

# Neurobiologie:

Einflüsse von perinatalen und  
emotionalen Erfahrungen  
auf die Entwicklung des Gehirns  
bei Trauma und FASD

Dr. Stefan Grothe

# ***Inhalt:***

- Kurzer Exkurs Neuroanatomie
- Die normale Hirnentwicklung
- Einfluss von Alkohol in der Schwangerschaft
- Einfluss von pränatalem Stress der Mutter
- Einfluss von Bindungstraumatisierungen

# Frontallappen

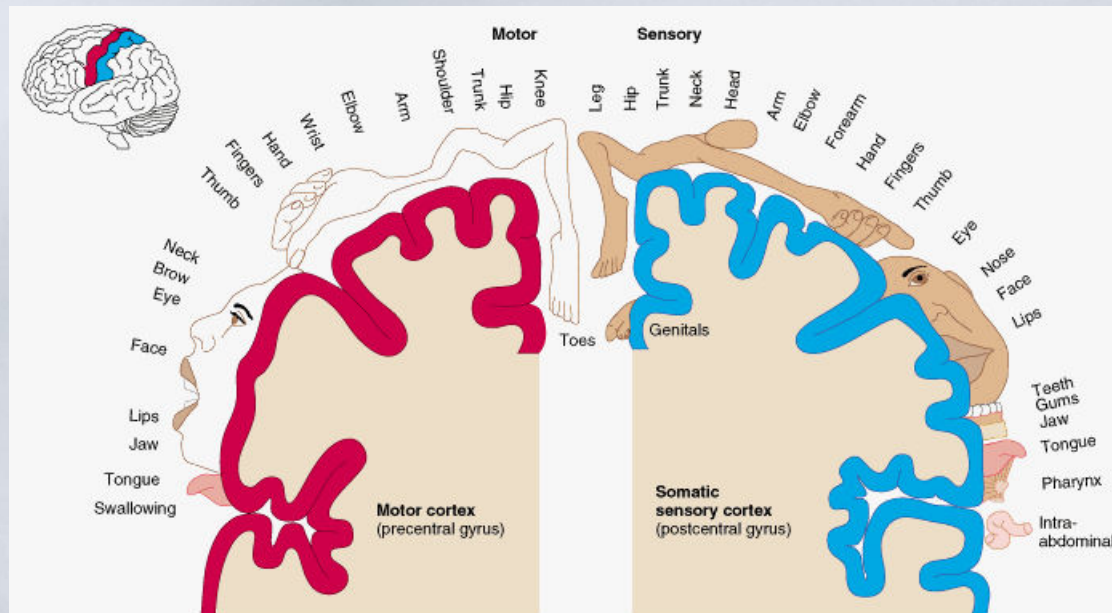
- “control panel” des Menschen
- Persönlichkeit
- Emotionaler Ausdruck
- Problemlösung
- Planung
- Entscheidungsfähigkeit
- Arbeitsspeicher
- Sprache
- Sexualverhalten
- Kommunikationsfähigkeit

# Temporallappen

- Gedächtnis
- Sprachverständnis

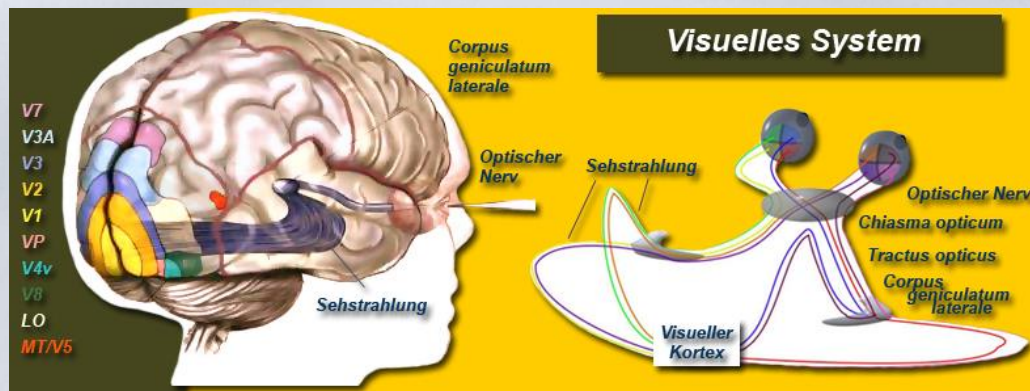
# Parietallappen

- Körpermotorik
- Körperwahrnehmung



# Okzipitalappen

- Sehzentrum



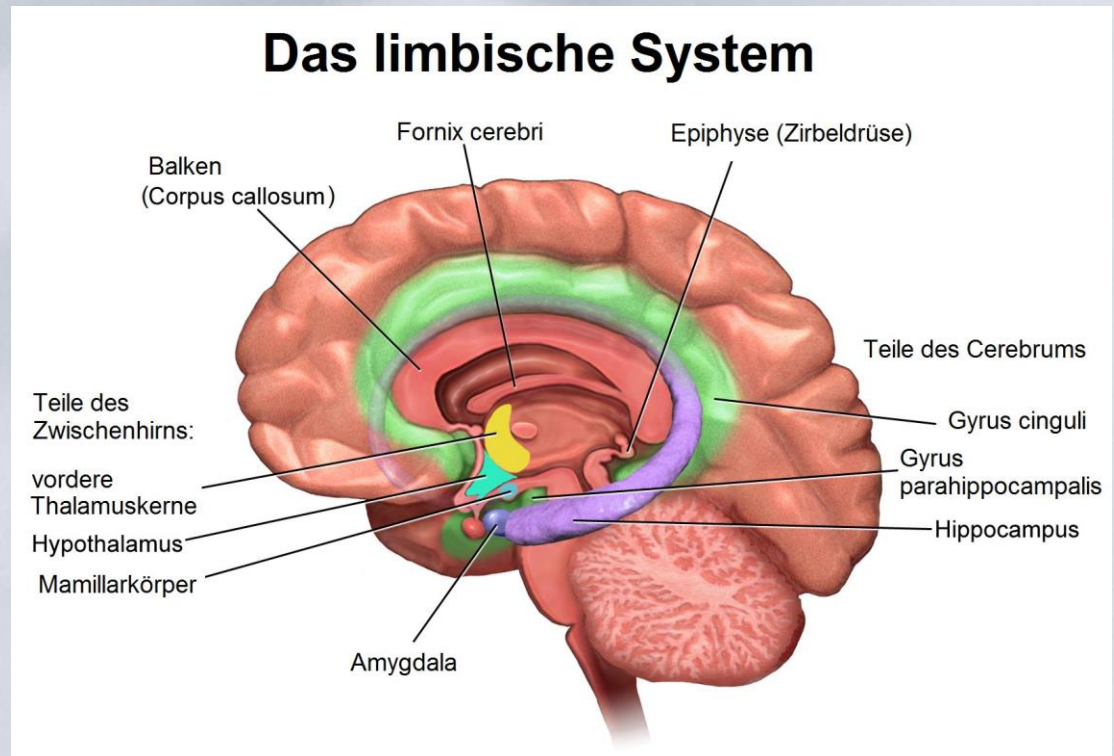
Bildquelle: links: StanfordUniversity (bearbeitet); rechts: Wikipedia

# Kleinhirn

- Koordination
- Gleichgewicht

# Das limbische System

- Motivation
- Emotion
- Lernen
- Gedächtnis
- Stressreaktion



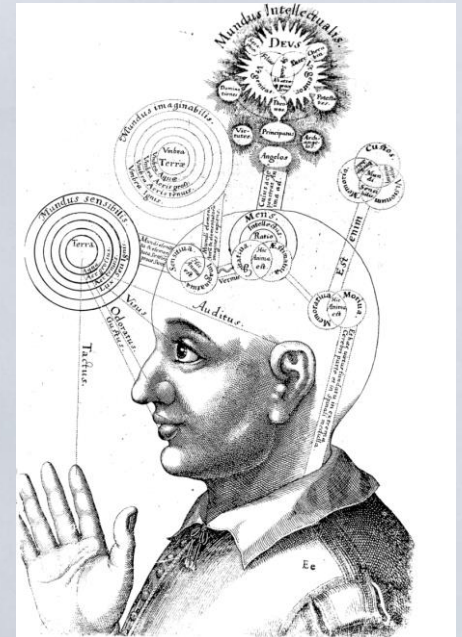
Quelle: Wikipedia

# Amygdala

- Wut, Angst, Traurigkeit
- Aggression
- Emotionale Bedeutung von Erlebtem
  
- „Rauchmelder unserer Existenz“
- Aktiviert „Notlaufsystem“ in emotional bedrohlichen Situationen

# Thalamus

- Das Tor zum Bewusstsein
- Filter für 10000 Reize, die uns jede Sekunde erreichen
- Entscheidet, was wir bewusst wahrnehmen

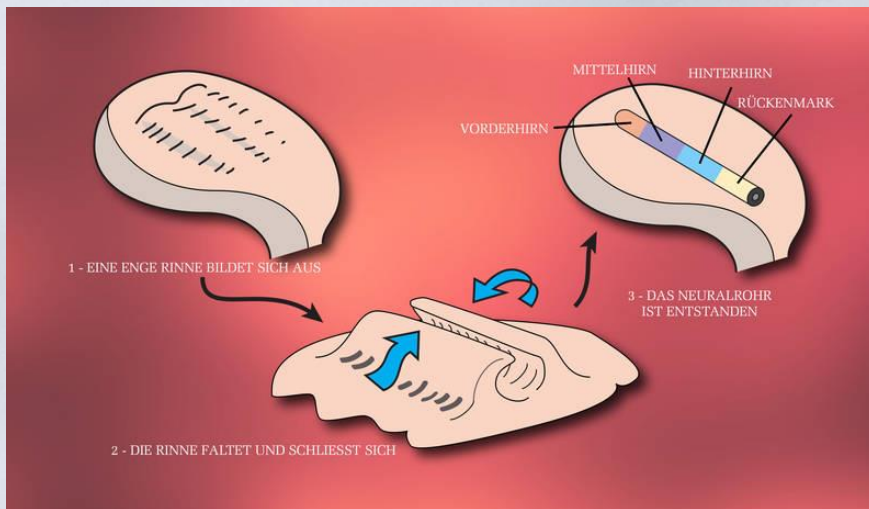


# Die normale Entwicklung des Gehirns

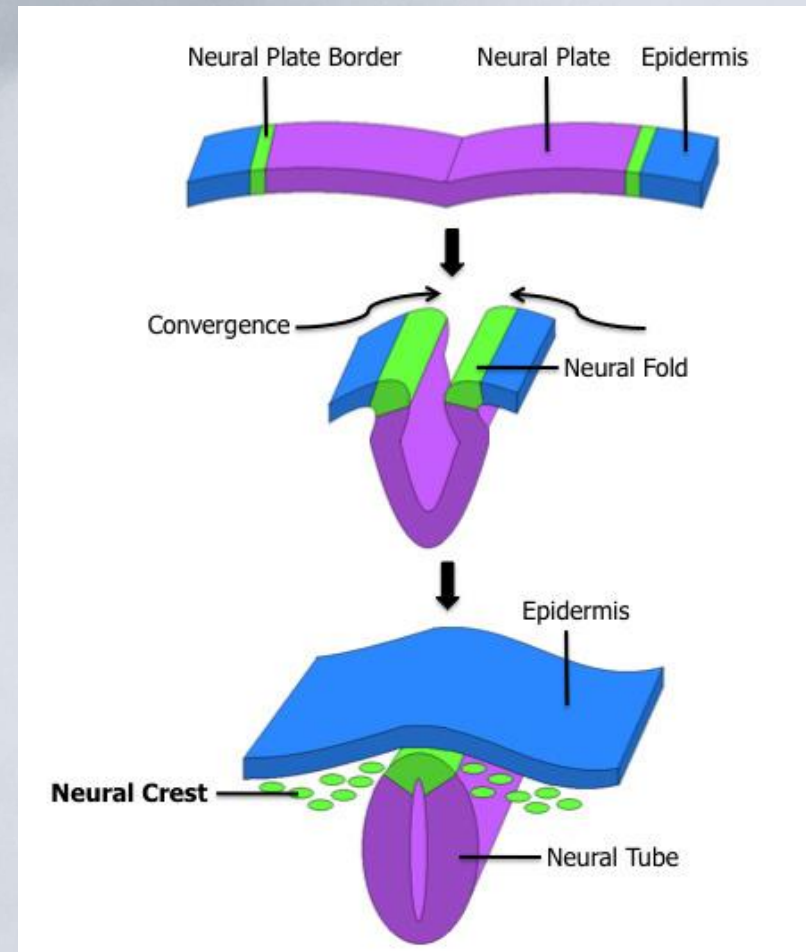
# So geht es los: Das Neuralrohr

Etwa zum 25. Tag faltet sich das äußere Keimblatt zum Neuralrohr.

Durch den Verschluss der Enden entstehen hieraus Gehirn und Rückenmark.



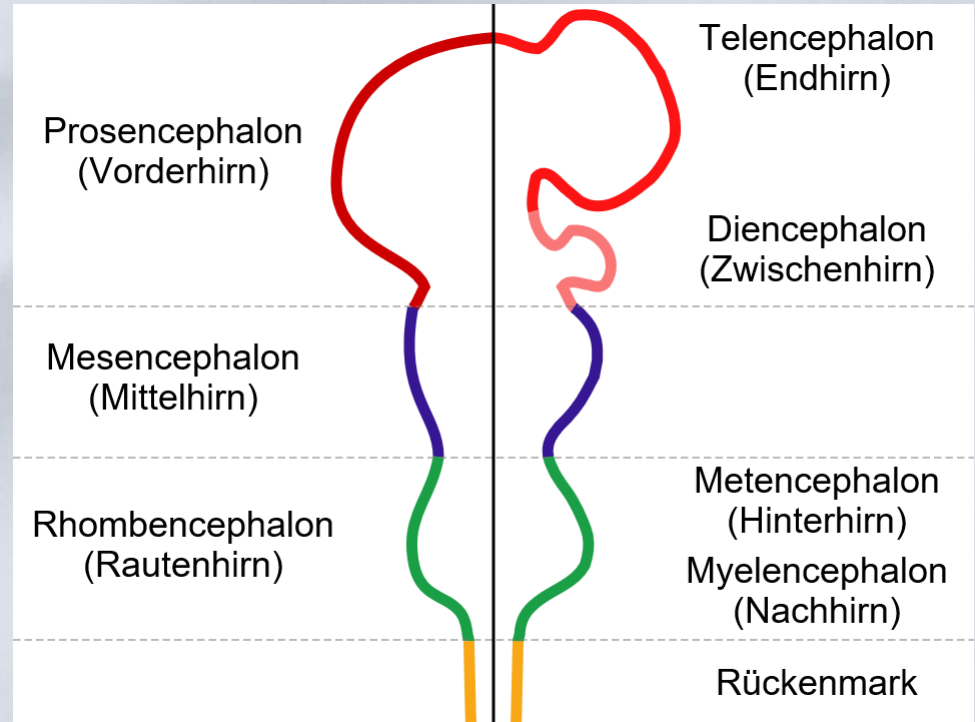
<https://www.wingsforlife.com/de/aktuelles/die-entwicklung-von-gehirn-und-rueckenmark-2968/>



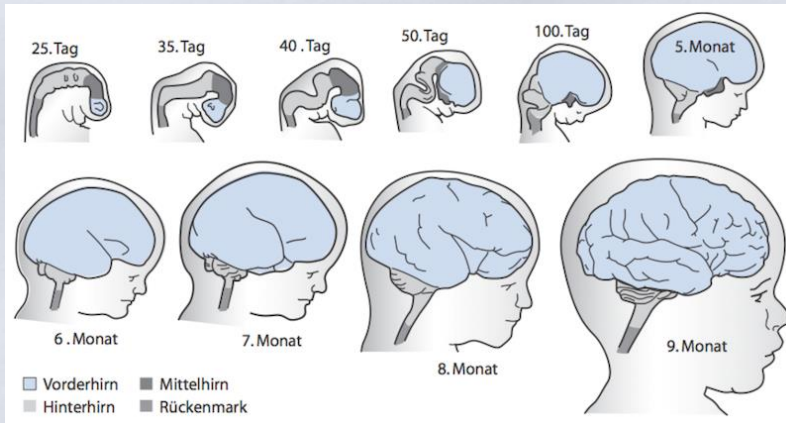
<https://www.doccheck.com/de/detail/photos/11643-entstehung-des-neuralrohrs-schema>

# Das Hirnvolumen entsteht: Proliferation

Durch schnelle Teilung und Wanderung (Migration) der Zellen entstehen Rückenmark, Stammhirn, Mittelhirn, Klein- und Großhirn

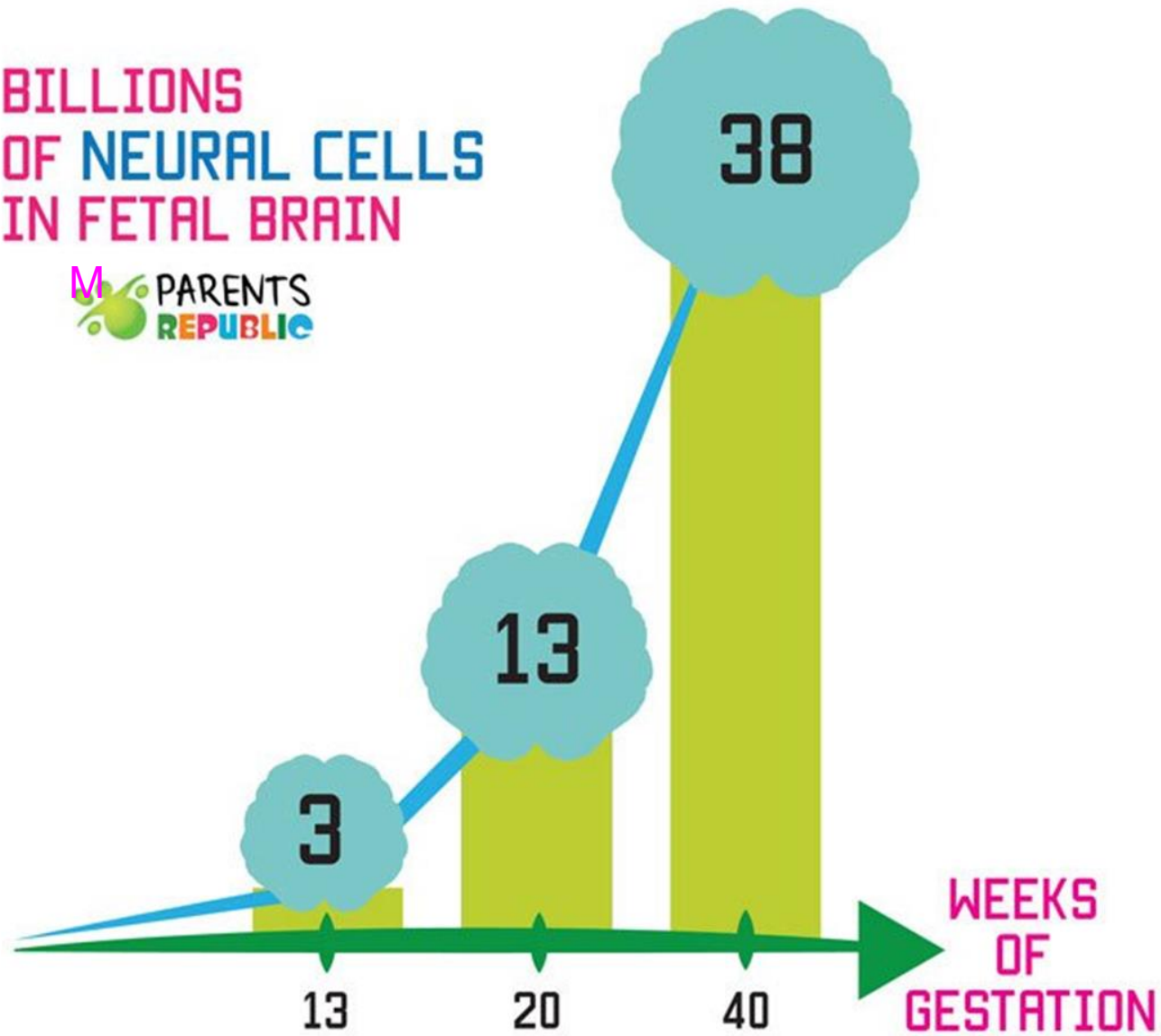


<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/54/EmbryonicBrain.svg>



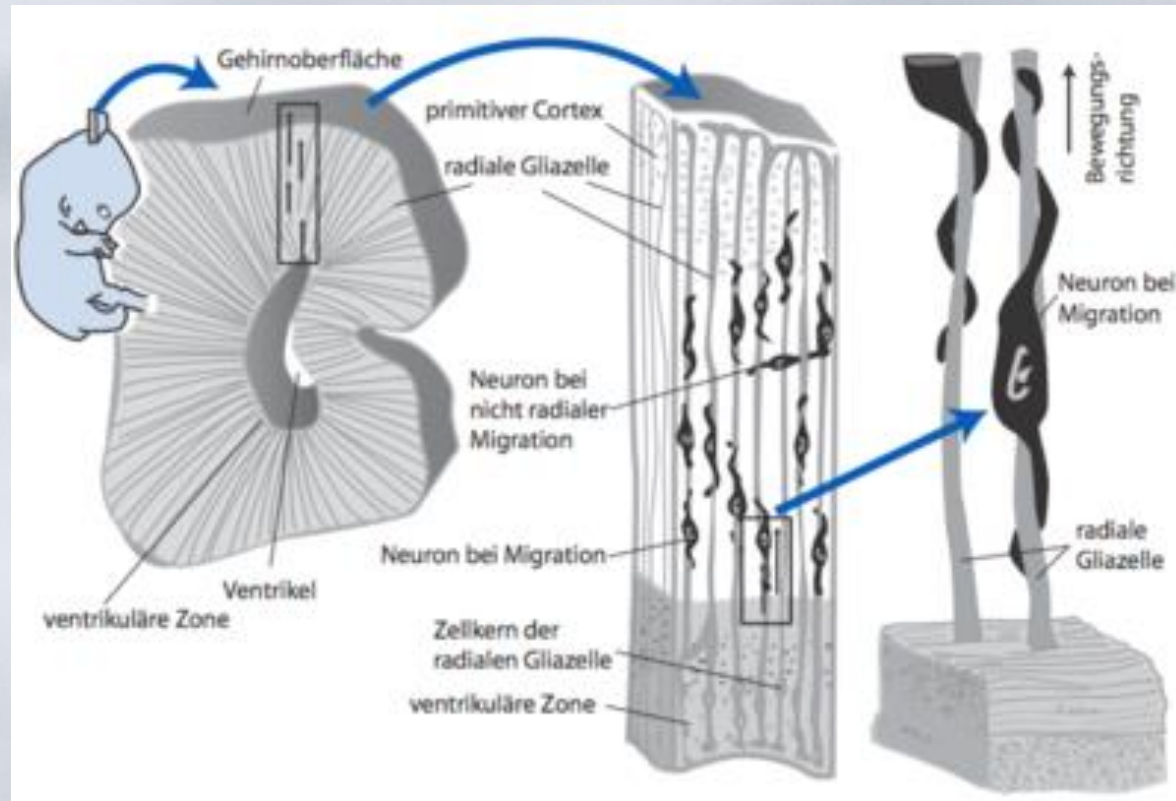
[https://psycho.xibrix.ch/images/b/bd/B\\_131121.4.png](https://psycho.xibrix.ch/images/b/bd/B_131121.4.png)

# BILLIONS OF NEURAL CELLS IN FETAL BRAIN



Adapted from data by Cereb. Cortex (2003)  
13 (2): 115-122.doi: 10.1093/cercor/13.2.115

# Parallel zur Proliferation: Migration von Hirnzellen zu ihrem Bestimmungsort im Kortex



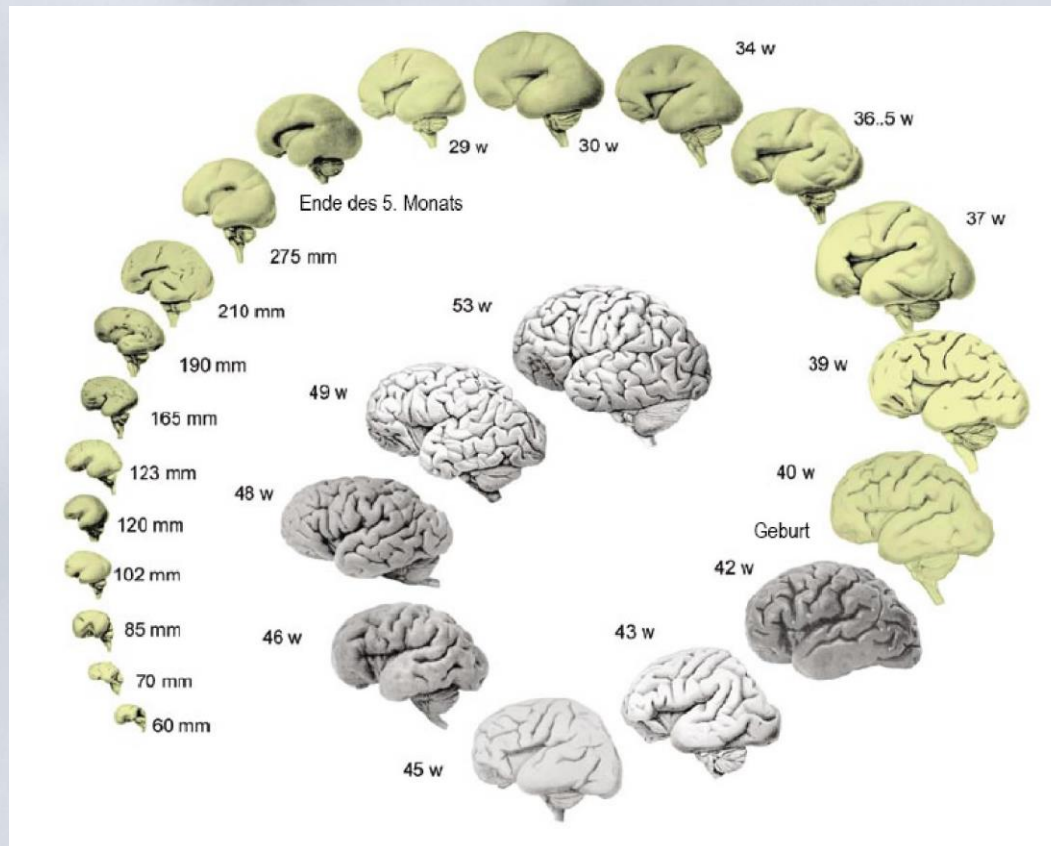
<https://psycho.xibrix.ch/index.php/Gehirnentwicklung>

Die Neuronen wachsen radiär aus der Tiefe des Gehirns in Richtung Kortex

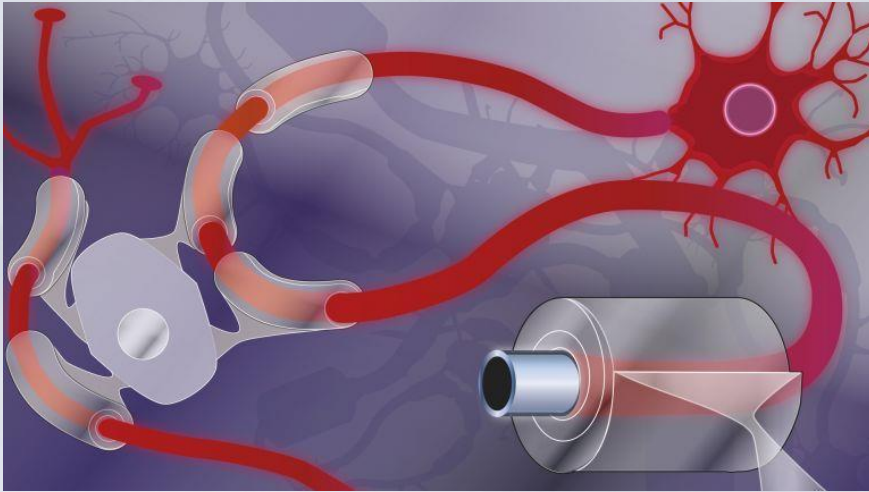
# Faltung (Gyrierung) des Gehirns

- Die Oberfläche des erwachsenen Gehirns hat ca. ein Quadratmeter
- Das passt so nicht in den Kopf – deshalb wird das Gehirn gefaltet – die Gyrierung entsteht

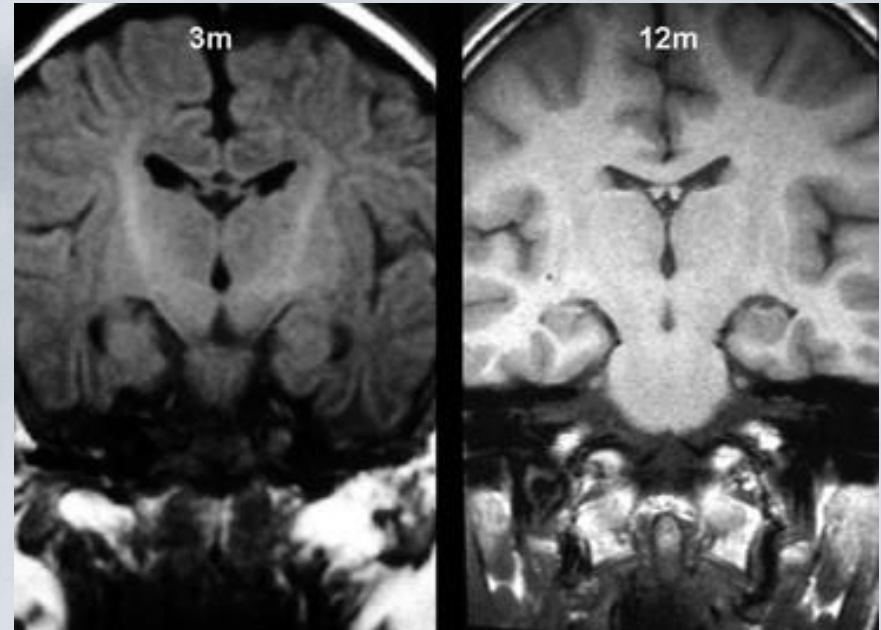
# Bis kurz nach der Geburt kommt es durch Proliferation, Ausdifferenzierung und Zellwanderung zur vollständigen makroskopischen Ausdifferenzierung der Gehirnstrukturen



# Bis in die Kleinkindzeit: Myelinisierung



<https://www.dasgehirn.info/grundlagen/struktur-und-funktion/highspeed-dank-myelin>



<https://radiologykey.com/paediatric-neuroradiology-2/>

Myelin ist die Isolierschicht der Neurone, die das Gehirn für eine schnelle Nervenverbindung benötigt.

Die Myelinisierung beginnt in der Mitte der Schwangerschaft und hat im ersten Lebensjahr ihren Höhepunkt.

# Die feinstrukturelle Entwicklung des Gehirns: Synapsen



# Synaptogenese:

Die Bildung von Synapsen beginnt in der Mitte der Schwangerschaft

Bei Geburt hat jede Hirnzelle 2500 Synapsen

Bei Kleinkindern sind es 15.000 pro Hirnzelle

Bis zum 10. Geburtstag werden immer mehr Synapsen aufgebaut

Parallel dazu werden erfahrungsabhängig Synapsen eliminiert

(„What fires together, wires together“)

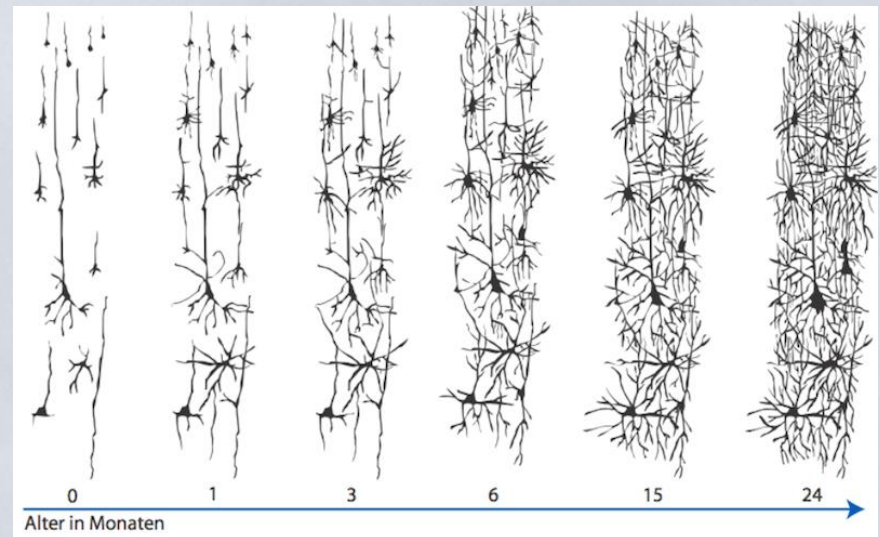
Eine Erwachsene hat nur noch

halb so viele Synapsen wie

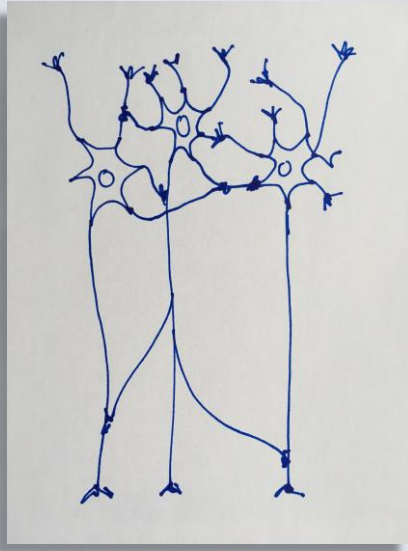
ein 10-jähriger.

Überflüssige Verbindungen

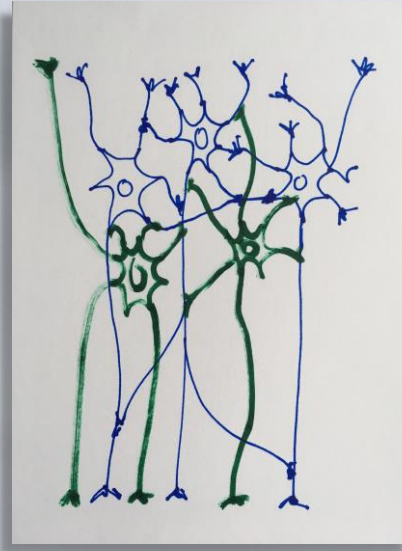
wurden abgebaut.



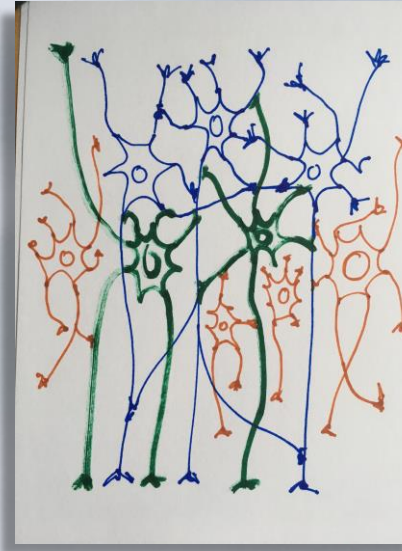
# Selektion der richtigen Neurone: Pruning - Apoptose



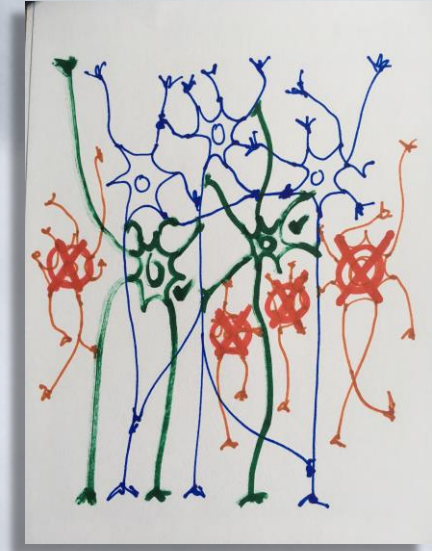
Mitte der Schwangerschaft sind noch sehr wenig Neurone im Kortex angekommen



In den letzten drei Monaten der SS entsteht eine Proliferationsschicht im Kortex, viele Neurone werden aufgebaut  
Einige Neurone finden gut Anschluß im Netzwerk (grün)



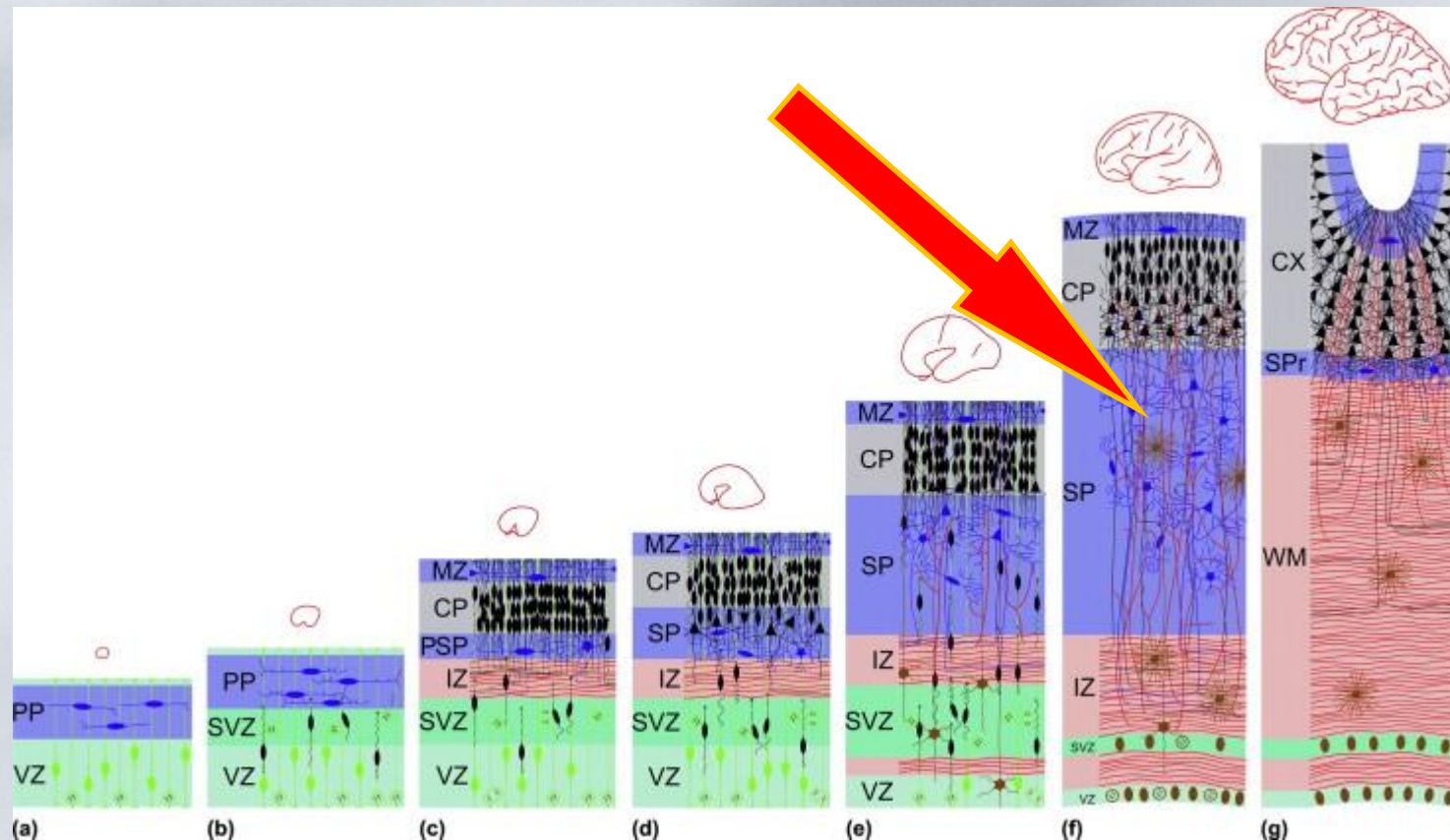
Andere nicht (rot).



Die Neurone, die keine Funktion erlangen (rot), werden durch programmierten Zelltod (Apoptose) abgebaut.

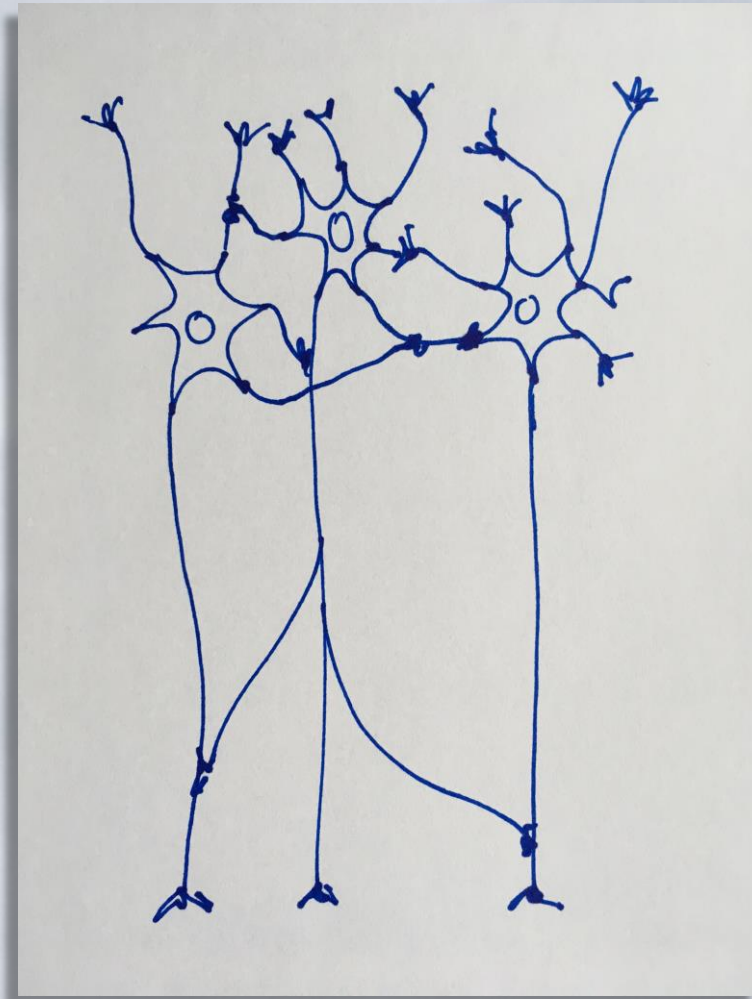
***Je nach Hirnregion sind das bis zu 85%!***

# Wo findet das Pruning in der Hirnrinde statt?



# Pruning - Apoptose

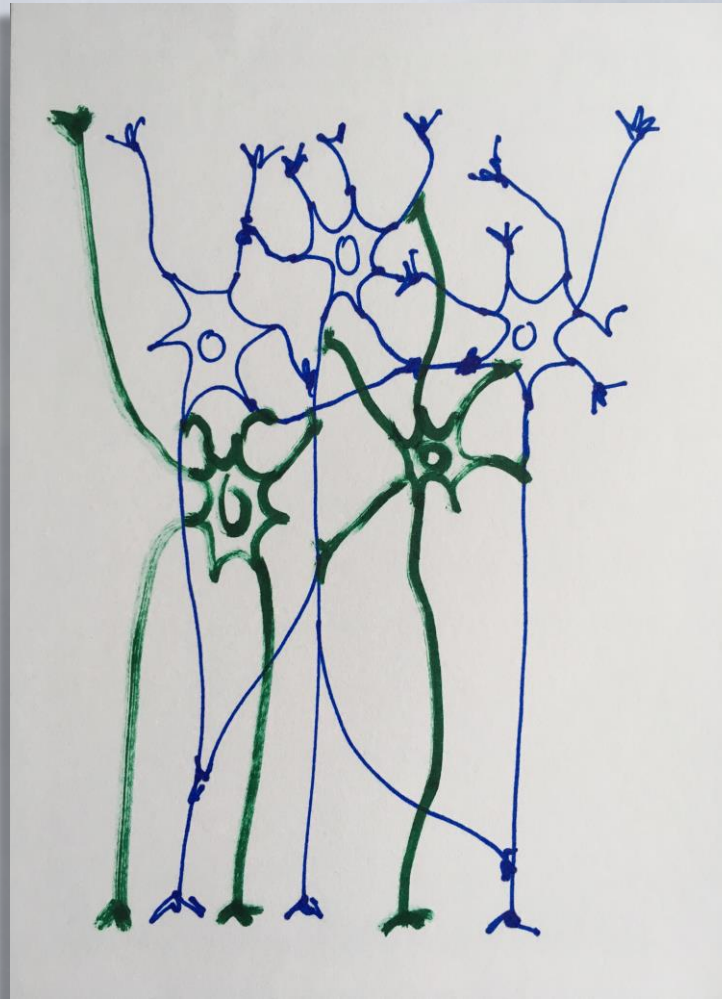
In der Mitte der Schwangerschaft sind noch sehr wenig Neurone im Kortex angekommen



# Pruning - Apoptose

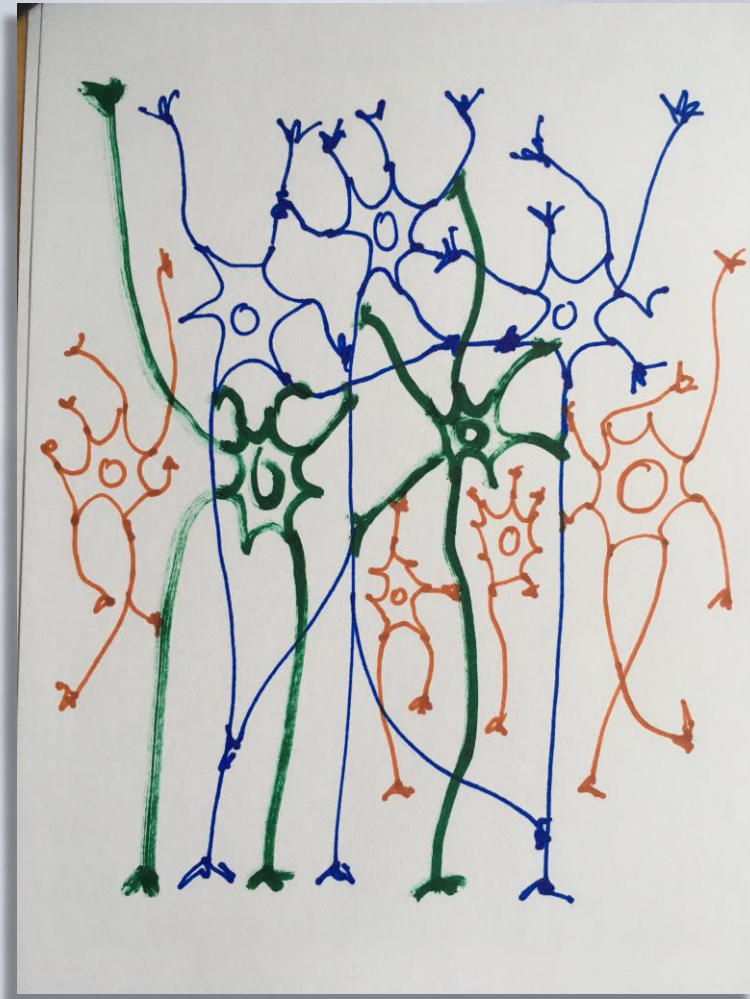
In den letzten drei Monaten der SS entsteht eine Proliferationsschicht im Kortex, neue Neurone werden aufgebaut

Einige Neurone finden gut Anschluss im Netzwerk (grün)



# Pruning - Apoptose

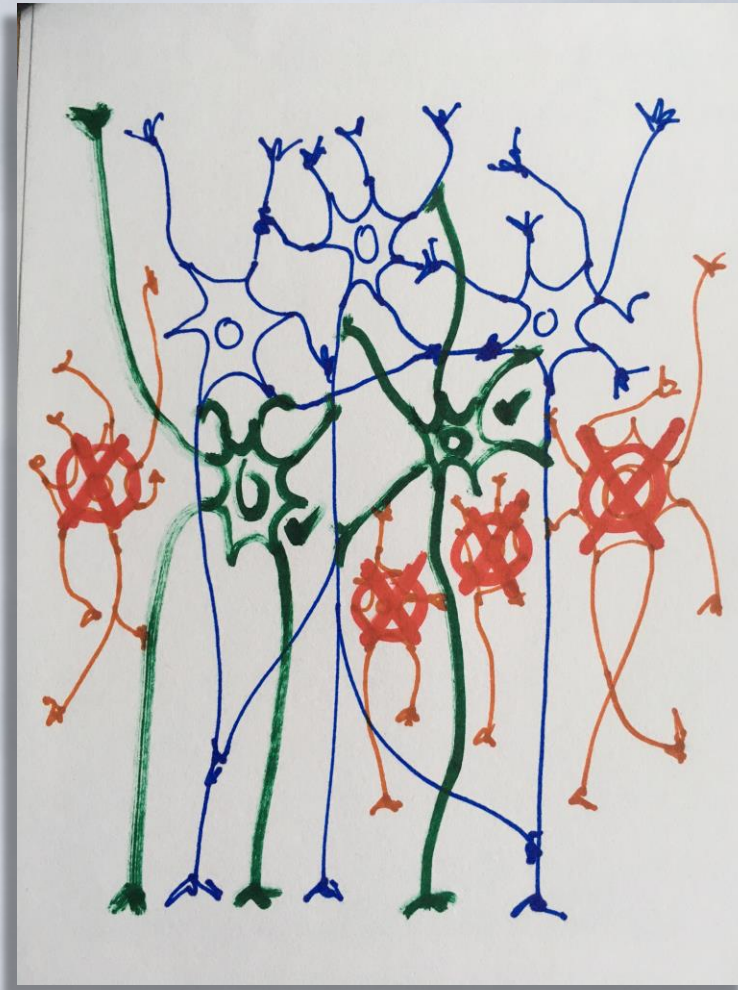
Andere nicht (rot).



# Prunung - Apoptose

Die Neurone, die keine Funktion erlangen (rot), werden durch programmierten Zelltod (Apoptose) abgebaut.

***Je nach Hirnregion sind das bis zu 85%!***

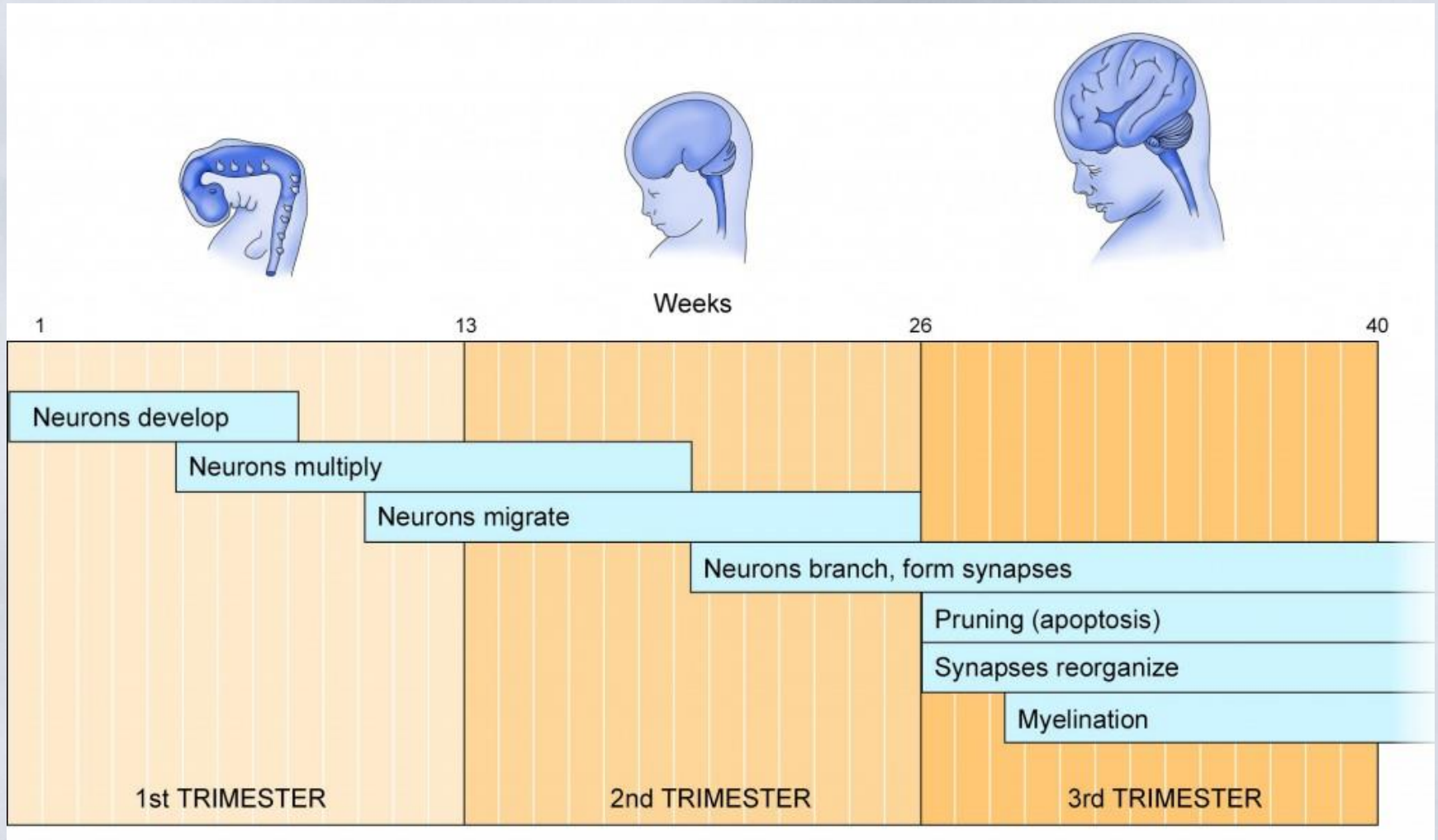


Die Zielzellen der Neurone bilden „Überlebensfaktoren“.  
Eine Zelle, die dort ankommt, wo sie hin soll,  
nimmt diese über Rezeptoren (NMDA u.a.) auf und überlebt.

Programmierter Zelltod = „Apoptose“:  
„try and error“ im Gehirn 😊

# Zusammenfassung

## Normale Hirnentwicklung



# 3 Schädigungsmöglichkeiten

- Struktur des Gehirns (1. Trimenon)
- Volumen des Gehirns (ab 2. Trimenon)
- Konnektivität (ab 3. Trimenon)

# Einfluss von Alkohol auf die pränatale Hirnentwicklung

# Alkohol ist ein Zellgift.

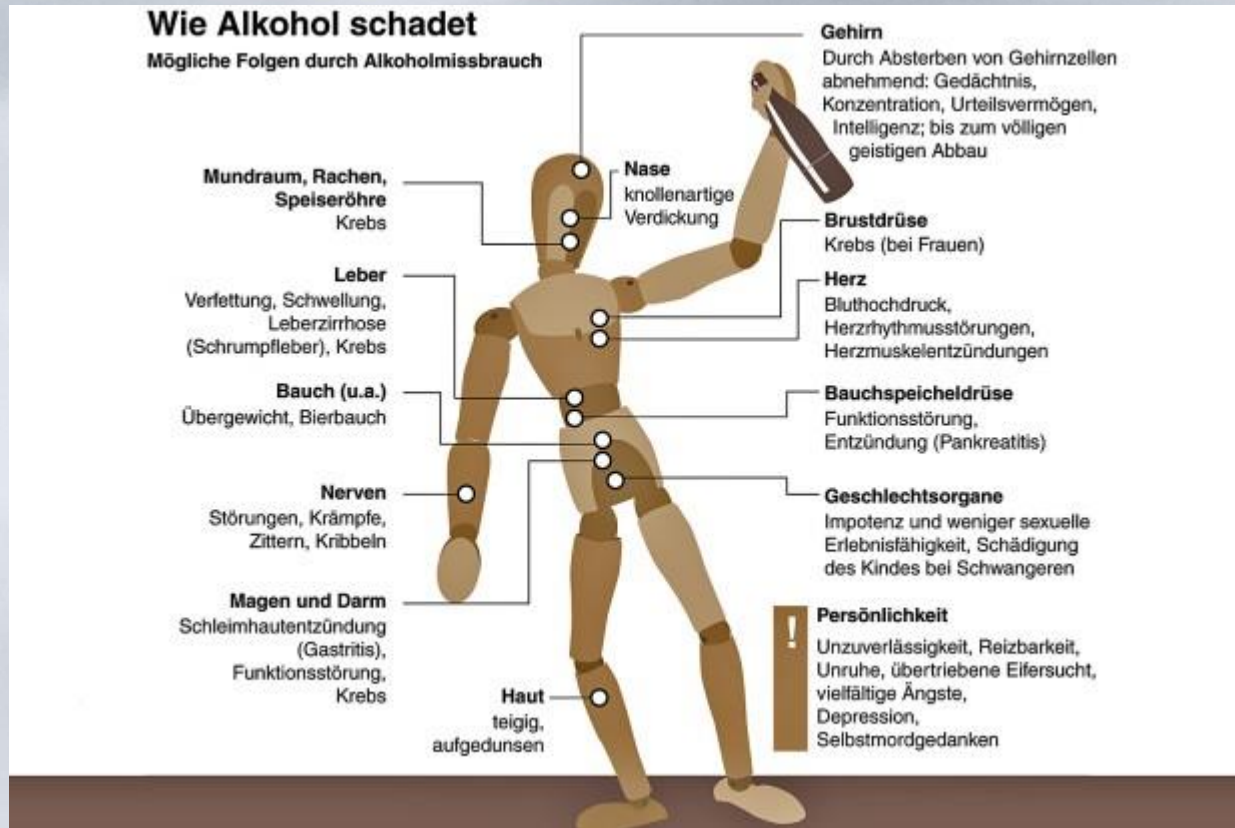
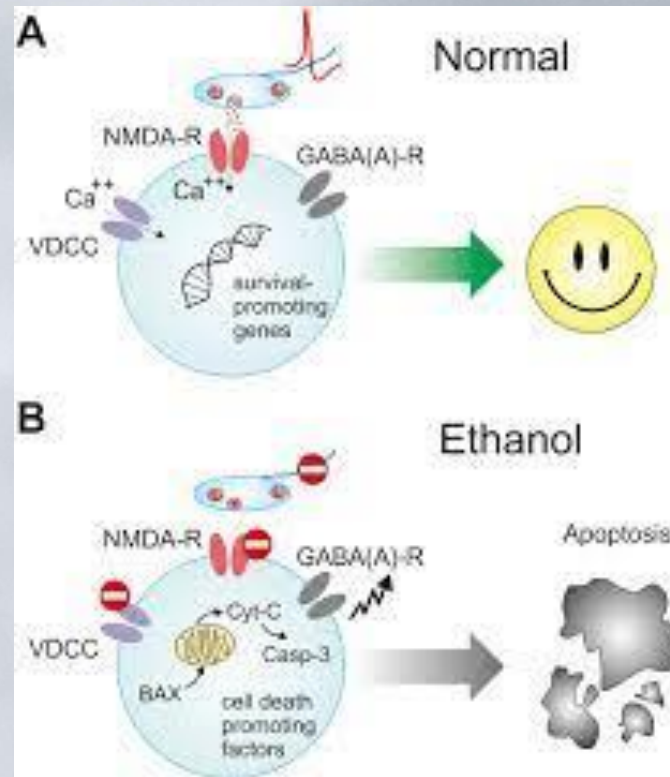


Bild: DPA

- Es gibt unterschiedliche Mechanismen, über die Alkohol den Organismus schädigt
- Bei Erwachsenen dominiert die direkte zytotoxische Wirkung des Alkohols
- In der Embryonalphase triggert Alkohol den programmierten Zelltod von wachsenden Nervenzellen durch die Blockade von Überlebensfaktoren

# Alkohol triggert über eine Blockade des NMDA-Rezeptors den programmierten Zelltod.

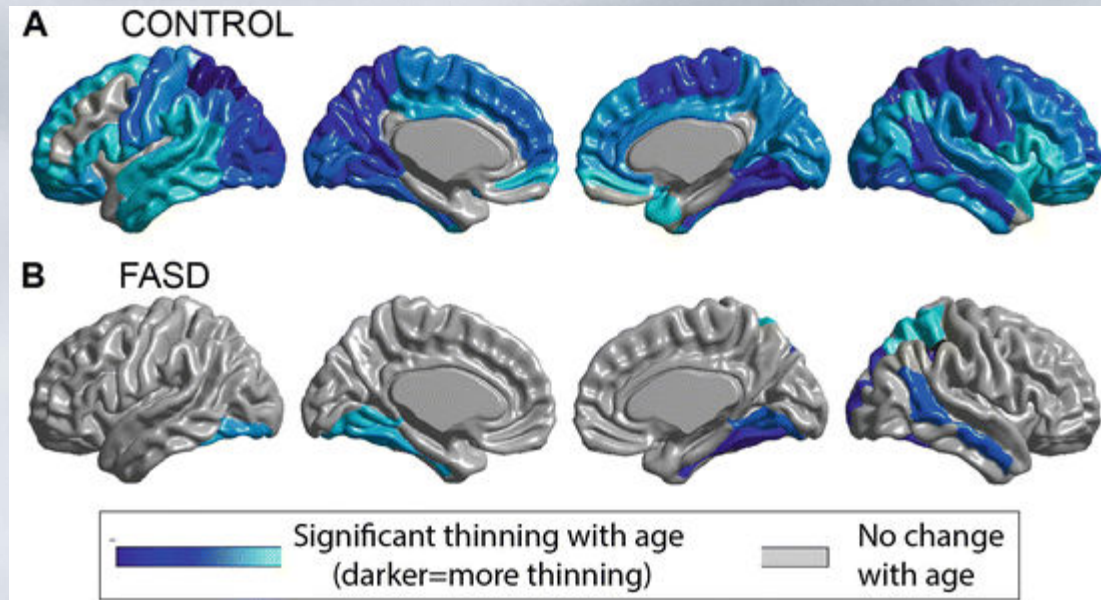
(Der NMDA-Rezeptor vermittelt einen Mechanismus des Zellüberlebens, wenn sich eine Zelle als sinnvoll erwiesen hat)



<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-01962291/document>

Hierfür gibt es in der Embryonalentwicklung eine vulnerable Zeit

# Alkohol desorganisiert die Entwicklung des Kortex



[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-71755-5\\_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-71755-5_6)

Durch unselektive Apoptose werden neuronale Netzwerke in ihrer Entwicklung gestört.

Eine sinnvolle Selektion von hocheffektiven Neuronenverbänden unterbleibt.

Der Kortex bleibt dick – und dysfunktional.

# Schäden durch Alkohol in der Schwangerschaft



Weeks

1 13 26 40

Neurons develop

Neurons multiply

Neurons migrate

Neurons branch, form synapses

Pruning (apoptosis)

Synapses reorganize

Myelination

Anlage-  
störungen

Mikro-  
zephalie

Fehlbildun-  
gen,  
Epilepsie

Zu wenig  
Synapsen

„Netzwerk-  
Störung“

Desorga-  
nisation

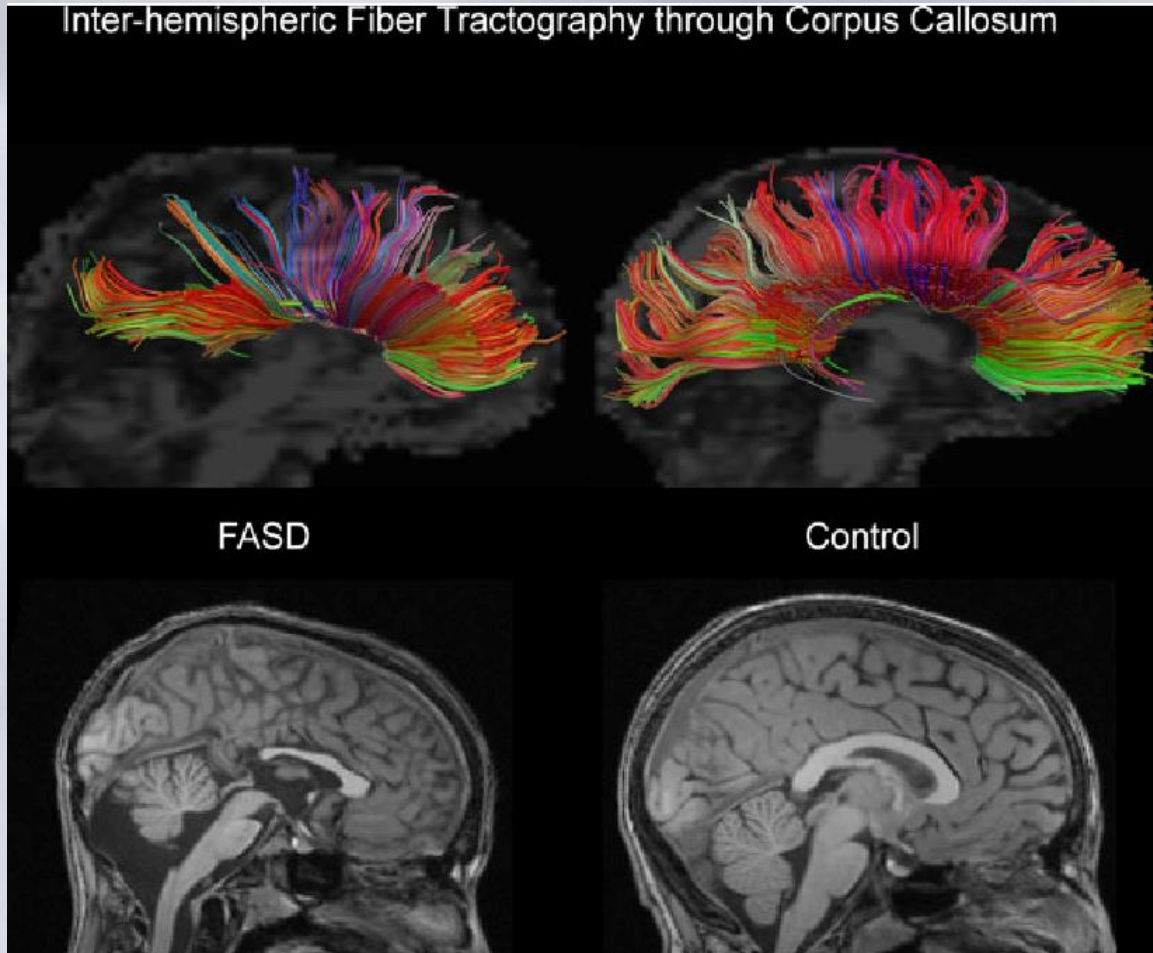
„Netzwerk-  
störung“

1st TRIMESTER

2nd TRIMESTER

3rd TRIMESTER

Die verminderte Anzahl funktionierender Nervenbahnen bei FASD lässt sich mittels Tractographie darstellen.



From: What Does Diffusion Tensor Imaging Reveal About the Brain and Cognition in Fetal Alcohol Spectrum Disorders?

*Alkoholinduzierte Desorganisation durch unselektive Apoptose:  
Gibt es besonders anfällige Hirnareale?*

- Planung
- Konzentration
- Impulskontrolle
- Arbeitsspeicher
- Soziale Integration von Handlungen
- Abgleich von neuem und bekanntem, wichtigem und unwichtigem
- Emotionale Bewertung von Erlebtem, Integration in den Erfahrungshorizont



Ja, den Frontallappen

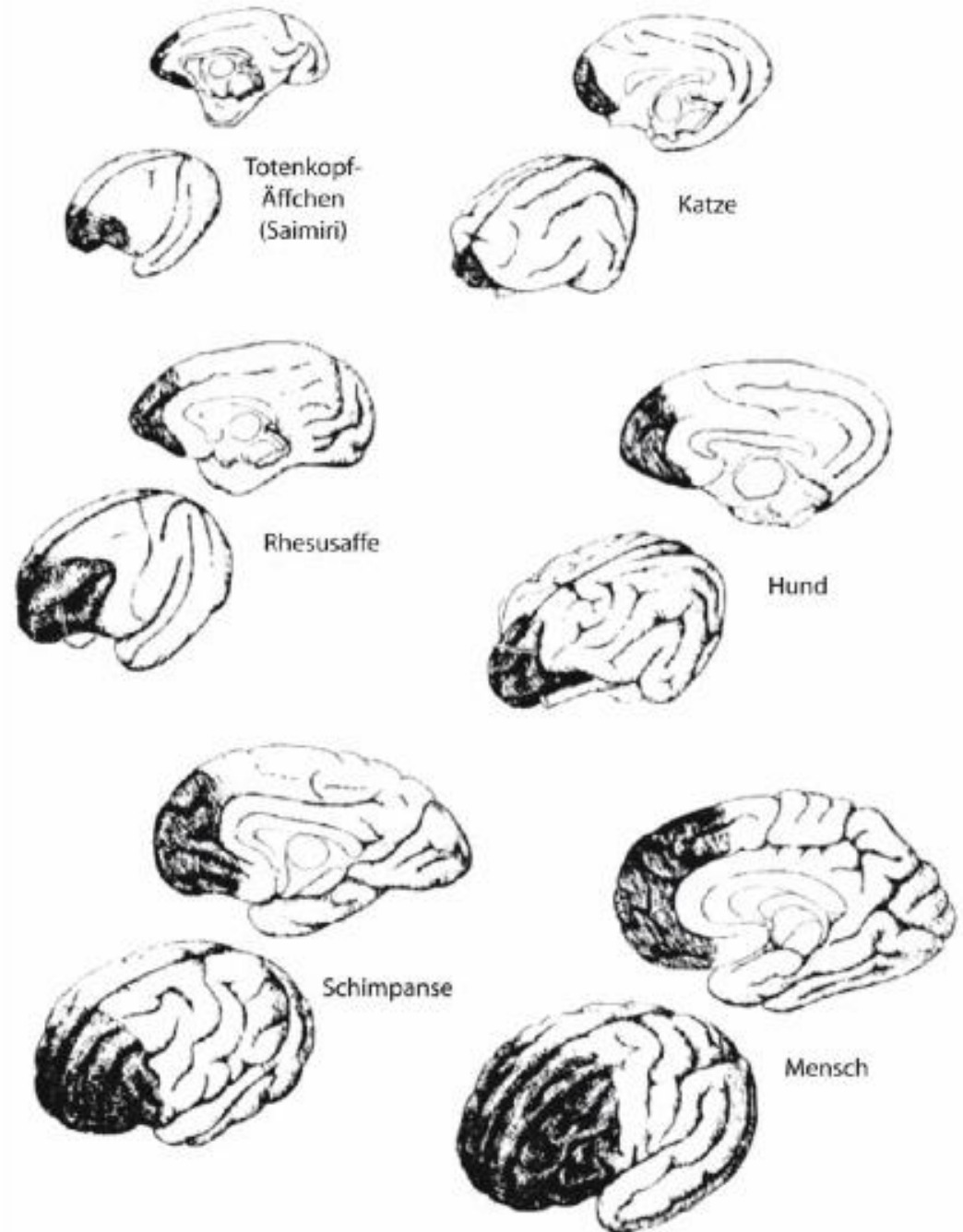
= Exekutivfunktionen

■ **Abb. 43.3.** Der präfrontale Kortex (schwarz unterlegt) bei 6 verschiedenen Spezies. (Nach Fuster 1989)

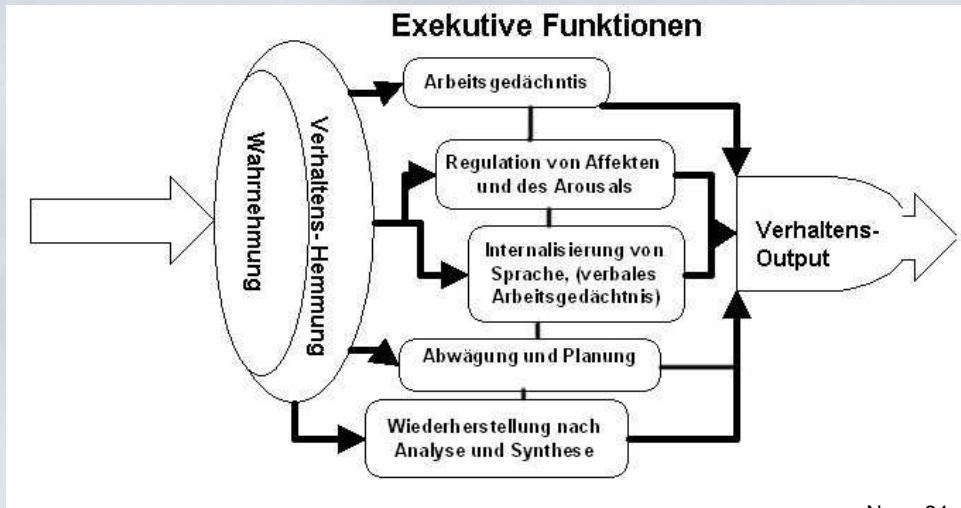
## Das Frontalhirn macht den Menschen aus.

Fokussierung, Planung, Impulskontrolle und soziale Integration der Handlungen

... sind typisch menschliche Fähigkeiten.



# Die Exekutivfunktionen...



Neuro24.de

- *Shifting*
  - Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus
- *Inhibition*
  - Inhibition dominanter Antworttendenzen
- *Updating*
  - Aktualisierung von Arbeitsgedächtnisinhalten

- das Setzen von Zielen,
- strategische Handlungsplanung zur Erreichung dieser Ziele,
- Einkalkulieren von Hindernissen auf dem Weg dahin,
- Entscheidung für Prioritäten,
- Selbstkontrolle (Impulskontrolle und Emotionsregulation),
- das Arbeitsgedächtnis
- bewusste Aufmerksamkeitssteuerung,
- zielgerichtetes Beginnen, Koordinieren und Sequenzieren von Handlungen,
- motorische Umsetzung, Beobachtung der Handlungsergebnisse und Selbstkorrektur



# Zusammenfassung

Hirnschädigung durch Alkohol in der Schwangerschaft

- Schädigung durch Auslösung von programmiertem Zelltod bei Neuronen
- Schädigungsmuster abhängig von Zeitpunkt und Intensität
- Fehlbildungen und feinstrukturelle Netzwerkstörungen können nebeneinander vorkommen
- Netzwerkstörung am stärksten ausgeprägt im Frontalhirn, Exekutivfunktionen leiden

# Zusammenfassung

Hirnschädigung durch Alkohol in der Schwangerschaft

- Durch die Störung der Exekutivfunktionen können ausgeprägte Störungsbilder bei normalem IQ vorliegen
- Das Hirnvolumen sagt wenig über die kognitive Leistungsfähigkeit aus, schwere Netzwerkstörungen gibt es auch bei normalem Hirnvolumen

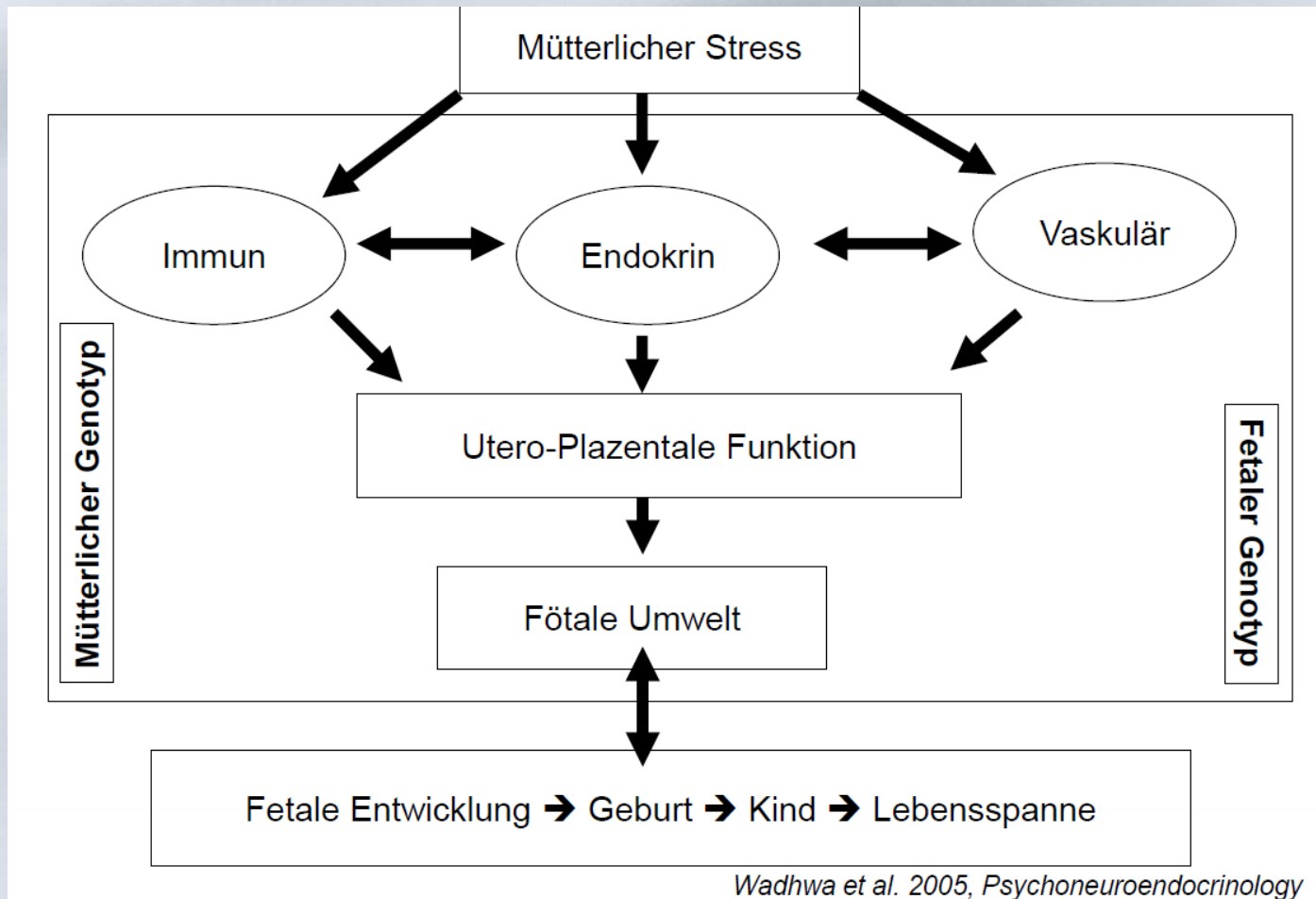
Erlebtes Trauma und existenzieller Stress in  
der Schwangerschaft – was wir dazu wissen

# Erlebtes Trauma und existenzieller Stress in der Schwangerschaft

- bedeutet für das Kind:

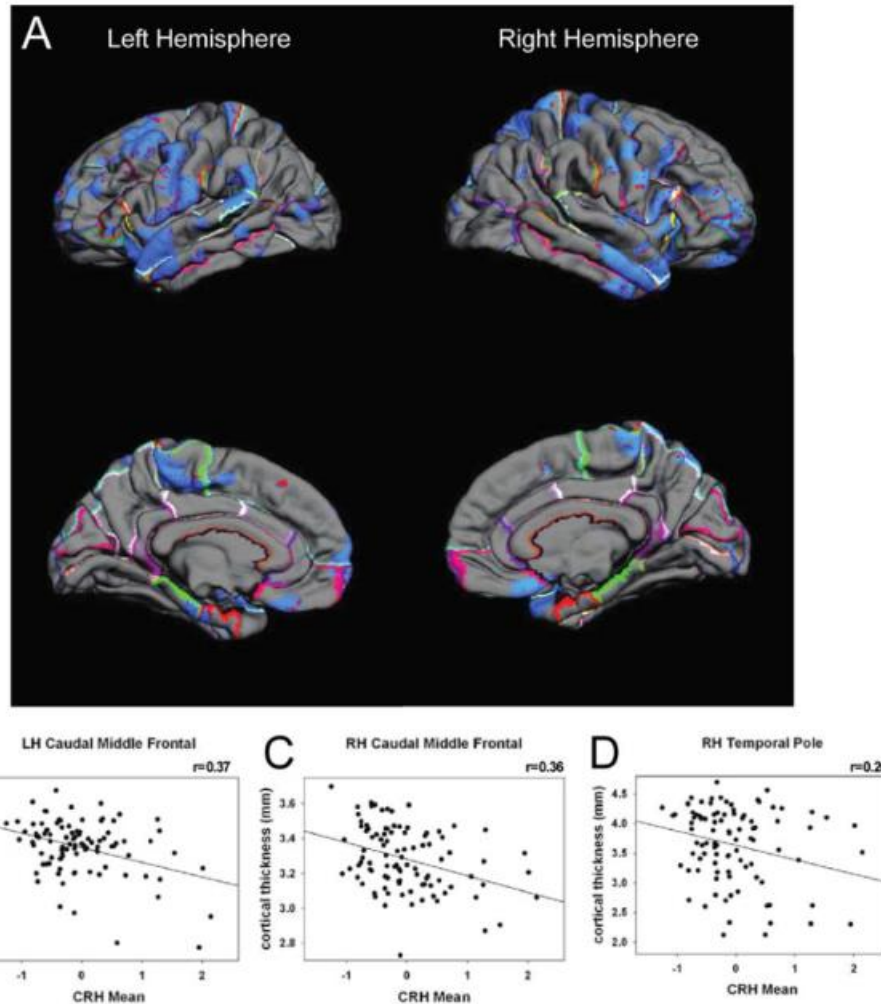
Hirnentwicklung unter Stresshormoneinwirkung

# Auswirkungen von mütterlichen Stress in der Schwangerschaft



# Cortical thinning and neuropsychiatric outcomes in children exposed to prenatal adversity: a role for placental CRH?

[Curt A Sandman](#), PhD,<sup>1</sup> [Megan M Curran](#), BS,<sup>2</sup> [Elysia Poggi Davis](#), PhD,<sup>1,3</sup> [Laura M Glynn](#), PhD,<sup>4</sup> [Kevin Head](#), PhD,<sup>1</sup> and [Tallie Z Baram](#), MD, PhD



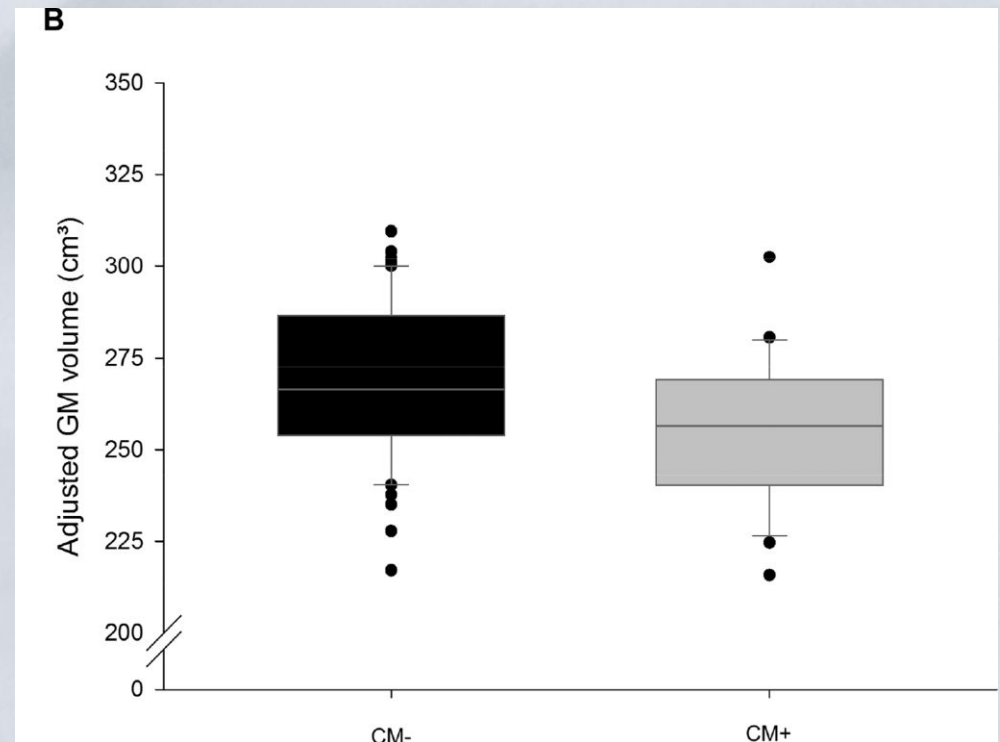
Es gibt einen direkten, umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen mütterlichem Streßhormonspiegel (CRH) in der Schwangerschaft und dem Hirnvolumen bestimmter Hirnregionen beim Kind

# Intergenerational effect of maternal exposure to childhood maltreatment on newborn brain anatomy

Nora K. Moog<sup>1,2,6</sup>, Sonja Entringer<sup>1,3,4</sup>, Jerod M. Rasmussen<sup>3,4</sup>, Martin Styner<sup>5</sup>, John H. Gilmore<sup>5</sup>, Norbert Kathmann<sup>2,6</sup>, Christine Heim<sup>1,2,7</sup>, Pathik D. Wadhwa<sup>3,4,8</sup>, and Claudia Buss<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health (BIH), Department of Medical Psychology

Kindheitstrauma der Mutter verursacht vermindertes Hirnvolumen beim Kind  
Weniger graue Substanz, keine speziellen Hirnregionen betroffen



# Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems

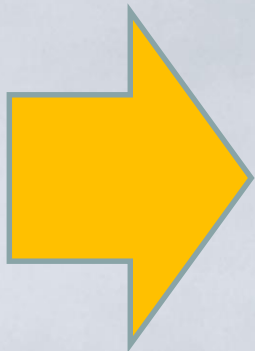
Claudia Buss<sup>a,1</sup>, Elysia Poggi Davis<sup>a,b</sup>, Babak Shahbaba<sup>c</sup>, Jens C. Pruessner<sup>d</sup>, Kevin Head<sup>b</sup>, and Curt A. Sandman<sup>b</sup>

Departments of <sup>a</sup>Pediatrics, <sup>b</sup>Psychiatry and Human Behavior, and <sup>c</sup>Statistics, University of California, Irvine, CA 92697; and <sup>d</sup>Centre for Studies in Aging, Departments of Psychology, Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal QC, Canada H4H 1R3

Hohe Cortisolspiegel in der Frühschwangerschaft führen zu Vergrößerung der Amygdala beim Kind und zu affektiven Problemen im Alter von 6 Monaten

# Massiver Stress und erlebtes Trauma der Mutter in (und vor?) der Schwangerschaft = Risiko für:

- Vermindertes Hirnvolumen beim Kind
- Vergrößerte und anders „verschaltete“ Amygdala beim Kind
- aktiviertes Streßhormonsystem beim Kind



Veränderte Stressregulation

Affektive Probleme

Unaufmerksamkeit und Ablenkbarkeit

# Nach der Geburt: Bindung und Hirnentwicklung

# Bindung und Hirnentwicklung

## - was wir wissen -

### Frühkindlicher Streß führt zu:

- Veränderungen (Volumen, Aktivität und Konnektivität) von
  - Amygdala
  - Hippocampus
  - Präfrontalem Kortex
- Veränderter Stresshormonausschüttung
- Veränderter Oxytocin-Ausschüttung (Bindungshormon)

Early Secure Attachment as a Protective Factor Against  
Later Cognitive Decline and Dementia

Emilie Walsh<sup>1†</sup>, Yvonne Blake<sup>2†</sup>, Alessia Donati<sup>1†</sup>, Ron Stoop<sup>2</sup> and  
Armin von Gunten<sup>1\*</sup>

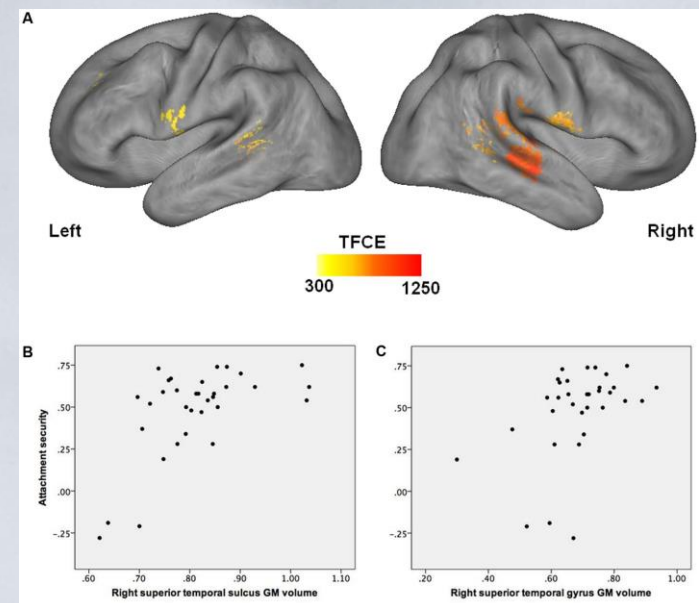
# Bindungsqualität entscheidet über Hirnvolumen

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE  
Front. Psychol., 12 December 2017 | <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02141>

## Attachment Security in Infancy: A Preliminary Study of Prospective Links to Brain Morphometry in Late Childhood

Élizabeth Leblanc<sup>1</sup>, Fanny Dégeilh<sup>1,2</sup>, Véronique Daneault<sup>1,3,4</sup>, Miriam H. Beauchamp<sup>1,2</sup> and Annie Bernier<sup>2\*</sup>

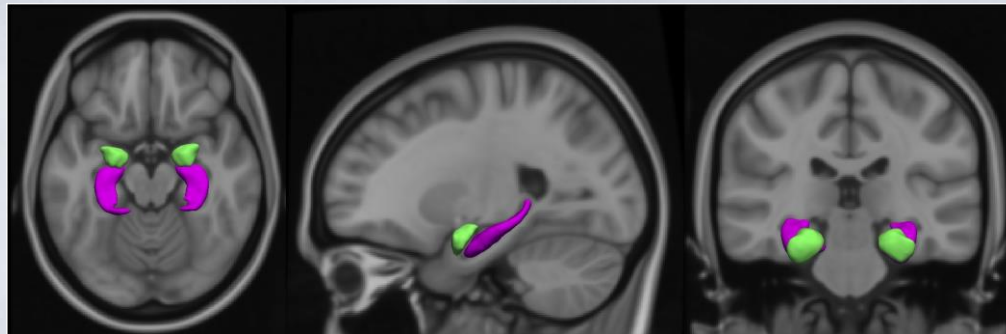
<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada  
<sup>2</sup>CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada  
<sup>3</sup>Functional Neuroimaging Unit, University of Montreal's Geriatric Institute, Montreal, QC, Canada  
<sup>4</sup>Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, QC, Canada



Bindungsqualität mit 15 Monaten versus Hirnvolumen mit 10 Jahren

Ein desorganisiertes Bindungsmuster führt zu einem vergrößerten Hippocampus (dem Gegenspieler der Amygdala):

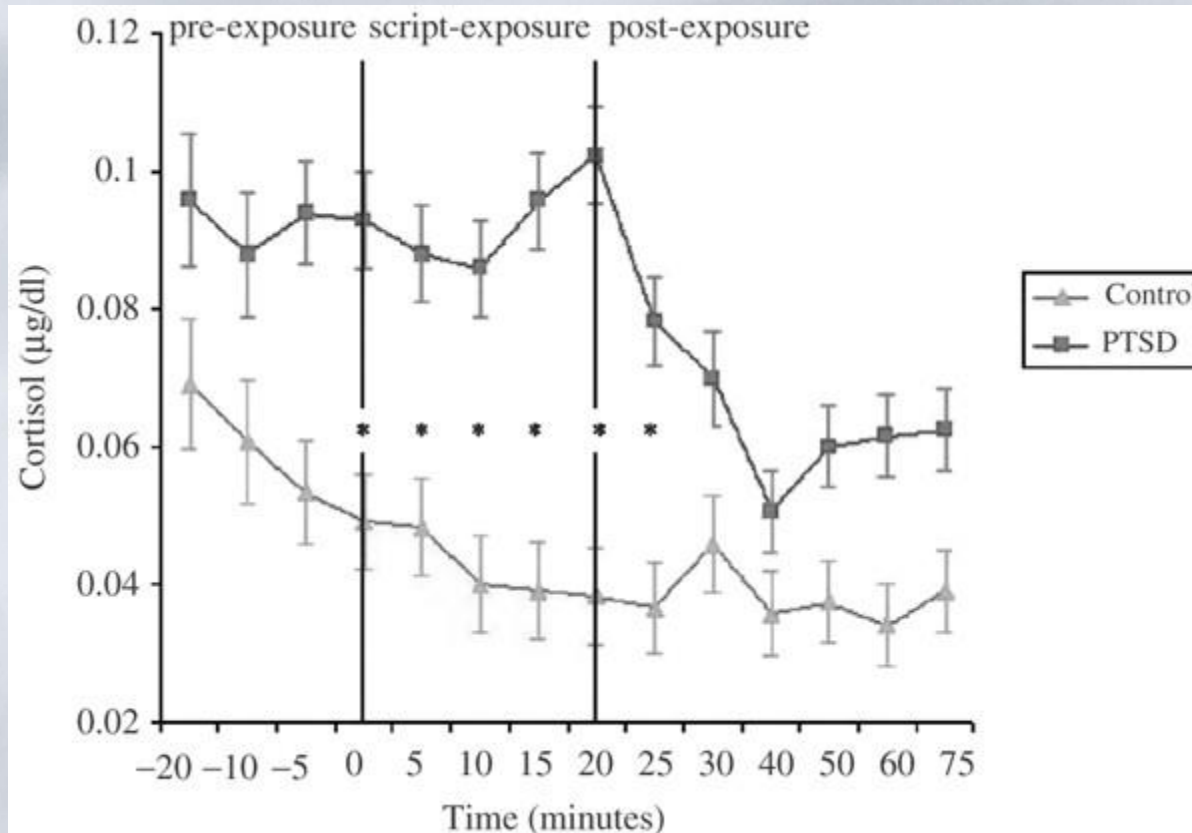
Und zu einer veränderten Stressreaktion



## Observed infant-parent attachment and brain morphology in middle childhood– A population-based study

[|Andrea P.Cortes Hidalgo<sup>ab</sup>RyanMuetzel<sup>ac</sup>Maartje P.C.M.Luijk<sup>ad</sup>Marian J.Bakermans-Kranenburg<sup>e</sup>HananEl Marroun<sup>adf</sup>Meike W.Vernooij<sup>cg</sup>Marinus H.van IJzendoorn<sup>dh</sup>TonyaWhite<sup>ag</sup>HenningTiemeier<sup>ai</sup>](#)

# Allgemein: Erhöhte Cortisolwerte nach Trauma (PTBS)



Higher Cortisol Levels Following Exposure to Traumatic Reminders in Abuse-Related PTSD

Bernet M Elzinga<sup>\*,1</sup>, Christian G Schmahl<sup>2</sup>, Eric Vermetten<sup>3</sup>, Richard van Dyck<sup>4</sup> and J Douglas Bremner

# Bindung und Exekutivfunktionen

Bindungsstörung und Bindungstraumatisierung im Alter von 1-2 Jahren verschlechtern die Exekutivfunktionen im Alter von 5 Jahren (BRIEF)

## ATTACHMENT AND CHILD EXECUTIVE FUNCTIONING

Bernier, A., Beauchamp, M.H., Carlson, S.M., & Lalonde, G. (2015). A secure base from which to regulate: Attachment security in toddlerhood as a predictor of executive functioning at school entry. *Developmental Psychology*, 51, 1177–1189.



 “What fires together, wires together”. (Hebbsche Regel)

Blickkontakt und innige Bindung sind Wachstumsreize für das Frontalhirn

# Also was macht was?

	Hirnvolumenminderung	Netzwerkstörung	Gestörte Exekutivfunktionen	Veränderte Stressreaktion
FASD	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	X
Stress / Trauma in der Schwangerschaft	X	(X)	X	<b>X</b>
Bindungstraumatisierung Bindungsstörung	X	(X)	X	<b>X</b>

Effekte sind als additiv zu werten

Zum Schluss:

# „Nichtpädagogische transgenerationale Effekte“

Genetik:

Wer ist vulnerabel?  
Wer ist resilient ?  
Wer trinkt?



Epigenetik:

Erfahrungen der Mutter,  
Erfahrungen des Kindes,  
und Noxen in der Schwangerschaft  
verändern Genetik und Stoffwechsel  
des Kindes