

# Frühkindliche emotionale Erfahrungen beeinflussen die funktionelle Entwicklung des Gehirns

Jörg Bock, Carina Helmeke, Wladimir Ovtscharoff jr, Michael Größ und Katharina Braun

## Zusammenfassung

Frühkindliche emotional gesteuerte Lernprozesse, wie die Entstehung der Kind-Eltern Beziehung, sind von grundlegender Bedeutung für die Ausbildung normaler sozioemotionaler und intellektueller Fähigkeiten. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Störungen dieser emotionalen Bindung zu Veränderungen der Gehirnorganisation und zu Defiziten nicht nur im emotionalen, sondern auch im kognitiven Bereich führen. Das Ziel unserer Forschungsarbeiten ist es, die zellulären und molekularen Mechanismen zu untersuchen, die der erfahrungsabhängigen Gehirnreifung zu Grunde liegen, und herauszufinden, in welcher Weise frühkindliche emotionale Erfahrungen diese Prozesse beeinflussen. In unseren Untersuchungen am Modell der Filialprägung des Haushühnkükens und der Elterndeprivation bei der Strauchratte konnten wir zeigen, dass die Unterbrechung des Kind-Eltern Kontaktes (Elternseparation) zu langfristigen spezifischen synaptischen Veränderungen in limbischen kortikalen Regionen führt, die bei emotionalem Verhalten, Lernen und Gedächtnisbildung eine grundlegende Rolle spielen. Zudem stellte sich heraus, dass es im Verlauf von frühkindlichen Erfahrungen zu erheblichen Veränderungen des Gehirnstoffwechsels kommt, die möglicherweise einen Ausgangspunkt für die später auftretenden synaptischen Veränderungen bilden. Weiterführende, interdisziplinäre Untersuchungen sollen zeigen, inwieweit die aus solchen tierexperimentellen Ansätzen gewonnenen Erkenntnisse einerseits in die Entwicklung neuer pädagogischer Konzepte im Vorschulbereich einfließen können, und ob sie andererseits auch dazu beitragen könnten, die Entstehung von entwicklungs- und umweltinduzierten Verhaltens- und Lernstörungen besser zu verstehen.

## Abstract

Juvenile emotional experiences influence the functional maturation of the brain. Juvenile, emotionally-steered learning events, such as the formation of socio-emotional bonds between a newly-born animal and its mother, are of fundamental importance for the establishment and maintenance of synaptic networks in the developing brain. Systematic experimental studies in animal models have shown that disturbances of this emotional attachment induce deficits not only of emotional but also in cognitive capabilities. Our aim is to investigate the cellular and molecular mechanisms underlying experience-driven brain maturation and to analyze in which way juvenile emotional experiences can influence these events. Using two different experimental models, filial imprinting in the domestic chick and parental separation in the rodent *Octodon degus*, we were able to show that disruption of the emotional bond between newly-born children and their parents induces long-term specific synaptic changes in different limbic cortical and subcortical brain areas, which play important roles in emotional and behavioural control, learning and memory formation. Moreover, juvenile emotional experiences can dramatically alter brain metabolism, a mechanism which might be a starting point to induce long-term synaptic changes. Further interdisciplinary studies will clarify in which way the knowledge obtained from such animal models can on the one hand be used to develop novel preschool teaching programs, and on the other hand may be helpful to improve our understanding of the development of emotional behavioural and learning deficits.

**Keywords:** juvenile learning; emotion; synapses; development; limbic system.

## Einleitung

Es ist seit längerem bekannt, dass Umwelteinflüsse von grundlegender Bedeutung für das Entstehen und die Aufrechterhaltung funktioneller synaptischer Netzwerke im sich entwickelnden Gehirn sind. Während die genetische Ausstattung den allgemeinen Schaltplan des Gehirns und die grundlegenden Antwortereigenschaften der Nervenzellen und damit auch die prinzipiellen Eigenschaften der wahrnehmbaren Reize und der prinzipiellen Hirnfunktionen bestimmt, dient die erfahrungs- und lerngesteuerte Feinabstimmung dieser Schaltpläne der Präzisierung und Optimierung der neuronalen und synaptischen Netzwerke. Die Balance dieses Wechselspiels zwischen endogenen und exogenen Faktoren verschiebt sich im Verlauf der Hirnentwicklung, während vorgeburtlich überwiegend die genetisch determinierten Faktoren dominieren, kommt dann vom Zeitpunkt der Geburt an die Komplexität der erfahrbaren Umwelt immer mehr ins Spiel. Die neu hinzukommenden sensorischen, motorischen und vor allem auch die emotionalen Erfahrungen übernehmen jetzt die Regie über die genetische und molekulare Zellmaschinerie, um die weitere Hirnentwicklung optimal auf die Umwelt- und Lebensbedingungen des heranwachsenden Individuums abzustimmen, mit all seinen individuellen Eigenschaften und Talenten, aber auch mit seinen Limitierungen und Fehlfunktionen.

Eines des bekanntesten und das wohl am besten neurobiologisch untersuchte Beispiel für einen frühkindlichen Lernprozess ist die Filialprägung (Lorenz 1935; Hess 1959). Prägungsvorgänge unterscheiden sich von adultem Lernen durch einige charakteristische Merkmale, so finden sie beispielsweise innerhalb bestimmter „sensibler Phasen“ des Lebens statt (Immelmann und Suomi 1982). Der Zeitpunkt solcher sensiblen Phasen ist größtenteils genetisch determiniert, während die Zeitspanne, in der diese Zeitfenster geöffnet sind, in hohem Maße von Umwelteinflüssen beeinflusst wird. Ein weiteres Merkmal von Prägungsprozessen ist, dass bereits eine kurze Erfahrung mit dem zu erlernenden Reiz, Objekt oder Situation genügt, um dauerhaft im Gedächtnis verankert zu werden. Zu den bekanntesten Beispielen von Prägungslernen gehören die Nachlaufprägung bei nestflüchtenden Vogelarten (Lorenz 1935; Hess 1959), sowie die Sexualprägung und das Gesangslernen bei Singvögeln (Immelmann 1972; Bolhuis 1991). Prägungsphänomene sind aber nicht auf Vögel beschränkt, auch in anderen Tiergruppen findet man eine ganze Reihe von



Beispielen. So sind etwa bei Säugern Prägungsphänomene unter anderem beim Meerschweinchen und bei der mit dem Meerschweinchen verwandten Strauchratte (*Octodon degus*) beschrieben und untersucht. Degujunge prägen sich im Verlauf ihrer Postnatalentwicklung auf einen von der Mutter geäußerten Laut und zeigen in Verhaltenstests eine starke Präferenz für diesen Laut gegenüber Alternativtönen (Braun und Scheich 1997; Poeffel und Braun 1997). Aber auch beim Menschen wurde der Begriff Prägung eingeführt (Gray 1958), hier sind insbesondere olfaktorische und akustische Prägungsphänomene beschrieben worden. Beispielsweise bevorzugen Säuglinge den Brustgeruch ihrer Mutter gegenüber anderen Gerüchen (MacFarlane 1975) und gegenüber dem Geruch anderer Frauen, während mit der Flasche aufgezogene Säuglinge eine solche Präferenz nicht zeigen (u.a. Cernoch und Porter 1985). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass Säuglinge eine frühe Präferenz für die Stimme ihrer Mutter entwickeln (DeCasper und Fifer 1980).

Die Charakteristika solcher frühkindlichen Lern- und Erfahrungsprozesse lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Grad der frühkindlichen geistigen Förderung und der Qualität des emotionalen Umfelds und den späteren intellektuellen und sozio-emotionalen Fähigkeiten vermuten (Grossmann 1977; Ernst 1993; Egle et al. 1997; Furukawa et al. 1998; 1999; Kächele 2000). Diese Hypothese wird durch eine Reihe tierexperimenteller Arbeiten, sowie durch systematische Beobachtungen an Heimkindern bestärkt, in denen sich zeigte, dass das Fehlen adäquater Umweltbedingungen während sensibler Entwicklungsphasen schwerwiegende und nur unvollkommen reparable Defizite der intellektuellen und emotionalen Kompetenzen verursacht. Heimkinder, die ohne echte Bezugsperson aufwuchsen (Goldfarb 1943; Spitz 1945; Klaus und Kennell 1976; Rutter 1991; Rutter et al. 2001), sozial depriviert aufgewachsene Affen (Harlow und Harlow 1962; Röder et al. 1989; Suomi 1991) und Nager (Hall 1998) entwickeln Verhaltensstörungen und verminderte Lernleistungen. In einer Langzeitstudie an Heimkindern konnte Skeels (1966) nachweisen, dass neben einer mangelhaften intellektuellen Förderung vor allem die emotionale Deprivation für diese Defizite verantwortlich ist. Befunde der Studien von O'Connor und Rutter (2000) an rumänischen Heimkindern weisen in ähnliche Richtung.

Die für frühe Lernprozesse charakteristische enorme Stabilität des Erlernten/Erfahrenen und dessen Auswirkungen auf viele Aspekte des späteren Lebens lassen vermuten, dass solchen Lernprozessen, die in einem noch nicht vollständig ausgereiften und gewissermaßen noch „naiven“ Gehirn verarbeitet werden, neuronale Mechanismen zu Grunde liegen, die im adulten, und „erfahrenen“ Gehirn nicht mehr in dieser Form auftreten. Ähnlich wie bei der psychischen Entwicklung lassen sich auch bei der Hirnentwicklung sensible Phasen, d.h. Zeitfenster erhöhter neuronaler Plastizität identifizieren. Ganz analog zur Entwicklung der sensorischen Cortices, scheinen die Neurone in den assoziativen präfrontalen Kortextbereichen während bestimmter Entwicklungsphasen in Bezug auf die Veränderbarkeit ihrer synaptischen Verschaltungen besonders plastisch, d.h. „lernfähig“ zu sein. Jede Kortextregion zeigt charakteristische Phasen der Synapsenvermehrung und der Synapsenverminderung (Huttenlocher 1979; Bourgeois und Rakic 1993; Wolf und Mislner 1993), und diese Phasen der synaptischen Reorganisation korrelieren zeitlich höchstwahrscheinlich mit den sensiblen Phasen für frühkindliche Lern- und Erfahrungsprozesse.

Aufbauend auf den geschilderten Beobachtungen beim Menschen und basierend auf experimentellen Befunden an verschiedenen Tiermodellen gehen wir der Frage nach, inwieweit frühe Erfahrungs- und Lernprozesse eine grundlegende Reorganisation von initial noch unspezifisch organisierten neuronalen Verschaltungen im Gehirn induzieren. Unsere Hypothese postuliert, dass diese neuronalen Veränderungen im Zuge einer Anpassung an veränderte Umweltbedingungen allmählich zur Ausformung von präzisierten und damit effizienteren synaptischen Netzwerken führen, welche letztendlich die neuronale Basis für spätere Verhaltens- und Lernleistungen bilden.

### **Filialprägung: Ein Tiermodell für die Entstehung der emotionalen Bindung des Neugeborenen an die Eltern**

Um die Frage zu klären, ob positive emotionale Erfahrungen die funktionelle Entwicklung des Gehirns messbar beeinflussen können, haben wir eines der bekanntesten und auf Verhaltensebene wohl am detailliertesten untersuchten Tiermodelle für einen frühkindlichen emotionalen Lernprozess ausgewählt – die Entstehung der emotionalen Bindung zwischen dem Neugeborenen und der Mutter (bzw. den Eltern), ein Vorgang der klas-

sischerweise von den Ethologen und Psychologen auch als Filialprägung bezeichnet wird (s.o.).

Beim Laborexperiment zur akustischen Filialprägung von Haushuhnküken werden neugeborene Küken für eine bestimmte Zeit mit einem künstlichen Glucklaut beschallt. Gleichzeitig haben Küken dabei die Möglichkeit, mit einer Hennenattrappe Kontakt aufzunehmen. Dieser Sozialkontakt stellt für die Tiere die erste positive emotionale Situation in ihrem Leben dar. Bei diesem, wenn auch sehr künstlichen und reizreduzierten Sozialkontakt entsteht eine Assoziation zwischen einem zunächst bedeutungslosen akustischen Reiz (künstliche Stimme der Mutter) und der emotionalen Situation. Die Küken lernen diesen spezifischen Tonreiz von anderen Tonreizen zu unterscheiden, sie entwickeln eine Präferenz für diesen künstlichen Glucklaut und sie reagieren mit einer spezifischen Hinwendungsreaktion zu diesem emotionalen Reiz, sie werden darauf „geprägt“. Im Verlauf dieses stark emotional gesteuerten Lernprozesses kommt es in verschiedenen assoziativen Vorderhirngebieten zu dramatischen Veränderungen der metabolischen, physiologischen, biochemischen und morphologischen Eigenschaften von Neuronen und ihrer synaptischen Verbindungen.

Mit verschiedenen Methoden lässt sich beispielweise nachweisen, dass die geprägten Küken tatsächlich stärker als die naiven Kontrolltiere auf den erlernten Tonreiz reagieren, und welche Hirnregionen an diesem Erkennungsprozess beteiligt sind. Mithilfe der 2-Fluoro-Deoxyglucose-(2-FDG)-Methode, mit der sich die Stoffwechselaktivität verschiedener Gehirnareale bestimmen lässt, konnten verschiedene prägungsrelevante Vorderhirnregionen identifiziert werden (Wallhäuber und Scheich 1987; Bock et al. 1996; Bock et al. 1997), die vermutlich assoziativen Kortextregionen beim Säugler analog sind (Metzger et al. 1996; 1998). Präsentiert man den geprägten Küken den erlernten künstlichen Mutterlaut, so zeigen diejenigen Vorderhirnregionen (z.B. das medio-rostrale Neostriatum/Hyperstriatum ventrale MNH), die an der Wiedererkennung und vermutlich auch an der emotionalen Bewertung dieses Reizes beteiligt sind, eine stark erhöhte 2-FDG-Aufnahme im Vergleich zu naiven Kontrolltieren, die den selben Tonreiz zum ersten Mal in ihrem Leben gehört hatten (Abbildung 1A).

Als Antwort auf den erlernten akustischen Prägestimulus ergaben elektrophysiologische Ableitungen eine erhöhte Aktivität von MNH-Neuronen (Bredenkötter und Braun

1997; Bredenkötter und Braun 2000), während in Mikrodialyseuntersuchungen eine erhöhte Glutamatausschüttung bei geprägten Tieren gemessen werden konnte (Gruß und Braun 1996) (Abbildung 1C). In der prägnungsrelevanten Vorderhirnregion MNH konnten darüber hinaus auch morphologisch nachweisbare synaptische Veränderungen gemessen werden. Während initial, d.h. bereits innerhalb von 90 Minuten, eine Vermehrung von synaptischen Kontakten (S. Jiang, unveröffentlichte Befunde) zu beobachten ist, kommt es im weiteren Verlauf dieses Lernvorgangs bei den geprägten Küken zu einer ca. 45% igen Reduktion von Spinesynapsen, der sich etwa ab dem achten Lebens- tag manifestiert (Wallhäußer und Scheich 1987; Bock und Braun 1998; 1999a; b). In-

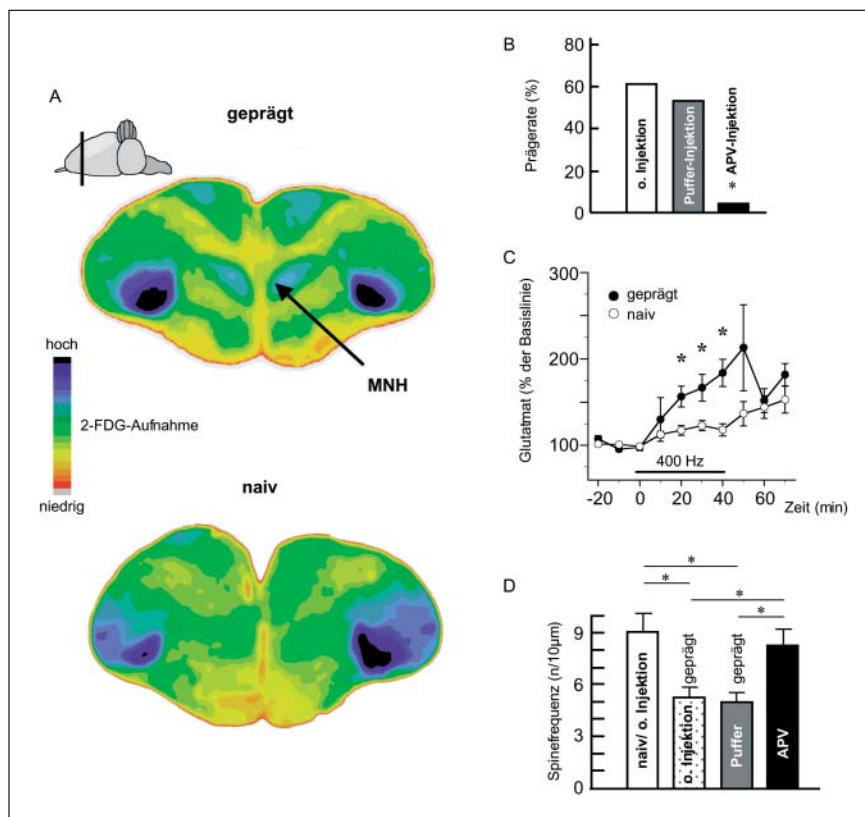
teressant ist, dass weder die Synapsenneubildung noch der Synapsenabbau bei naiven Küken, oder bei Küken, die mit der gleichen Reizmenge passiv "berieselt" wurden, stattfindet. Demnach werden sowohl die lerninduzierte Synapsenvermehrung als auch der nachfolgende Abbau von Spinesynapsen offenbar nur dann ausgelöst, wenn dem Tier ermöglicht wird, eine Assoziation zwischen dem akustischen Prägestimulus und der emotional positiven Situation zu bilden (Bock und Braun 1998). Offenbar kommt es also im Verlauf dieses emotionalen Lernvorgangs in höheren assoziativen Regionen des Gehirns zu einer sogenannten Synapsenselektion (vgl. Scheich 1987): Aus einem bei Geburt vorhandenen, bzw. kurzfristig neu gebildeten Überangebot von relativ unspezifi-

schen synaptischen Verbindungen werden während des Lernvorgangs höchstwahrscheinlich nur diejenigen Synapsen aktiviert, die den emotional bedeutungsvollen Reiz verarbeiten. Diese Verbindungen bleiben im Netzwerk verankert und werden anschließend über intrazelluläre Prozesse noch verstärkt, während gleichzeitig die "überzähligen", wenig genutzten und vergleichsweise inaktiven Verbindungen abgebaut werden. Das Resultat dieses "Ausjätprozesses" sind synaptische Verschaltungsmuster, die sehr viel präziser auf die bedeutungsvollen, für das Überleben in freier Natur wichtigen, Reize reagieren können.

Sowohl diese morphologisch nachweisbaren synaptischen Veränderungen, als auch der Lernprozess selbst scheinen durch die durch den Prägereiz ausgelöste Glutamatausschüttung und die Aktivierung der glutamatergen NMDA-Rezeptoren vermittelt zu werden. Blockiert man die NMDA-Rezeptoren während des Lerntrainings, können die Küken nicht mehr die Assoziation zwischen dem Prägeton und der emotionalen Situation bilden (Bock et al. 1996) (Abbildung 1B). Interessanterweise entwickeln diese trainierten, jedoch "unprägbaren" Küken weder die mit dem Lernvorgang einhergehende Erhöhung der reizevozierbaren Hirnaktivierbarkeit, noch zeigen sie Veränderungen der Synapsendichten. D.h. die Blockade der NMDA-Rezeptoren unterdrückt nicht nur den Lernprozess selbst, sondern auch die mit ihm einhergehende Synapsenselektion (Bock und Braun 1999a) (Abbildung 1D)

#### Unterbrechung des Eltern-Kind-Kontaktes: traumatische Erlebnisse als Ursache für eine gestörte Entwicklung von Verhalten und Gehirn?

Am Beispiel der Filialprägung des Kükens hat sich gezeigt, dass bei Tieren, die keinerlei Sozialkontakt zu einer (künstlichen) Mutter hatten, offenbar die Auslöser für die Reduktion von überschüssigen synaptischen Kontakten fehlen. Als Resultat entwickeln sich vermutlich unvollständig oder fehlerverschaltete neuronale Netzwerke, die die Ursache für eine gestörte Verhaltensentwicklung sein könnten. Auch bei Säugern, einschließlich dem Menschen, wurden solche synaptischen Reorganisationsprozesse beschrieben (s.o), ohne dass sie bisher im Zusammenhang mit frühkindlichen emotionalen Erfahrungs- und Lernprozessen in Verbindung gebracht werden konnten. Die zitierten neuroanatomischen Arbeiten von Peter Huttenlocher, Pasko Rakic und Joachim Wolff und Mitarbeitern an menschlichen und



**Abb. 1:** Veränderungen im Vorderhirn von Haushuhnküken nach akustischer Filialprägung. **A:** Falschfarbendarstellungen von 2-Fluoro-Deoxyglucose (2-FDG) Autoradiogrammen im Bereich des prägnungsrelevanten MNH (mediorostrales Neostriatum/ Hyperstriatum ventrale). Gezeigt ist jeweils ein Schnitt eines geprägten (oben) und eines naiven Kükens (unten), die kleine Graphik oben zeigt eine laterale Ansicht eines Kükengehirns mit eingezeichneter Schnittebene der unten dargestellten Autoradiogramme. Geprägte Küken zeigen eine erhöhte 2-FDG Aufnahme (Maß für die Stoffwechselaktivität des Gehirns) im MNH als Antwort auf den erlernten Prägestimulus. **B:** Prägerfolg in Hühnerküken mit und ohne Injektion des NMDA-Antagonisten APV. APV-injizierte Tiere sind nicht mehr prägnbar. **C:** Mikrodialyse-Messungen zur Bestimmung der Glutamatausschüttung während Stimulation mit dem Prägereiz in naiven und geprägten Küken. Geprägte Küken zeigen eine signifikant erhöhte Glutamatausschüttung. **D:** Spinefrequenzen von MNH-Neuronen in naiven, geprägten und APV-injizierten, unprägbaren Küken. APV-Injektionen während der Filialprägung verhindern die selektive Eliminierung dendritischer Spines nahezu vollständig.



nicht-menschlichen Primaten haben gezeigt, dass es während der Hirnentwicklung in verschiedenen Gehirnarealen, wie z.B. dem erst spät postnatal ausreifenden Präfrontalkortex, Phasen der Synapsen Neubildung und Phasen des Synapsenabbaus gibt. Vermutlich handelt es sich auch hierbei um einen Selektionsprozess, der, ganz vergleichbar wie am Beispiel der Filialprägung erläutert, auch beim Menschen wahrscheinlich mehr als bisher vermutet über Lern- und Erfahrungsprozesse gesteuert wird.

Der Vorteil dieser erfahrungsgesteuerten Reifung des Gehirns, die optimale Anpassung der Hirnfunktionen an die jeweiligen Umweltbedingungen, in die das neugeborene Individuum hineingeboren wird, wurde im vorangegangenen Abschnitt bereits erläutert. Diese ausgeprägte Plastizität des jungen, noch ausreifenden Gehirns bedingt jedoch auch eine große Vulnerabilität gegenüber ungünstigen Umweltbedingungen, z.B. emotionale Deprivation oder traumatische Erlebnisse. Auch fehlende, oder negative Umweltfaktoren können die selektiven Auf- und Abbauprozesse von Synapsen beeinflussen, jedoch vermutlich in eine andere Richtung. Die daraus vielleicht resultierenden "Verschaltungsfehler" im limbischen System könnten den eingangs beschriebenen Verhaltensstörungen bei Mensch und Tier und vielleicht auch bestimmten psychischen Erkrankungen zugrunde liegen (Braun und Bogerts 2001).

Untersuchungen in unserem Labor an jungen Strauchratten (*Octodon degus*) (Abbildung 2) stützen diese Hypothesen. Wir haben diese Tierart als Modell für unsere Untersuchungen gewählt, weil sie, im Gegensatz zur normalerweise in der Forschung verwendeten Labormaus oder -ratte sofort nach der Geburt bereits mit allen Sinnessystemen die Veränderungen ihrer Umwelt wahrnimmt. Darüber hinaus besitzen Degus, ebenso wie der Mensch, ein komplexes Familien- und Sozialverhalten, welches unter anderem über ein umfangreiches vokales Kommunikationsverhalten vermittelt wird. Eine weitere (wenn auch vielleicht anzweifelbare...) Parallele zum Menschen ist, dass sich die Deguväter aktiv an der Jungenaufzucht beteiligen. Aufgrund dieser Eigenschaften lässt sich an Strauchrattenfamilien in idealer Weise der Einfluss der Kind-Eltern-Interaktion auf die Hirnentwicklung beim Säuger studieren.

Ein Experiment, welches wir im Labor durchführen, besteht darin, dass die Jungtiere, während verschiedener Phasen der Entwicklung wiederholt oder chronisch von den Eltern und Geschwistern getrennt wer-

den. Die Degujungen werden somit einer sehr negativen, mit Stress und Angst verbundenen emotionalen Situation ausgesetzt. Was passiert nun im Gehirn, wenn die Degujungen zum ersten Mal im Leben von ihrer Familie getrennt werden? Mithilfe der 2-FDG-Methode konnten wir zeigen, dass insbesondere die Regionen des limbischen Systems, der cinguläre Kortex, Präfrontalkortex, Hippocampus und Thalamus, eine deutliche Reduktion des Hirnstoffwechsels während der Trennung von Eltern und Geschwistern aufweisen (Abbildung 3).

Es scheint also, als ob das juvenile Gehirn seine Aktivitäten während angst- und stressbelasteter Situationen auf "Sparflamme" setzt. Führen diese akut auftretenden hirnbioologischen Veränderungen, insbesondere wenn sie über einen längeren Entwicklungszeitraum induziert werden, zu längerfristigen synaptischen Veränderungen in präfrontalen Kortexarealen? Strauchrattenjunge, die während ihrer ersten drei Lebenswochen täglich stundenweise von ihren Eltern getrennt wurden, zeigen später eine signifikant erhöhte (140 %) Dichte von Spinesynapsen im Vergleich zu Kontrolltieren (Helmeke et al. 2001a; b) (Abbildung 4A). Es tritt hier also ein vergleichbarer Effekt auf, wie wir ihn bereits bei der Filialprägung beobachtet hatten, wo die deprivier-



Abb. 2: Degujungtiere im Alter von zwei Tagen.

ten Tiere mehr Spinesynapsen als die unter normalen sozialen Bedingungen aufgewachsenen Tiere besaßen. Es ist also durchaus denkbar, dass das normalerweise stattfindende „Ausjäten“ von Synapsen durch diese frühe Negativerfahrung blockiert, oder zumindest zeitlich verzögert wird. Darüber hinaus könnte die bei den deprivierten/gestressten Tieren erhöhte Synapsendichte auch durch eine über Stress oder Angst induzierte überschießende Synapsenvermehrung erklärbar sein. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten zudem, dass neben der erhöhten Spinesynapsendichte bei den deprivierten Tieren eine

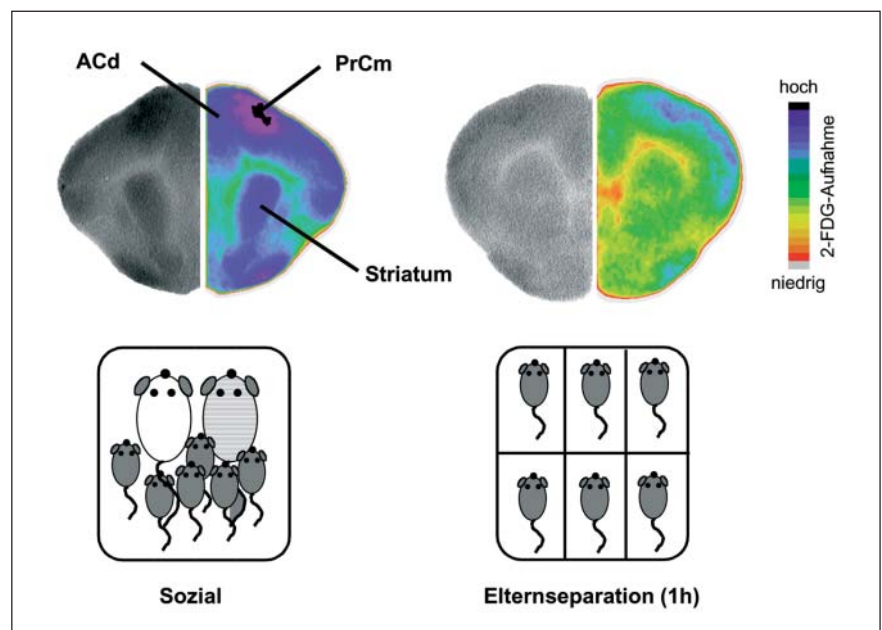
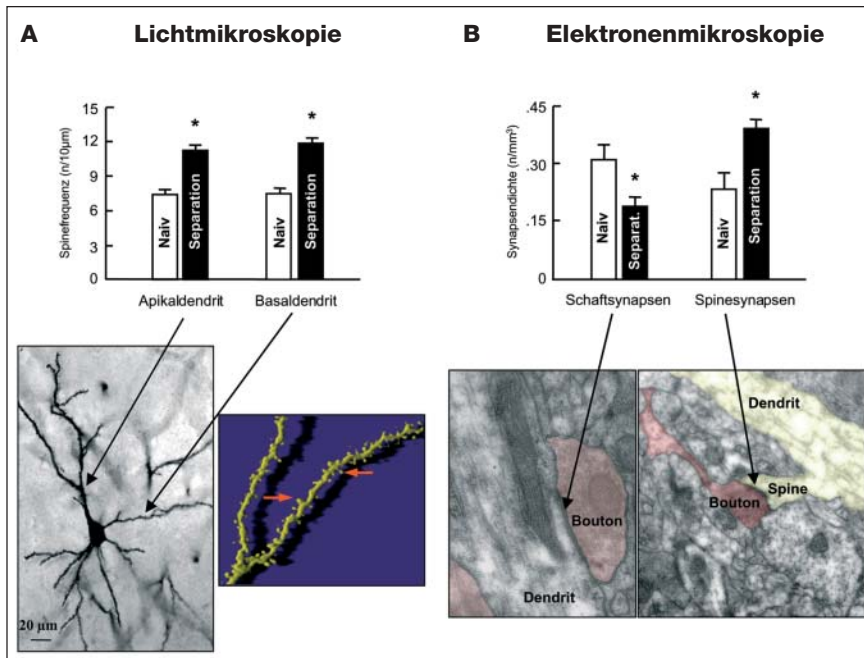


Abb. 3: Stoffwechselaktivität (gemessen als 2-FDG - Aufnahme) im Vorderhirn von acht Tage alten Degujungtieren im Sozialverband (links) und während Separation von den Eltern (rechts). Gezeigt sind Originalautoradiogramme (linke Schnitthälften) und die dazugehörigen Falschfarbendarstellungen (rechte Schnitthälften) von Frontalschnitten im Bereich des Präfrontalkortex (PrCm = präzentral medialer Kortex; ACd = anterior cingulärer Kortex). Die separierten Tiere zeigen eine deutlich verminderte Aktivität im Vergleich zu den sozialen Tieren.



**Abb. 4: Synaptische Veränderungen an Pyramidenzellen des ACd von *Octodon degus* nach Elternseparation. A: Lichtmikroskopisch quantifizierte Spinefrequenzen von Golgi-Cox gefärbten Pyramidenzellen (unten links). Unten rechts ist ein mit Hilfe eines Konfokalmikroskops aufgenommener Dendritenabschnitt einer mit Lucifer-Yellow gefüllten Pyramidenzelle gezeigt, um die dendritischen Spines (Pfeile) deutlicher zu zeigen. Separierte Degujungtiere weisen signifikant erhöhte Spinefrequenzen auf. B: Elektronenmikroskopisch quantifizierte Dichten von Schaftsynapsen (unten links dargestellt) und Spinesynapsen (unten rechts dargestellt). Die präsynaptischen Anteile der Synapsen sind jeweils rot hervorgehoben. Separierte Degujungtiere zeigen signifikant erhöhte Spinesynapsendichten und gleichzeitig signifikant verringerte Schaftsynapsendichten.**

50% ige Reduktion von Schaftsynapsen zu beobachten ist, d.h. es kommt zu einer subtilen Verschiebung von synaptischen Gleichgewichten (Helmeke et al. 2001a) (Abbildung 4B).

Veränderungen der Spinesynapsendichten finden sich bei den deprivierten Tieren nicht nur im cingulären Kortex und im Präfrontalkortex, sondern auch in anderen limbischen Regionen, wie z.B. im Nucleus Accumbens, in der Amygdala und im Hippocampus. Die synaptischen Veränderungen können jedoch je nach Hirnregion in ganz unterschiedliche Richtung gehen, d.h. die synaptischen Verschaltungsmuster werden bei den deprivierten Tieren offenbar regionsspezifisch reorganisiert, so dass längerfristig daraus eine veränderte Balance der Wechselwirkungen zwischen den limbischen Hirnregionen resultieren kann. Aber nicht nur die Gleichgewichte der Synapsen selbst sind bei den frühkindlich gestressten bzw. deprivierten Tieren verschoben, sondern es verschieben sich auch die Gleichgewichte der Neurotransmitter und ihrer Rezeptoren, wie Dopamin, Serotonin, GABA – Transmitter, die im Gehirn bei der Modulation von Emotionen eine zentrale Rolle spielen. Bereits drei Tage nach wenigen kurzen, nur einige Minuten dauernden, Trennungsepisoden erhöhen sich dopaminerge und serotonerge Rezeptorsubtypen im präfrontalen Kortex, Hippocampus und Amygdala (Ziabreva et al. 2003a; b). Diese separationsinduzierten Rezeptorveränderungen lassen sich durch einen während der Trennungssituation präsentierten, erlernten

emotionalen Reiz, den Lockruf der Mutter (Braun und Scheich 1997; Poeggel und Braun 1997; Braun und Poeggel 2001), völlig unterdrücken, d.h. die akustische Präsenz der Mutter besitzt offenbar eine "protektive" Wirkung. Längerfristig findet sich dann bei den deprivierten gestressten Strauchratten eine veränderte Dichte von dopaminergen und serotonergen Fasern in verschiedenen Regionen des medialen Präfrontalkortex (Braun et al. 2000), d.h. auch hier kommt es wieder zu einer Dysbalance von afferenten Fasern und ihren Synapsen.

### Schlussfolgerungen und Ausblick

Können positive und negative Gefühlserfahrungen während der ersten Lebensphase auch beim Menschen die Entwicklung der limbischen synaptischen Verschaltungsmuster beeinflussen? Klinische Studien weisen immer mehr in diese Richtung. Belastende Ereignisse wie der Verlust oder die Trennung der Eltern oder Misshandlungen könnten auch beim menschlichen Säugling und Kleinkind die synaptischen Umbauprozesse in den limbischen Emotionsschaltkreisen verändern. Die Folge solcher Fehlverschaltungen im Gehirn: Ein falsch geknüpftes neuronales Netzwerk, das Verhaltens- oder Lernstörungen bis hin zu psychischen Erkrankungen bewirken kann. Umgekehrt sollten jedoch auch positive Perspektiven betrachtet werden, die sich aus den tierexperimentellen Befunden ableiten lassen. Die Anpassungsfähigkeit des neugeborenen bzw. frühkindlichen Gehirns ermöglicht es

Eltern und Erziehern in den ersten Lebensjahren, d.h. im Vorschulalter, die Entwicklung der limbischen Schaltkreise der Kinder über eine intellektuelle und emotionale Förderung zu optimieren. Gerade diese frühe Phase muss dazu genutzt werden, die hirnbioologische Basis für spätere Lernleistungen und sozio-emotionale Kompetenz zu bilden. Zukünftige interdisziplinäre Forschungsinitiativen sollten sich daher damit beschäftigen, wie die neuen entwicklungsbiologischen Erkenntnisse nutzbringend in eine verbesserte frühe (vor-)schulische Erziehung integriert werden können. Darüber hinaus müssen auch Fragen angegangen werden, inwieweit entwicklungsbedingte hirnbioologische Fehlentwicklungen und die damit einhergehenden Verhaltensstörungen optimal korrigiert werden können, und zwar auch noch während späterer Lebensphasen, in denen die Anpassungsfähigkeit des Gehirns nicht mehr so stark ausgeprägt ist wie in den ersten Lebensjahren.

### Danksagung

Wir danken Ute Kreher, Petra Kremz und Susann Becker für tatkräftige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft sowie das Land Sachsen-Anhalt haben unsere Forschung langjährig unterstützt.

### Literatur

Bock J. und Braun K. (1999a): Blockade of N-methyl-D-aspartate receptor activation suppresses learning-induced synaptic elimination. *Pro-*



- ceed. Natl. Acad. Sci. USA* 96(5): 2485-2490.
- Braun K. und Bogerts B. (2001): Erfahrungsgesteuerte neuronale Plastizität: Bedeutung für Pathogenese und Therapie psychischer Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 72: 3-10.
- Gruß M. und Braun K. (1996): Stimulus-evoked glutamate in the medio-rostral neostriatum/hyperstriatum ventrale of domestic chick after auditory filial imprinting: an in vivo microdialysis study. *J. Neurochem.* 66: 1167-1173.
- Helmeke C. und Ovtcharoff jr W., Poeggel G. und Braun K. (2001a): Juvenile emotional experience alters synaptic composition in the anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex* 11: 717-727.
- Ziabreva, I., Poeggel G., Schnabel R. und Braun K. (2003): Separation-induced receptor changes in the hippocampus and amygdala of *Octodon degus*: Influence of maternal vocalizations. *J. Neurosci.* im Druck.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

### Kurzbiographien

**Jörg Bock:** geb. 1966 in Darmstadt. 1986-1993 Studium der Biologie an der TH Darmstadt. Promotion 1998 an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Prof. Dr. A.K. Braun). Seit 2001 wissenschaftl. Assistent am Institut für Biologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

**Carina Helmeke:** geb. 1973 in Eberswalde. 1992-1994 und 1995-1997 Studium der Biologie an der Universität Leipzig. 1997 – 1998 Diplomarbeit am Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg. 1998 – 2000 wissenschaftliche Tätigkeit in der Abteilung Humanbiologie der Universität Leipzig. Seit Oktober 2000 Promotionsstudentin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

**Wladimir Ovtcharoff jr:** geb. 1970 in Sofia. 1990- 1996 Studium der Medizin (Sofia). Promotion 2002 an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Prof. Dr. A.K. Braun). Seit 2001 wissenschaftl. Angestellter am Institut für Biologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

**Michael Gruß:** geb. 1965 in Burg. 1987-1992 Studium der Biochemie an der Universität Leipzig. 1998 Promotion an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Prof. Dr. A.K. Braun). Seit 2001 wissenschaftl. Assistent am Institut für Biologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

**Katharina Braun:** 1974-1980 Studium der Fächer Biologie und Chemie an der Technischen Hochschule Darmstadt. 1986 Promotion am Institut für Zoologie der Technischen Hochschule Darmstadt. 1987 wissenschaftli-

cher Mitarbeiter am Institut für Zoologie der TH Darmstadt. 1988 Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Institut für Zoologie, TH Darmstadt. 1989/90 DFG-Stipendium an der University of Washington, Department of Otolaryngology und Department of Neurosurgery, Seattle, USA. 1991/92 Helmholtzstipendium (BMBF), damit Aufbau einer eigenständigen Arbeitsgruppe am Institut für Zoologie der TH Darmstadt. 1992-2001 Leiter einer Arbeitsgruppe am Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg. 1994 Habilitation an der TH Darmstadt für das Fach Zoologie. 2001 Berufung auf den Lehrstuhl für Zoologie/Entwicklungsbiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Von 2001-2002 Vizepräsident der Deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

### Korrespondenzadresse

*Institut für Biologie (i.G.)  
Zoologie/Entwicklungsbiologie  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
c/o Leibniz Institut für Neurobiologie  
Brenneckestr. 6  
D-39118 Magdeburg  
Tel.: + 49-391-626 3617  
Fax: +49-391-626 3618  
e-mail: bock@ifn-magdeburg.de  
katharina.braun@nat-uni-magdeburg.de*