, R. N., Higgins, R. D., Cotton, C. M.: Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 376. No7. 2017. S.617-628

Fachbücher:

Brisch, Karl Heinz (Hrsg.): Bindung und Jugend. Brisch, Karl Heinz: Bindungsgestörte Jugendliche in Gruppen von Gleichaltrigen: Diagnostik und Therapie. Klett-Cotta. Stuttgart. 2014. S. 276ff

Horn, Florian: Biochemie des Menschen. Lehrbuch für das Medizinstudium. Thieme. Stuttgart. 2012. 5. Auflage S. 334ff; 398 ff.

Howe, David: Bindung über die Lebensspanne. Grundlagen und Konzepte der Bindungstheorie. Junfermann Verlag. Paderborn. 2015. 1.Auflage der deutschen Ausgabe

Koller, Martina M.: Statistik für Pflege und andere Gesundheitsberufe. Facultas. Wien 2018. 2.Auflage

Lüllmann-Rauch, Renate: Taschenlehrbuch Histologie. Thieme. Stuttgart. 4.Auflage. 2012. S. 498ff.

Pape, H.-C., Kurtz A., Silbernagl S. (Hrsg.): Physiologie. Thieme. Stuttgart. 7. Auflage. 2014. S. 63; 589 ff; 642ff.

Pschyrembel 2014

Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R.: Duale Reihe. Biochemie. Thieme. Stuttgart. 3. Auflage. 2012. S.530; 589 ff.

Schmidt, R. F., Lang F., Heckmann M. (Hrsg.): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Springer. Heidelberg. 31. Auflage. 2010. S. 230; 436 ff.

Weitere Quellen:

Email Korrespondenz mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der LMU-München (liegt bei der Autorin in schriftlicher Form vor)

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Karl Heinz Brisch, der mir in der Verfassung der vorliegenden Dissertation sehr viel Vertrauen entgegenbrachte, in dem er mich sehr selbstbestimmt und eigenständig arbeiten ließ.

Sehr positiv erlebte ich die Doktoranden-Kolloquien, bei denen sich bis zu seiner Pensionierung alle Doktoranden des Instituts in regelmäßigen Abständen trafen, um sich über das Voranschreiten der Arbeiten, etwaige Probleme bzw. Fragen auszutauschen.

Zudem bedanke ich mich herzlich bei meiner Schwester, Carmen, die mir sowohl sachlich als auch motivierend zur Seite stand und mich besonders im statistischen Teil der Arbeit unterstützte bzw. fachlich mit mir diskutierte.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin meinen Eltern, die mich die gesamte Zeit des Studiums sowohl finanziell, als auch fachlich und ideell unterstützten. Auch bei meiner Schwester, Alexandra, sowie meinem Lebensgefährten, Dieter, und meinen engen Freunden, Regina, Nina, Sabine, Markus und Frederic möchte ich mich herzlich für die emotionale und fachliche Begleitung während des Studiums bzw. der Verfassung der Dissertation bedanken. Hätte ich nicht so viel positiven Zuspruch und motivierende Unterstützung von meiner Familie und meinen Freunden erhalten, wäre diese Arbeit möglicherweise nicht zu Ende gebracht worden.

Zuletzt gilt mein Dank meinem kleinen Sohn, Balduin, der sehr geduldig einige Zeit mit Oma und Opa verbrachte, damit ich die vorliegende Arbeit fertigstellen konnte.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Chronischer Testosteronspiegel (im Haar) und psychische Belastung von
ehemals sehr kleinen Frühgeborenen (< 1.500g) am Übergang ins
Erwachsenenalter
Eine Pilotuntersuchung**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Waidhofen/Ybbs, 21.05.2023

Ort, Datum

Christina Walter, BEd

Christina Walter