



Hirnreifung und Pubertät: Entwicklungs- neurobiologische Grundlagen und Konsequenzen für die sozial-emotionale Entwicklung in der Adoleszenz

Romuald Brunner

Auszug aus dem Jahresbericht
„Marsilius-Kolleg 2013/2014“



Um das komplexe Bedingungsgefüge zwischen den großen Umbauprozessen im Gehirn während der Pubertätsphase und ihre Beziehung zu Veränderungen im Verhalten und Erleben von Jugendlichen zu verstehen, bedarf es eines interdisziplinären Forschungsansatzes. Bei der Entwicklung des Forschungsdesigns einer großen Longitudinalstudie der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie zur Bedeutung der Hirnentwicklung für die Entstehung psychischer Störungen und Verhaltensproblemen bei Jugendlichen hatten wir mit vielfältigen Fachdisziplinen Kontakt aufgenommen, um diese Fragestellung auf höchstem wissenschaftlichen Niveau bearbeiten zu können. Da im Mittelpunkt der verwendeten Untersuchungsmethoden radiologische bildgebende Untersuchungen (Magnetresonanztomographie) und neuropsychologische Verfahren stehen, wurde eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe bestehend aus Radiologen, Informatikern und Physikern vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg und Mitarbeitern aus dem Zentrum für Psychosoziale Medizin (Ärzte und Psychologen der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Erwachsenenpsychiatrie) am Universitätsklinikum Heidelberg gebildet. Diese Erfahrungen im interdisziplinären Diskurs waren auch mein Ausgangspunkt, mich um eine Fellowship im Marsilius-Kolleg zu bewerben, um den bestehenden Dialog für weitere grundlagenwissenschaftliche und sozialwissenschaftliche Perspektiven zu öffnen.

Hirnreifung und Pubertät: Entwicklungs-neurobiologische Grundlagen und Konsequenzen für die sozial-emotionale Entwicklung in der Adoleszenz

Romuald Brunner

Ausgangslage des Forschungsprojektes

Da die Hälfte aller psychiatrischen Erkrankungen der gesamten Lebensspanne Ihren Ausgang im Pubertätszeitraum hat, wäre ein Verständnis über die Hirnentwicklung – insbesondere in Abhängigkeit von der Pubertätsentwicklung – von besonderem Wert. Impulskontrollstörungen und Angststörungen haben ihr Hauptmanifestationsalter um das 11. Lebensjahr herum, depressive Störungen in der mittleren bis späten Adoleszenzphase.¹ Während für viele Jugendliche die Pubertätsphase als eine vorübergehende Verunsicherung in ihrer Emotions- und Verhaltenskontrolle imponiert, markiert für eine substanzielle Subgruppe diese

Phase den Weg in eine manifeste psychiatrische Erkrankung. Eine Unreife bzw. Defizite in präfrontalen Netzwerken wurden nicht nur bei schweren psychiatrischen Erkrankungen postuliert, sondern auch mit Problemen der Verhaltens- und Impulssteuerung sowie der emotionalen Regulation insbesondere bei Jugendlichen in der Pubertät in Verbindung gebracht. Insbesondere ein verbessertes Verständnis für die Entwicklung des fronto- limbischen Netzwerkes, das für die kognitive Kontrolle über Emotionen so entscheidend ist, erscheint besonders wertvoll für ein zukünftig verbessertes Verständnis für Pubertätskrisen. Die Adoleszenz ist besonders charakterisiert durch das Eingehen riskanter Entscheidungen und wird stark beeinflusst durch emotionale und soziale Faktoren z. B. im Gruppenkontext mit Gleichaltrigen. Bildgebende Untersuchungen weisen darauf hin, dass der langsamen Entwicklung der Fähigkeit zur Impulskontrolle und Verhaltenssteuerung eine Hyperresponsivität des Belohnungssystems entgegensteht und mitverantwortlich für das Eingehen riskanter Verhaltensweisen erscheint.² Der Nachweis entwicklungsbedingter Änderungen in den Strukturen des sogenannten „sozialen Gehirns“ in der frühen und späten Adoleszenz haben den Erkenntnisstand zur Bedeutung dieser hirnanatomischen Veränderungen für die Verhaltensänderungen in der Pubertät erheblich erweitert. Die vielfältigen anatomischen und hormonellen Veränderungen in der Pubertätsphase verlaufen z.T. auch deutlich geschlechtsspezifisch und bieten auch die Möglichkeit, mögliche Erklärungsansätze zur Geschlechterdifferenz in der Art und Häufigkeit des Auftretens von psychischen Störungen vom Kindesalter bis über die gesamte Lebensspanne hinweg zu liefern.

Untersuchungen zum normativen Verlauf der Hirnentwicklung mithilfe von radiologischen Methoden liegen zwar vor, jedoch lieferten die bisherigen Studien nur unverbundene Daten über eine Zu- und Abnahme der Synapsenzahl, der Volumina der grauen und weißen Substanz sowie – in neueren Studien – zur Veränderung der Faserintegrität in Nervenfaserbündeln.³ Mithilfe einer besonderen Analyse methode von magnetresonanztomographischen Aufnahmen des Gehirns, der sogenannten Diffusions-Tensor-Bildgebung, können nun spezifische Informationen über die strukturelle Konnektivität und Integrität der weißen Substanz im Gehirn gewonnen und somit *in vivo* Nervenbahnen rekonstruiert werden. Mit diesen Techniken sind nun die gravierenden Umbauprozesse (v.a. Zunahme der weißen Hirnsubstanz bei gleichzeitiger Abnahme der grauen Hirnsubstanz) erstmalig *in vivo* darstellbar. Da Umbauprozesse besonders störanfällig sind, wird zunehmend dieser Umbauprozess mit der Genese psychischer Störungen v.a. auch in Abhängigkeit von

Umgebungseinflüssen diskutiert. Mithilfe eines innovativen Ansatzes, welcher in der Sektion „Quantitative Imaging-based Disease Characterization“ (Bram Stieltjes) am DKFZ Heidelberg entwickelt wurde, können nun Netzwerkanalysen der neuronalen Entwicklung vorgenommen werden, die bisher nicht möglich waren. In dieser interdisziplinären Arbeitsgruppe wurden auch grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen bei umschriebenen psychiatrischen Krankheitsbildern wie der Schizophrenie⁴ und der Borderline-Persönlichkeitsstörung im Jugendalter^{5,6} durchgeführt, wie auch ein hirnanatomischer Atlas entwickelt.⁷

Perspektive des Forschungsprojektes

Die Pubertätsphase ist begleitet von ausgeprägten Hirnreifungs- sowie Umbauprozessen und gilt als kritische Entwicklungsperiode für die Genese vorübergehender aber auch manifester Störungen im emotionalen Erleben und Verhalten. So ist die Fähigkeit zur Selbstregulation, Emotionsregulation und Impulskontrolle an die Entwicklung von Gehirngebiete gebunden, die verantwortlich für die mangelnde Balance zwischen Neugierverhalten, Belohnungsverhalten und Gefahren einschätzung im Jugendalter erscheinen.⁸ Ein vertieftes Verständnis für die Genese von Risikoverhaltensweisen wird jedoch nur erreichbar sein, wenn u.a. auch die sozialpsychologischen und soziologischen Dimensionen des aktuellen sozialen Wandels in der Gesellschaft miterfasst werden. Auch die Konsequenzen für die Erziehung und Bildung von Jugendlichen müssen mit berücksichtigt werden. Ohne Einbeziehung dieser auch neurobiologischen Erkenntnisse zur Hirnentwicklung in der Pubertät werden auch Präventions- und Interventionsbemühungen zur Reduktion von Risikoverhaltensweisen und die Förderung von Leistungs- und Lernverhalten nur unzureichend bleiben. Dieser Hintergrund bildete den Ausgangsort für folgende Leitfragen, die im interdisziplinären Dialog im Marsilius-Kolleg diskutiert wurden: Sind die neurowissenschaftlichen Erkenntnisse zum dynamischen Wandel von Belohnungsverhalten, Impulsivität und Emotionsregulierung bereits hinreichend gesichert, um Konzepte für die Präventionsforschung zur Senkungen von Risikoverhaltensweisen bei Jugendlichen zu stimulieren? In welchem Lebensalter (Säuglings-, Kleinkind oder Jugendalter) sollen Präventionsbemühungen beginnen? Welche ethischen Probleme entstehen daraus? Ausgehend von diesen Fragestellungen wurde diskutiert, ob primäre, selektive (z.B. ausgerichtet auf Risikogruppen) oder sogenannte indizierte Präventionsbemühungen möglich sind.

Interdisziplinäre Kooperationen in Forschung und Lehre

Mit meinem Eintritt als Fellow in das Marsilius-Kolleg konnte ich meine Fragestellungen in einem kritischen Diskurs erweitern und vertiefen, und bereits nach Ablauf des ersten halben Jahres konnte ein kooperativer Förderantrag auf Initiative der Abteilung für Altersforschung, vertreten durch meinen Mitfellow, Hans-Werner Wahl, zur „Life-span Development“-Perspektive gestellt werden. Durch meine Gespräche mit Hans-Werner Wahl haben sich meine Fragestellungen verändert im Sinne einer Einbettung in eine Perspektive der gesamten Lebensspanne, die nun neurowissenschaftliche Erkenntnisse und sozialwissenschaftliche Perspektiven der Altersforschung mit den eigenen Forschungen zur Kindheit und Jugend verbinden und ihren Niederschlag in der Durchführung der Marsilius-Akademie unter dem Titel „Jung und Alt: Zwei Lebensphasen unter Optimierungsdruck“ findet. Diese sogenannte Frühlings-Akademie wird im März 2015 unter Leitung von Hans-Werner Wahl und meiner Person stehen; auch werden Fellows der aktuellen Fellowklasse wie z. B. Manfred Cierpka mit eingeschlossen sein, so dass hier auch Fellowklassen-übergreifend Initiativen gestartet wurden.

Ausgangspunkt zur Gestaltung dieser Akademie war die Beobachtung, dass beide Lebensphasen – die Kindheit bzw. Jugendzeit und das Alter – heute unter einem besonderen Optimierungsdruck stehen. Junge Menschen sollen noch besser vorbereitet als „früher“ in ihr Leben eintreten, um möglichst alle Chancen und Potenziale in ihrem Leben nutzen zu können. Alte Menschen sollen alles tun, nur nicht sich alt fühlen bzw. sich als „Alte“ benehmen. Diese Marsilius-Akademie fragt: Kann das gut gehen? Wo liegen dabei neue Chancen und Lebensoptionen, wo eventuell auch neue Risiken? Vor dem Hintergrund aktueller Forschungsergebnisse aus den geistes-, sozial- und naturwissenschaftlichen Disziplinen sollen wichtige Problemfelder exemplarisch beleuchtet werden: Fragen des medikamentösen *Enhancement*, der Rolle der „neuen“ Medien, von Identität und Inter-Generationen-Beziehungen. Auch ethische und interkulturelle Sichtweisen kommen zum Tragen. Die Akademie geht davon aus, dass eine biopsychosoziale Sicht auf Jung- und Alt-Sein das Verständnis für die Entwicklung von „Störungen“ verbessern und auch den Handlungsspielraum für Interventionen erweitern kann.

Darüber hinaus werden im Wintersemester 2014/15 Hans-Werner Wahl und ich ein Marsilius-Brückenseminar zum Thema des „Optimierungsdruckes in Kindheit und Alter“ anbieten. Ausgehend von meinen interdisziplinären Erfahrungen hatte ich auch (gemeinsam mit Franz Resch) einen Antrag zur Finanzierung einer

Gastprofessur im Rahmen der Ausschreibung „Internationale Gastprofessuren“ der Exzellenzinitiative II gestellt. Dieser Antrag wurde positiv beschieden, so dass nun Catherine J. Harmer im WS 2014/15 die Gastprofessur bekleiden wird. Frau Harmer ist Abteilungsdirektorin und Professorin für kognitive Neurowissenschaften an der Universität Oxford, England. Frau Harmer könnte sich auch am interdisziplinären Dialog im Marsilius-Kolleg während ihres Aufenthaltes beteiligen. Weiter konnte ich eine Förderung der Minerva-Gentner-Stiftung (Max-Planck Gesellschaft München) zur Durchführung einer Summer-School im Wissenschaftsforum der Universität Heidelberg einwerben. Hier sind die weltweit führenden Wissenschaftler aus Israel, England, USA und den Niederlanden eingeladen (Weizman Institut, Tel-Aviv University, Princeton University, Imperial College of London, University of Leiden), ihre Forschungsergebnisse sowie neue Forschungsprojekte von Nachwuchswissenschaftlern vorzustellen. Thematisch geht es um die generationsübergreifende Transmission von belastenden Lebenserfahrungen. Das Verständnis für diese nur schwer verständliche Transmission wird mit genetischen, epigenetischen und bildgebenden Untersuchungen und vielfältigen sozialwissenschaftlichen Methoden untersucht. Die im Marsilius-Kolleg eingebrachte Hirnreifungsstudie soll hier grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse beitragen. Meine interdisziplinäre Verankerung im Marsilius-Kolleg hat sicherlich wesentlich auch zum Erfolg der genannten Drittmittelinwerbungen beigetragen.

Die Zusammenstellung der Fellows aus den verschiedenen, sich ergänzenden Disziplinen hat eine Basis für eine „kritische Masse“ erzeugt, die mir Anregungen von der molekularen Humangenetik bis zur Sprachwissenschaft verliehen haben, die meine Erwartungen weit übertroffen haben. Trotz der bereits bestehenden Einbindung meines Fachgebietes der Kinder- und Jugendpsychiatrie in ein breiteres wissenschaftliches Umfeld, ist der hier praktizierte interdisziplinäre Dialog einzigartig und wird meine persönliche wie auch wissenschaftliche Entwicklung nachhaltig beeinflussen. Für eine fortgesetzte Einbindung in weitere Initiativen des Marsilius-Kollegs wäre ich außerordentlich dankbar.

¹ Vgl. Ronald C. Kessler et al.: *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*, in: *Archives of General Psychiatry* 62 (2005), S. 593–602.

² Vgl. Sarah-Jayne Blakemore, Trevor W. Robbins: *Decision-making in the adolescent brain*, in: *Nature Neuroscience* 19 (2012), S. 1184–1191.

³ Vgl. M.R. Asato et al.: *White Matter Development in Adolescence: A DTI Study*, in: *Cerebral Cortex* 30 (2010), S. 67–94.

⁴ Vgl. Romy Henze et al.: *White matter alterations in the corpus callosum of adolescents with first-admission schizophrenia*, in: *Neuroscience Letters* 513 (2012), S.178–182.

⁵ Vgl. Romuald Brunner et al.: *Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific?*, in: *Neuroimage* 49 (2010), S. 114–20.

⁶ Vgl. Klaus Maier-Hein et al.: *Disorder specific white matter alterations in adolescent borderline personality disorder*, in: *Biological Psychiatry* 75 (2014), S. 81–88.

⁷ Vgl. Bram Stieltjes et al.: *Diffusion Tensor Imaging – Introduction and Atlas*, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.

⁸ Vgl. Sarah-Jayne Blakemore, Trevor W. Robbins: *Decision-making in the adolescent brain*, Anm. 2