

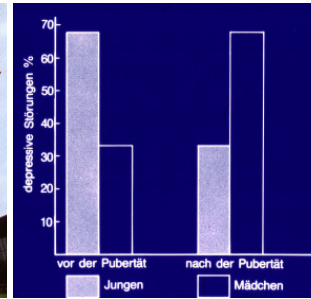
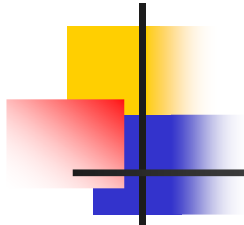
Kerstin Konrad

LFG Klinische Neuropsychologie des Kindes- und Jugendalters  
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen

## **Geschlechtsunterschiede und der Einfluss von Steroidhormonen auf das sich entwickelnde menschliche Gehirn**

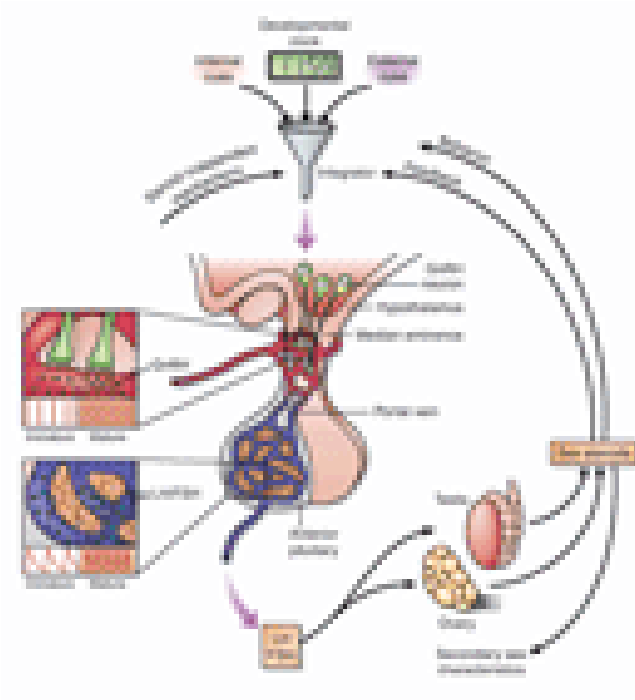


# Einleitung



- Adoleszenz ist eine Entwicklungsperiode, in der zahlreiche körperliche, psychologische, kognitive und soziale Transformationen stattfinden und Geschlechterunterschiede sich manifestieren.
- Diese Veränderungen auf der Verhaltensebene sind eng mit reifungsbedingten Veränderungen des Gehirns assoziiert.
- Während es eine Reihe von vergleichbaren Entwicklungsprozessen zwischen Jungen und Mädchen gibt, unterscheidet sich die Gehirnenwicklung von Jungen und Mädchen insbesondere hinsichtlich des regionalen Volumens der grauen Substanz sowie hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Maturationsprozesse.

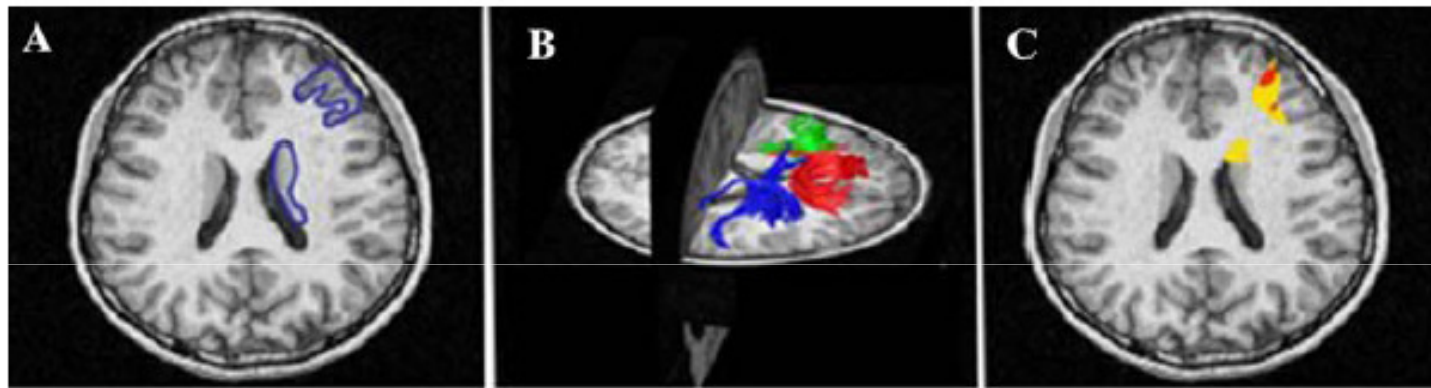
# Veränderungen während der Pubertät



- Wachstum
- Sekundäre Geschlechtsmerkmale
- Reifung der Sexualorgane
- Verteilung von Muskel- und Fettgewebe
- Reifung von Atmung u. Herz-Kreislaufsystem etc.



# Untersuchungsmethoden



**Morphometrie**

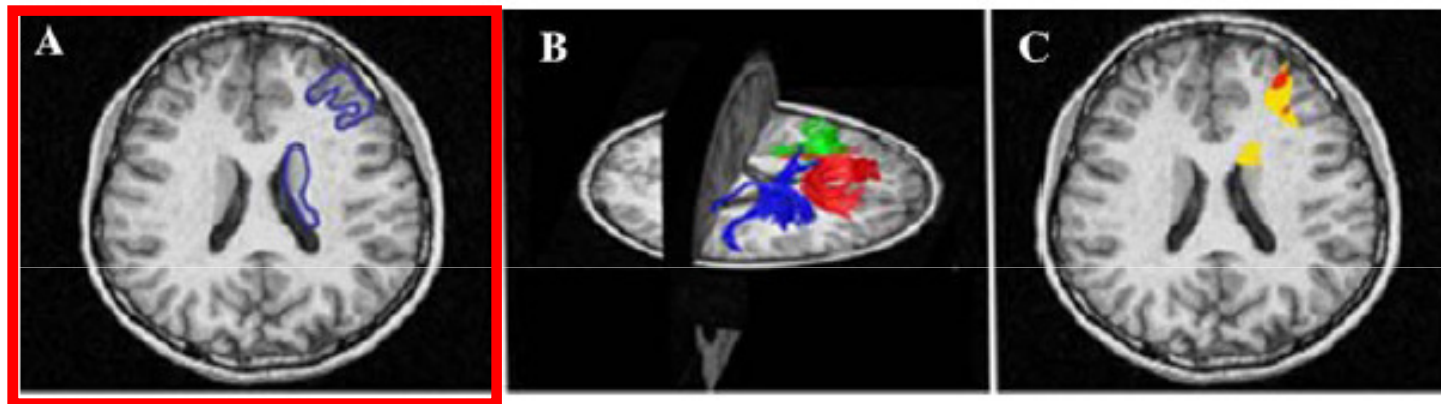
**DTI**

**fMRT**



**Tierversuche**

# Untersuchungsmethoden



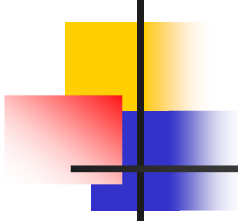
**Morphometrie**

**DTI**

**fMRT**



**Tierversuche**



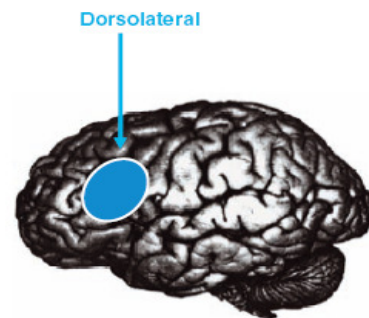
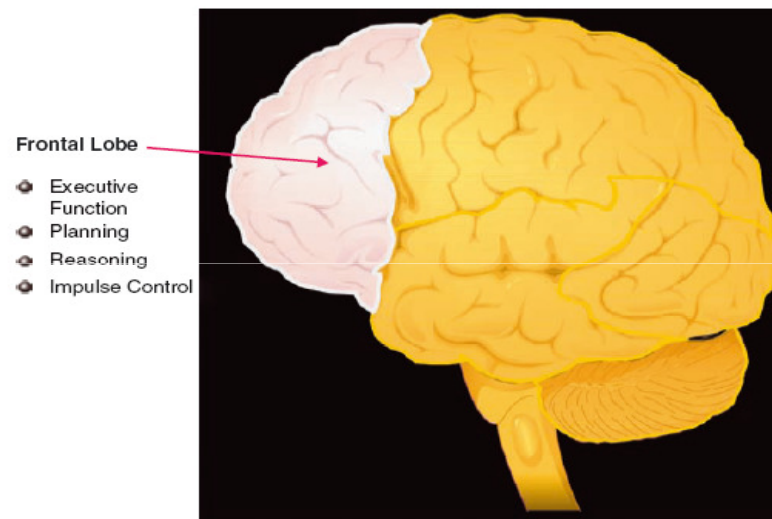
# Geschlechtsunterschiede

---

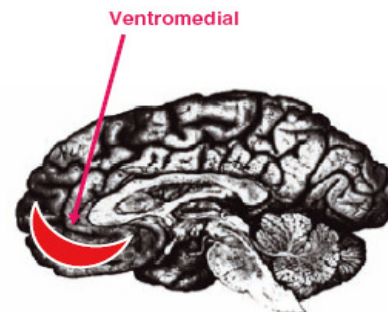
- 10% größeres Gesamtvolumen bei Jungen
- Geschlechtsunterschied schon neonatal vorhanden
- kann nicht durch Größenunterschiede erklärt werden
- Früher Einfluss von Sexualsteroidexposition in utero
- Ein männlicher Zwillingsbruder bewirkt eine Vergrößerung des Hirnvolumens beim Zwilling, aber nur vorübergehender Effekt bei Kindern



# Reifung des Präfrontalkortex



Thinking ahead and inhibition  
of impulsive responses

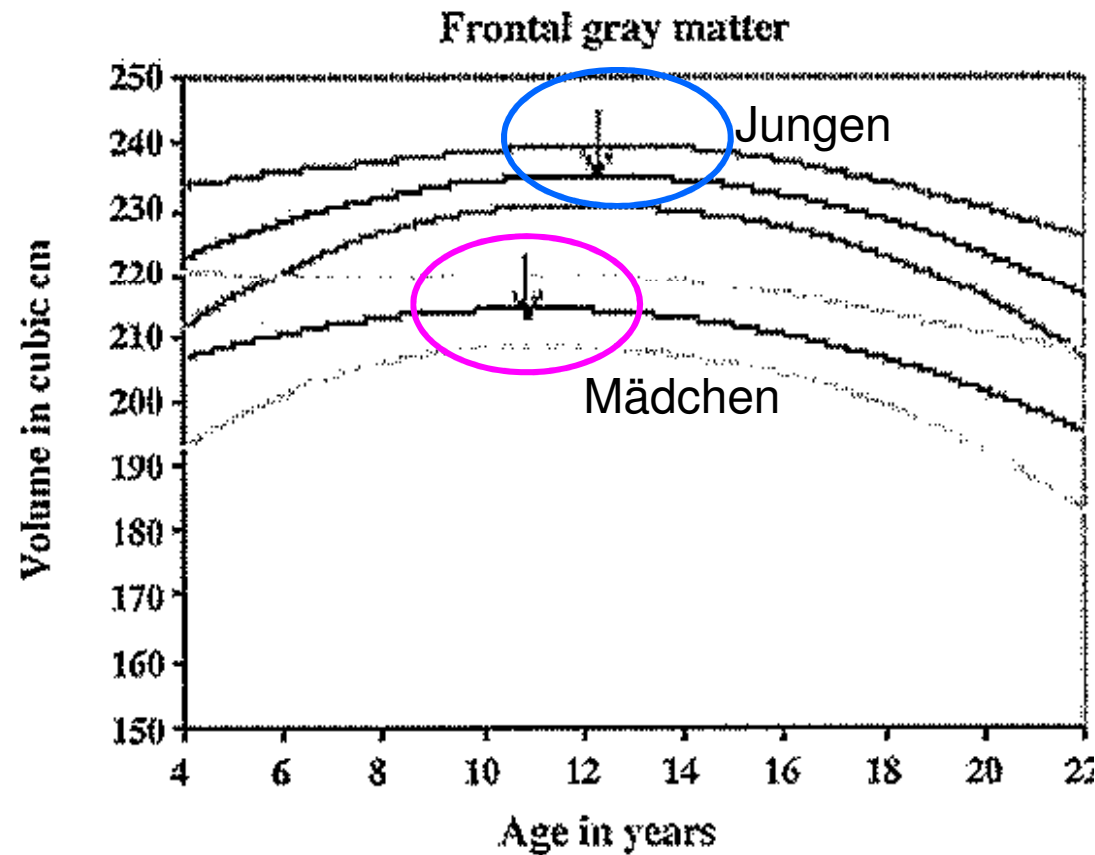


Regulation of emotions;  
learning from experience;  
weighing risks and rewards

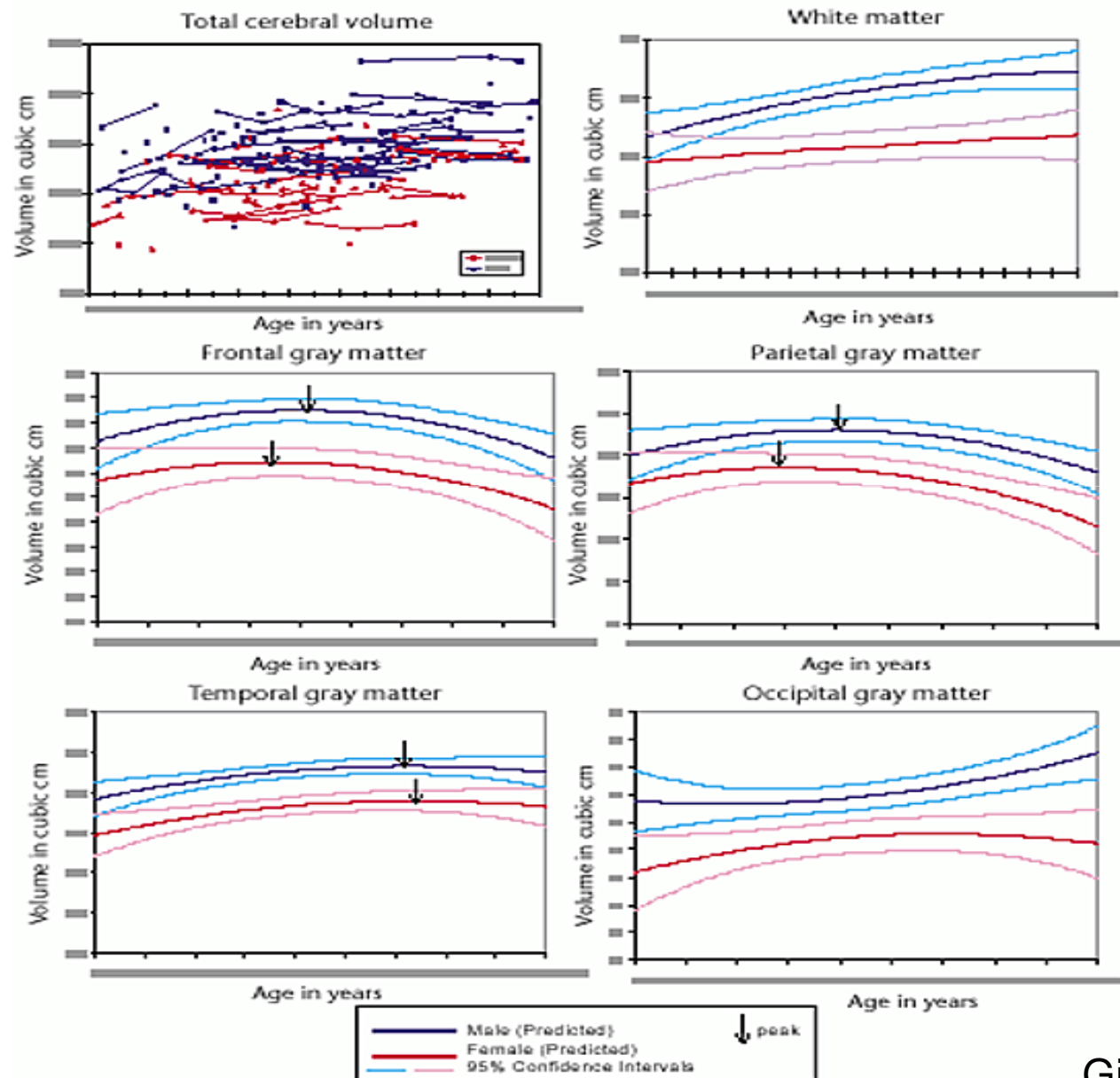
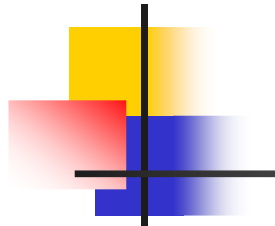


# Hirnentwicklung in der Adoleszenz

## Frontallappen



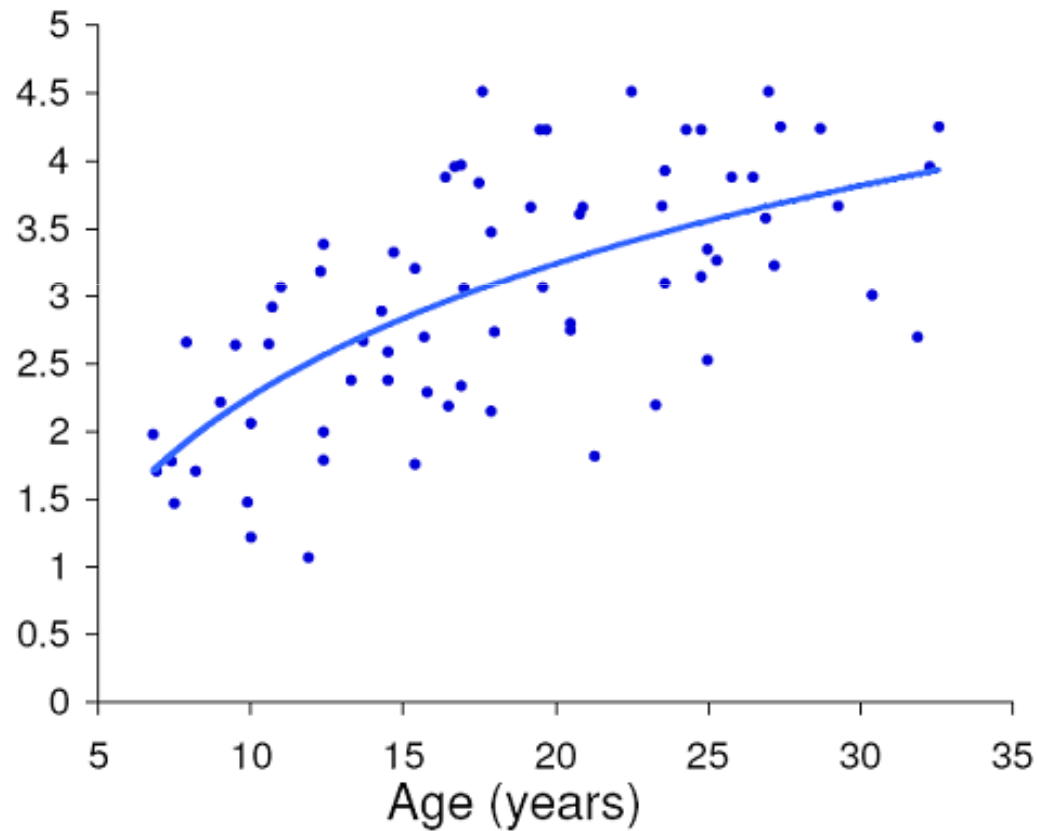
# Hirnentwicklung in der Adoleszenz



Giedd et al. 2006

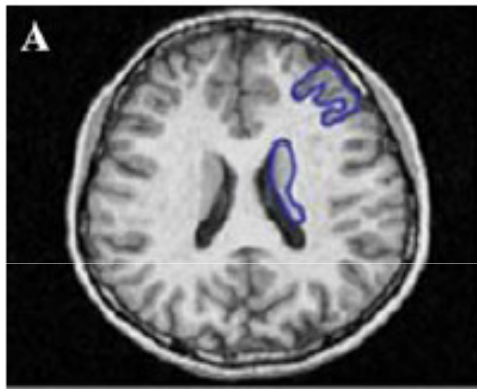
# Lineare Verbesserung der Impulskontrolle mit dem Alter

Go-No-Go-  
Accuracy

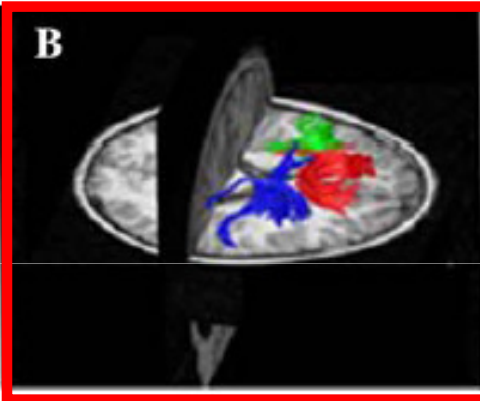


Hare et al 2007

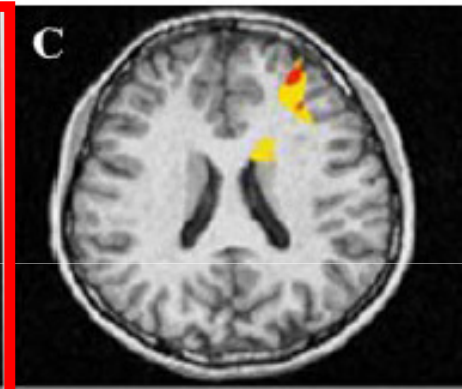
# Untersuchungsmethoden



**Morphometrie**



**DTI**



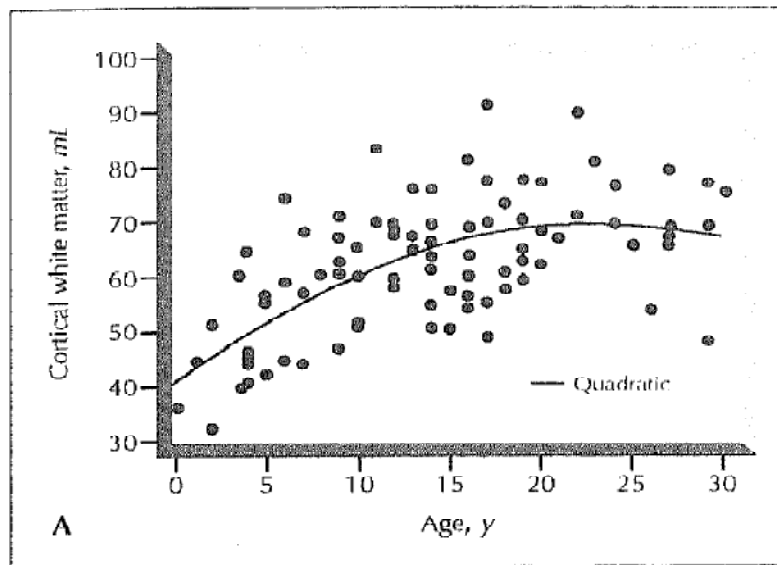
**fMRT**



**Tierversuche**

# Hirnentwicklung in der Adoleszenz

## Myelinisierung



## Verhältnis graue : weiße Substanz

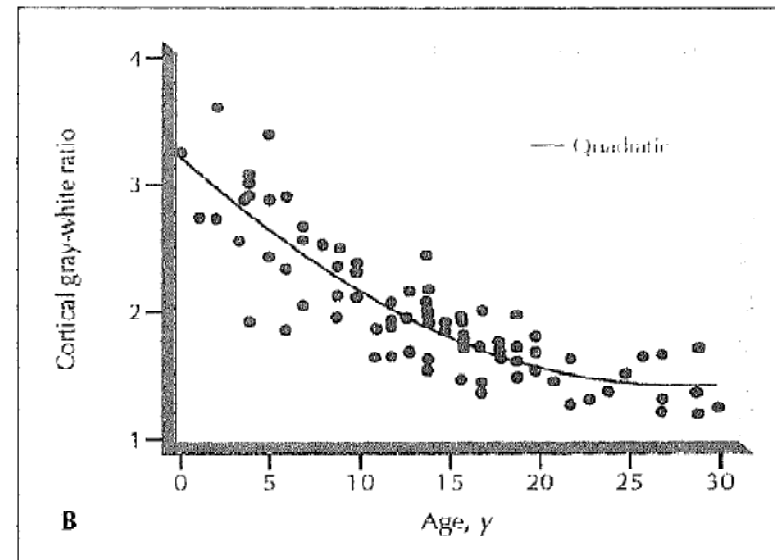
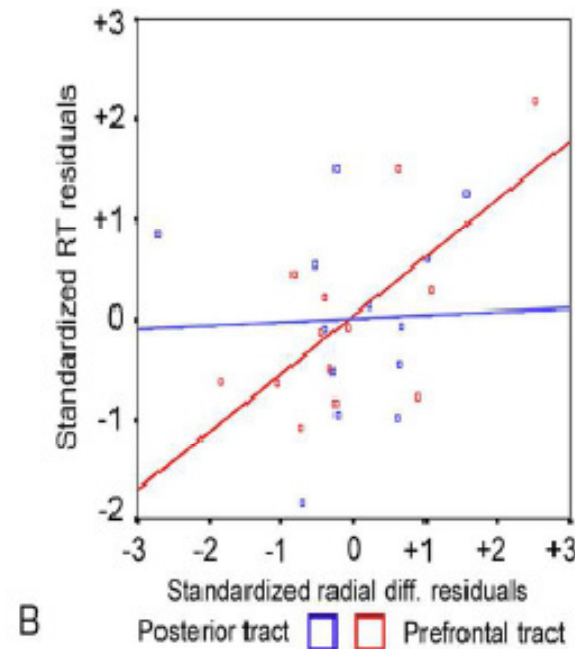
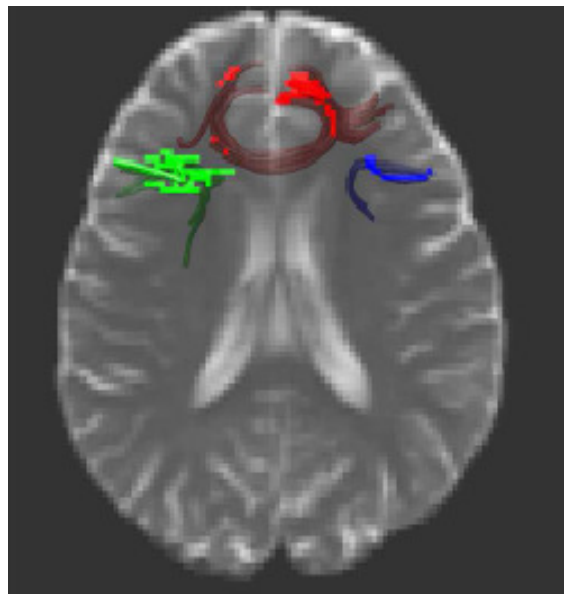


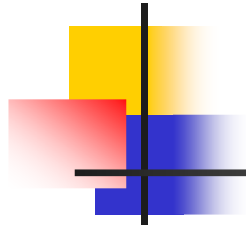
Figure 2. Cortical white matter volume (A) and gray matter to white matter ratio (B) are given across a range of years.  
Adapted from Pfefferbaum et al. [14]; with permission.

# Entwicklung der strukturellen Konnektivität in der Adoleszenz



Zunahme der fronto-striatalen Konnektivität während der Adoleszenz ist assoziiert mit Verbesserung der Impulskontrolle.

Liston et al., 2006

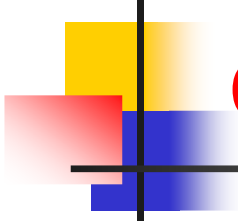


# Fragestellung

---

Welche Veränderungen in der Hirnentwicklung sind abhängig von hormonellen Veränderungen während der Pubertät?



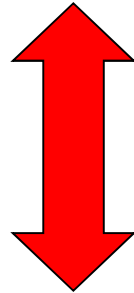


# Gonadenhormone ↔ Gehirnentwicklung

## 2 Mechanismen

### Organisierende Effekte:

**„In utero“:** Während sensibler Phasen in der Pränatalentwicklung werden große Mengen an Androgenen (primär Testosteron) im Körper des Fetus ausgeschüttet, die die cerebrale Entwicklung dauerhaft beeinflussen.



Dauerhafte Reorganisation,  
die neuronale Netze für  
aktivierende Hormoneffekte  
sensitiviert

### Aktivierende Effekte:

**„Während der Pubertät“:** Akute Effekte gonadaler Hormone auf das ausgereifte Nervensystem, die mit typischem geschlechtsspezifischem Verhalten assoziiert sind.



## Hormonunabhängige Mechanismen

Männliche Ratten zeigen eine Überproduktion von striatalen DA-Rezeptoren während der Adoleszenz, die im erwachsenen Gehirn wieder eliminiert werden



Kastration



Ovariectomie

Keine Veränderung des geschlechtsspezifischen Musters:

- d.h. Anstieg der gonadalen Hormone während der Pubertät nicht für Überproduktion der DA-Rezeptoren verantwortlich

Striatale D1 and D2 Rezeptordichte  
Mittels Autoradiographie gemessen

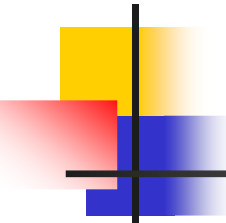
P28  
Östrogene, TEST ↑

P40

P80

**Andersen et al., 2002**

# Assoziation von Steroidhormonen und der Entwicklung der grauen Substanz beim Menschen



|                     | Boys<br>(n = 23) | Girls<br>(n = 23) | p    |
|---------------------|------------------|-------------------|------|
| <b>Age (M, SD)</b>  | 11.7 (2.3)       | 10.9 (2.1)        | n.s  |
| <b>TS (M, SD)</b>   | 2.4 (1.3)        | 2.1 (1.3)         | n.s. |
| <b>IQ (M, SD)</b>   | 107(14)          | 104 (14)          | n.s. |
| <b>GBV (M, SD)</b>  | 20.2 (2.5)       | 17.5 (1.9)        | <.01 |
| <b>TEST (M, SD)</b> | 4.8 (5.7)        | 0.9 (0.5)         | <.10 |
| <b>EST (M, SD)</b>  | 46 (27)          | 79 (77)           | n.s  |
| <b>LH (M,SD)</b>    | 2.1 (2.9)        | 1.5 (2.5)         | n.s. |
| <b>FSH (M, SD)</b>  | 1.9 (1.3)        | 2.7 (1.8)         | n.s. |

# Geschlechtsunterschiede in der Hirnentwicklung

N = 46 Jungen & Mädchen im Alter von 8 bis 16 Jahren

## **Jungen > Mädchen:**

- ★ Größeres Volumen in der Amygdala links

## **Mädchen > Jungen:**

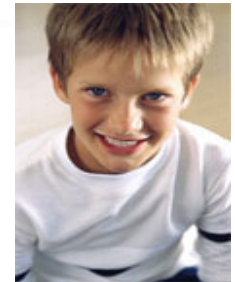
- ★ Größeres Striatum (N. caudatus, globus Pallidus & Putamen)
- ★ Größerer Hippokampus (bilateral)

Interessant bezüglich Geschlechtsabhängigkeit von neuropsychiatrischen Erkrankungen:

- TS & ADHS: Knabenlastigkeit
- Depression/ Angst: Mädchenlastigkeit nach der Pubertät

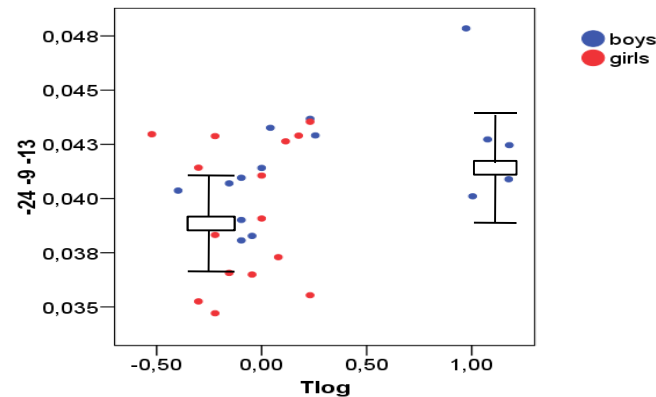
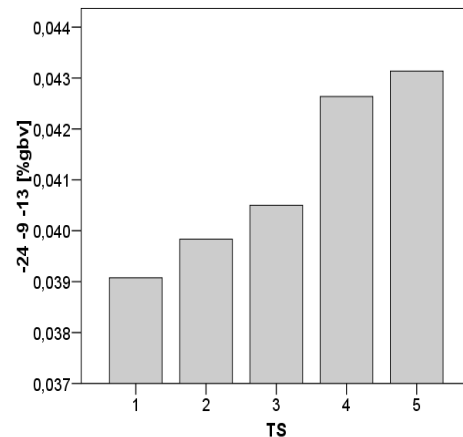
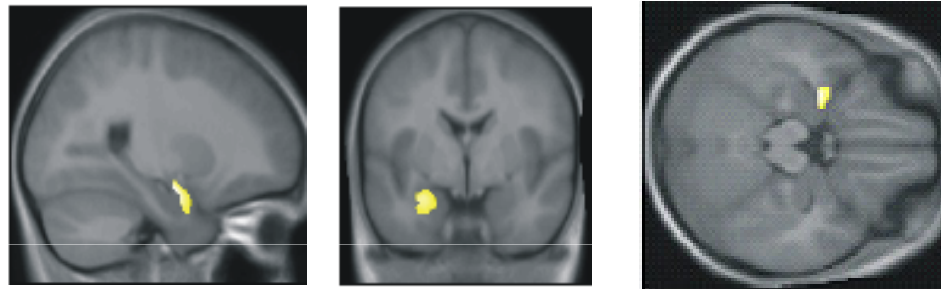


2001

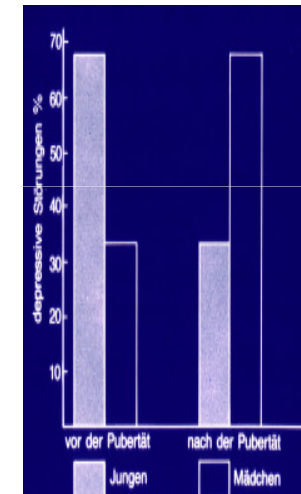


# Steroideffekte in der Amygdala

## Amygdala

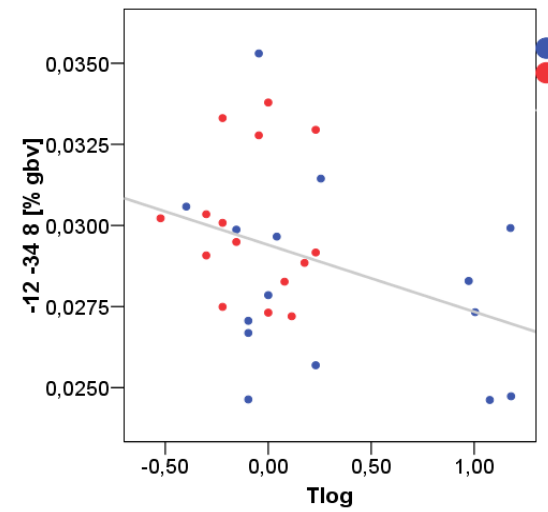
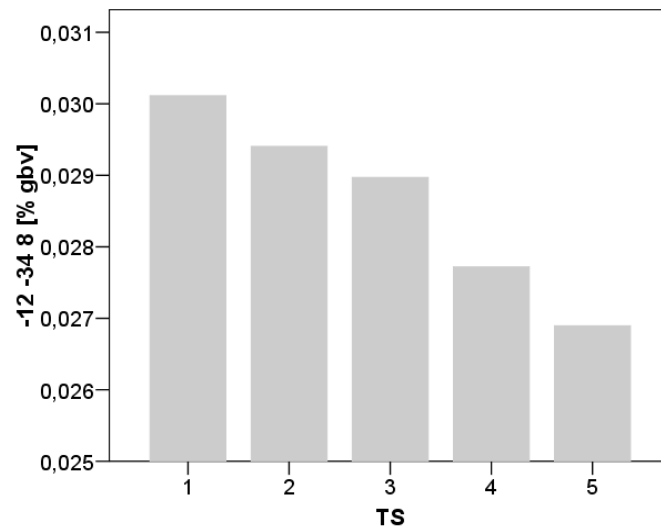
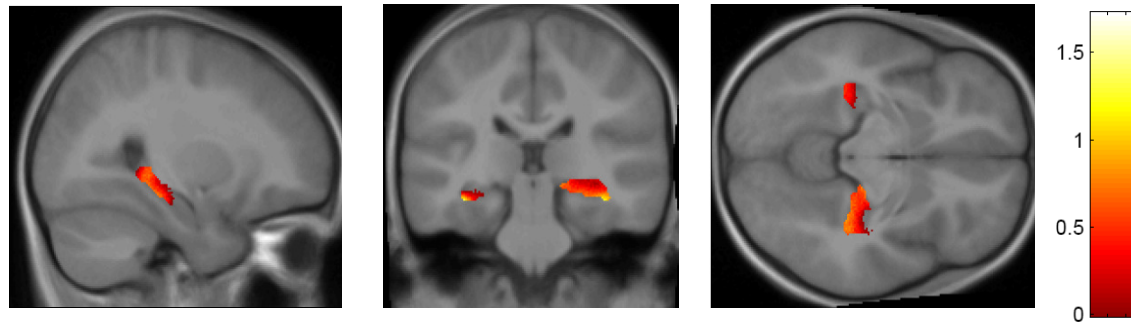
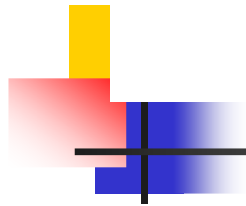


## Depressive Störungen

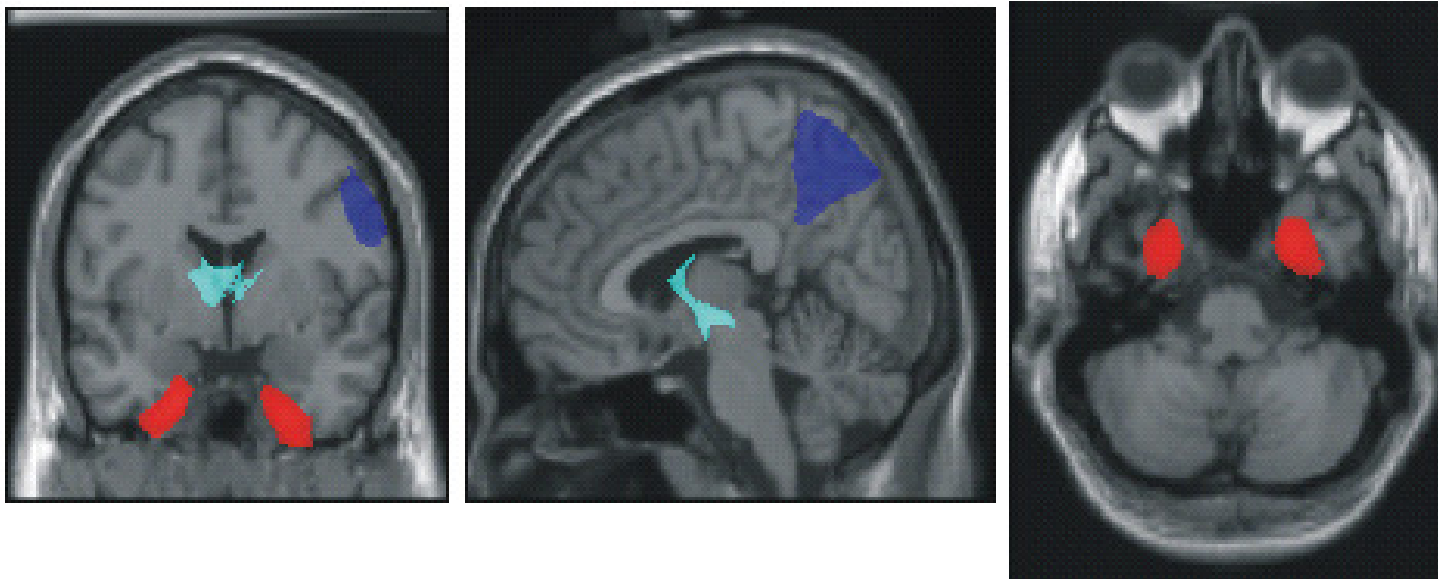


Steroidkonzentration korreliert mit Amygdalavolumen, aber nicht mit Volumen der Basalganglien.

# Steroideffekte Hippokampus

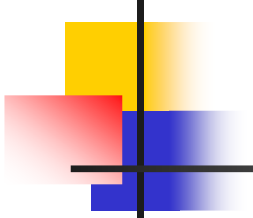


# Effekte von Pubertät und Steroidhormonen auf die Entwicklung der grauen Substanz



■ TEST (+) ■ TEST (-) ■ EST(+)

Neufang et al., Cerebral Cortex, 2009



## Fazit

---

- Signifikante Assoziationen zwischen gonadalen Steroidhormonen und regionalen Volumenunterschieden in der grauen Substanz in der Amygdala und im Hippokampus, jedoch **nicht im Striatum**.
- **Organisierende Effekte** von Steroidhormonen nicht nur in der Pränatalzeit.
- Möglicherweise beeinflussen Pubertätshormone die Ausbildung dauerhafter Geschlechtsunterschiede im Amygdala/ Hippokampus-Komplex am Ende der Adoleszenz, die dann mit einer weiteren Sensitivierung neuronaler Netzwerke für die **aktivierende Wirkung** von Steroidhormonen einhergehen.



# Dank an

Susanne Neufang, Kristin Müller, Gregor Kohls, Timo Vloet



Forschungszentrum Jülich  
in der Helmholtz-Gemeinschaft

