

GERHARD ROTH

INSTITUT FÜR HIRNFORSCHUNG
UNIVERSITÄT BREMEN

**Die Auswirkungen schwieriger familiärer
Bedingungen auf die Entwicklung der
kindlichen Psyche aus neurobiologischer
Sicht**



EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PSYCHISCHE ENTWICKLUNG DES KINDES

Die Entwicklung seelisch-psychische Zustände wird gesteuert durch eine **Kombination** von 5 Faktoren:

- Gene
- Epigenetische Kontrollmechanismen
- Vorgeburtliche Einflüsse des Gehirns und Körpers der werdenden Mutter auf das Gehirn des Fötus
- Früh-nachgeburtliche Einflüsse (erste 3 Jahre)
- Erlebnisse und Erfahrungen in späterer Kindheit.

GENE (DNA-Sequenzen): Meist sind viele bis sehr viele Gene an der Regulation der psychischen Entwicklung beteiligt. Sie haben meist nur einen unspezifischen Einfluss.

GEN-REGULATORISCHE MECHANISMEN: Spielen in der Entwicklung eine entscheidende Rolle. Abänderungen können spontan oder umweltgesteuert auftreten. Falls dies in den Keimzellen geschieht, werden diese Abänderungen vererbt.

VORGEBURTLICHE EINFLÜSSE ÜBER KÖRPER UND GEHIRN DER WERDENDEN MUTTER: Wirken über die Blutbahn. Plazenta und Nabelschnur auf das Gehirn des Fötus ein und bestimmen die Ausbildung von Rezeptoren für Stresshormone, Serotonin, Oxytocin und Acetylcholin

FRÜH-NACHGEBURTLICHE EINFLÜSSE: Wirken über das Verhalten der primären Bezugsperson(en) auf das Gehirn des Säuglings und Kleinkindes, insbesondere im Rahmen der Bindung.

Die genannten Faktoren beeinflussen vornehmlich die Ausbildung des Stressverarbeitungs-, Selbstberuhigungs- und Bindungssystems.

Sie können sich in ihrer Ausbildung und Wirkung fördern oder hemmen und in diesem Rahmen Fehlentwicklungen zumindest teilweise kompensieren.

WICHTIGE SCHRITTE IN DER PSYCHO-NEURALEN ENTWICKLUNG DES KINDES

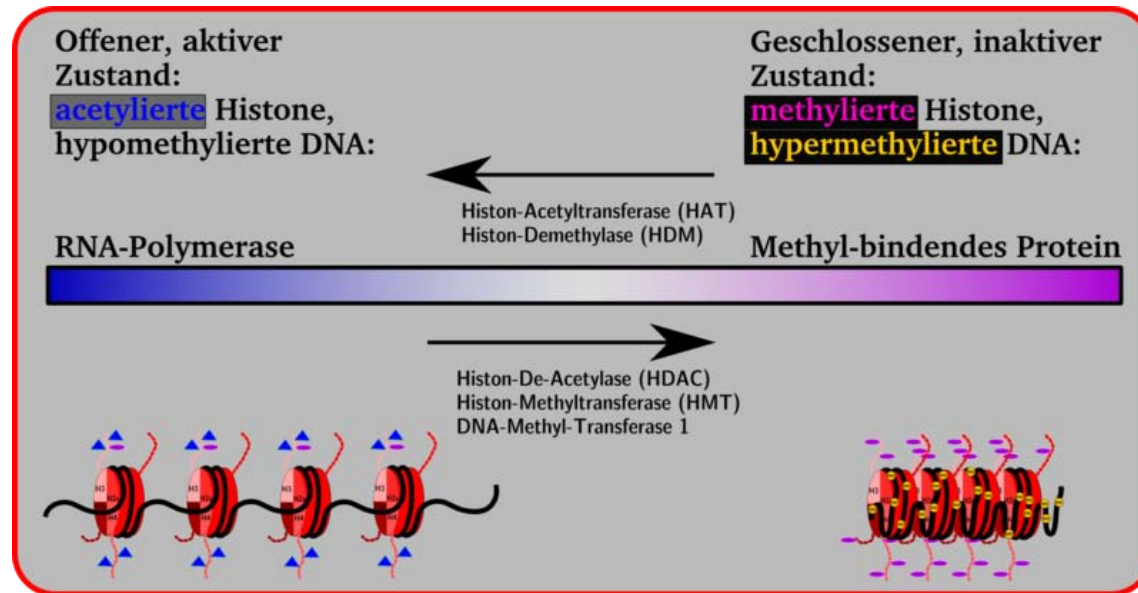
- Entwicklung des Stress-Verarbeitungssystems (vorgeburtlich, früh nachgeburtlich)
- Entwicklung des internen Beruhigungssystems (vorgeburtlich, früh nachgeburtlich)
- Entwicklung des internen Motivationssystems (erste Lebensjahre)
- Entwicklung des Impulshemmungssystems (1.–20. Lebensjahr)
- Entwicklung von Bindungsfähigkeit, Empathie und Theory of Mind (2.-20. Lebensjahr)
- Entwicklung des Realitätssinns und der Risikowahrnehmung (3. – 20. Lebensjahr oder noch später)

EPIGENETISCHE REGULATION DER GEN-EXPRESSION

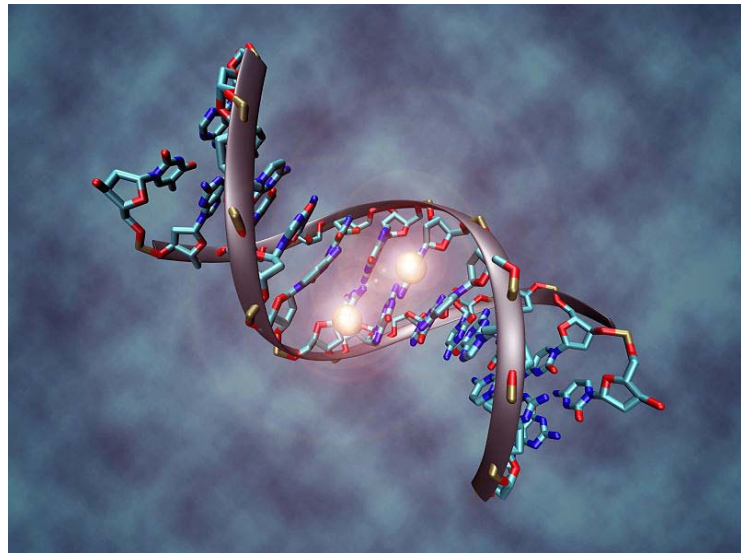
Methylierung und De-Methylierung von Cytosin:
Hemmung und Enthemmung der Gen-Expression



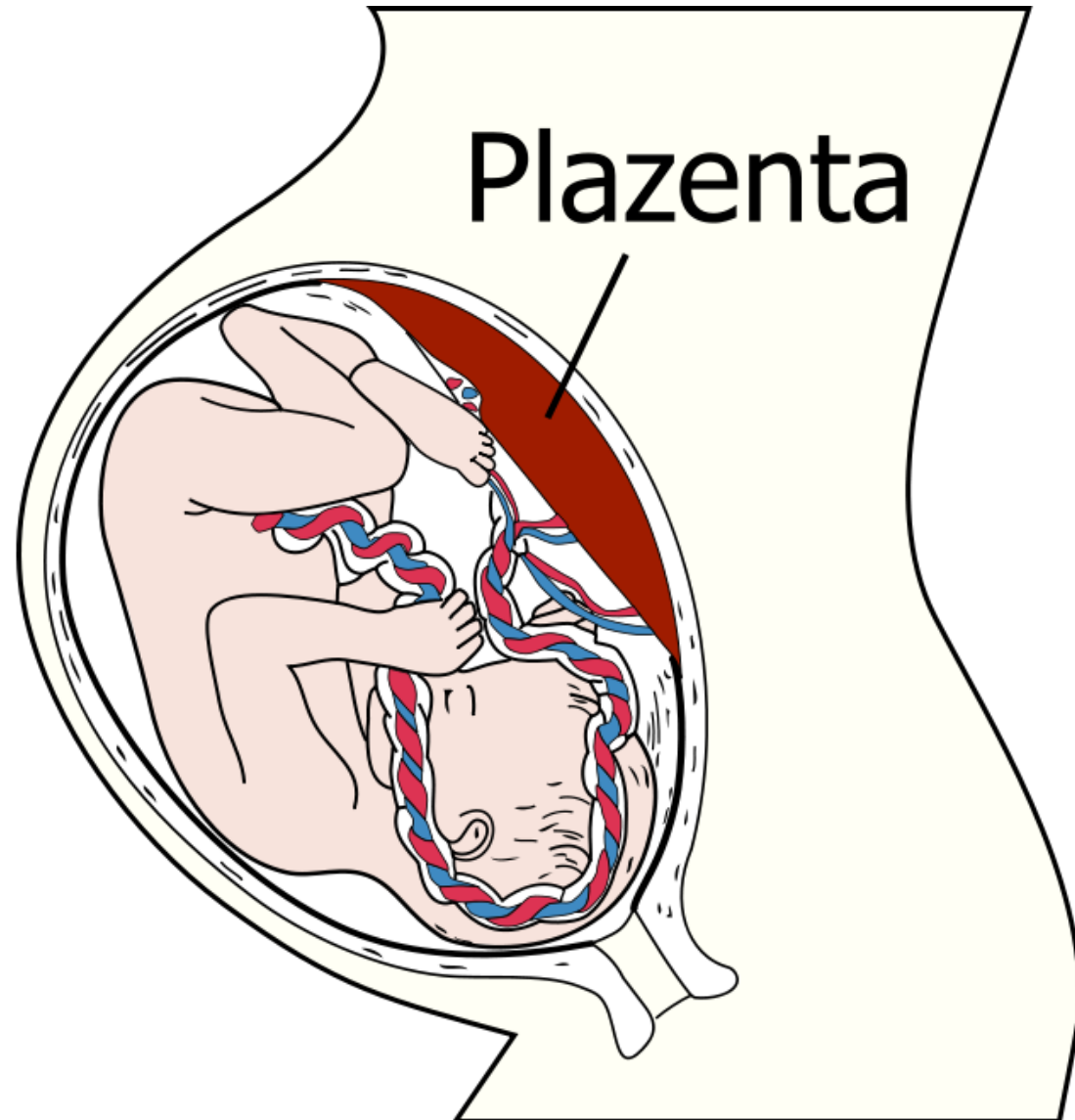
Methylierung und Acetylierung von Histonen:
Hemmung und Enthemmung der Gen-Expression. Wird an Tochterzellen weitergegeben



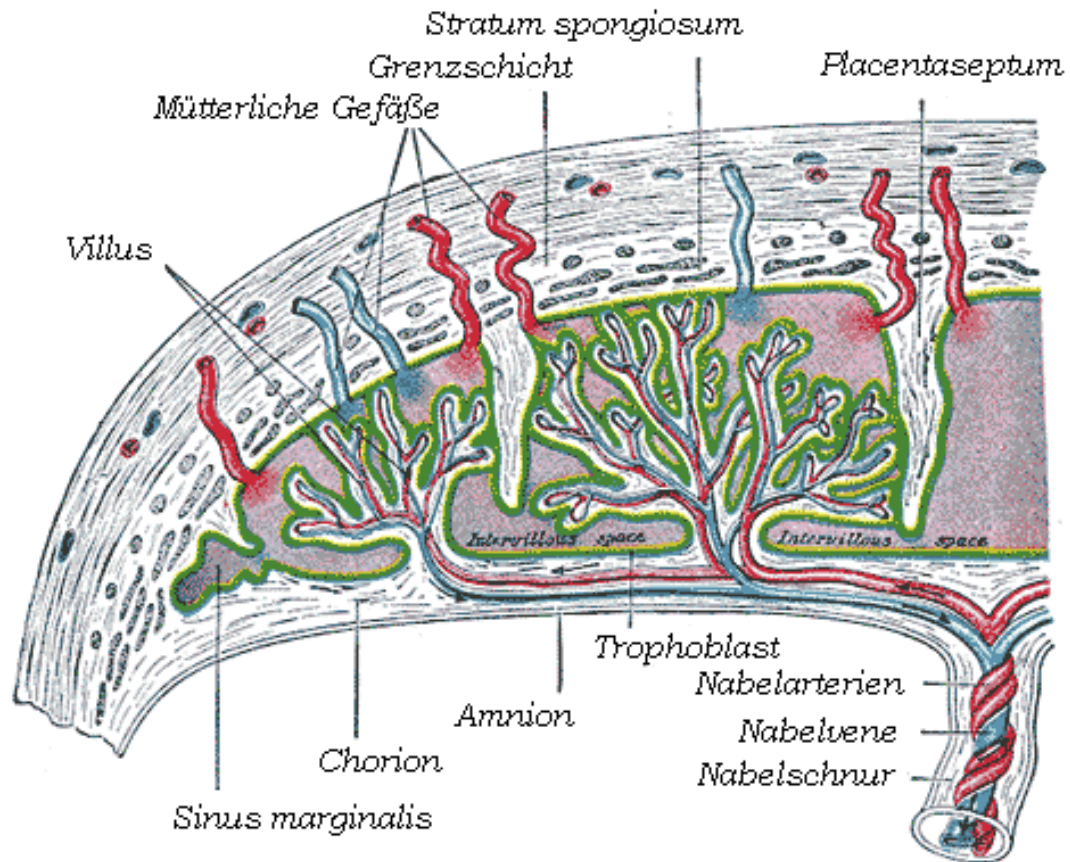
Geschehen diese Mechanismen in den Keimzellen, so wird das veränderte Gen-Expressionsmuster an die nächste Generation als genomische Prägung ohne Veränderung der DNA weitergegeben .



FÖTUS IM MUTTERLEIB



Die Plazenta als „Treffpunkt“ des mütterlichen und fötalen Blutkreislaufs



Die Plazenta hat eine wichtige Filterfunktion für Stoffe, die im mütterlichen Blut gelöst sind, und bestimmt dadurch das „intra-uterine Milieu“, in dem Embryo bzw. Fötus und sein Gehirn sich entwickeln.

Das Stresshormon Cortisol kann prinzipiell die Plazenta-Schranke überwinden, wobei unter normalen Umständen nur ein geringer Teil des mütterlichen Cortisol „durchgelassen“ wird.

Dies bewirkt, dass das fötale Plasma-Cortisol nur etwa ein Dreizehntel des mütterlichen beträgt. Dadurch werden auch akute Erhöhungen des Cortisolspiegels im mütterlichen Blut abgepuffert.

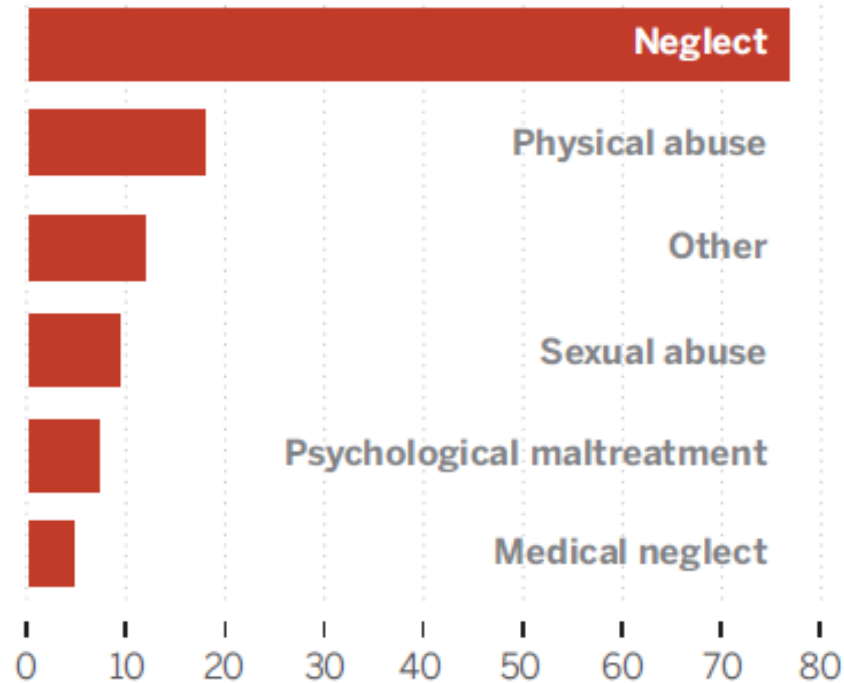
FRÜHE TRAUMATISCHE ERFAHRUNGEN

(10-20% der Kinder)

- Vernachlässigung bzw. inkonsistentes Fürsorgeverhalten
- Misshandlung
- Sexueller Missbrauch
- Ungelöst-desorganisierte Bindungserfahrung
- Frühe Gewalterfahrung
- Stark konflikthafte Trennung der Eltern
- Tod einer Bindungsperson

Solche Erfahrungen sind oft, aber nicht immer mit schwierigen sozio-ökonomischen Bedingungen, vornehmlich **Kinderarmut** verbunden.

Prozentuale Anteile an kindlicher Misshandlungen in den USA (2010)

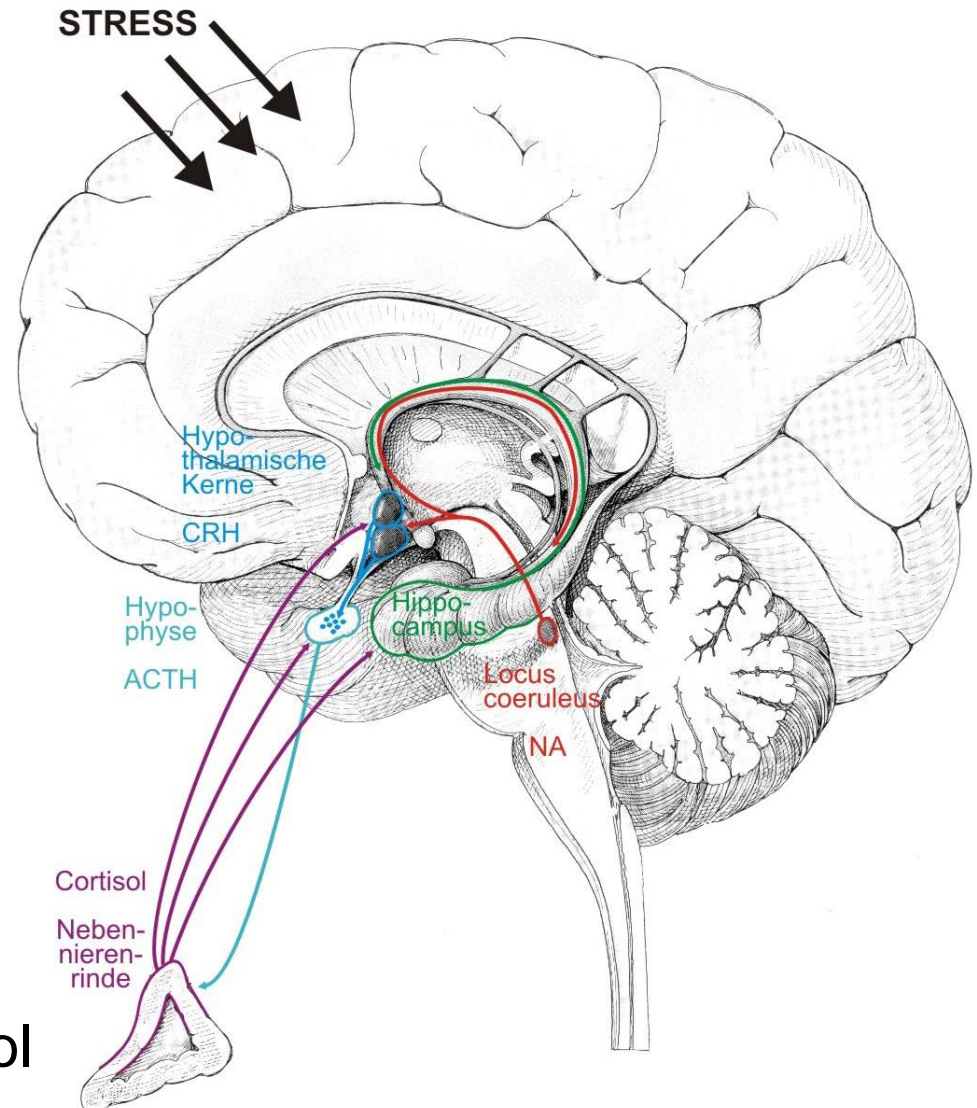
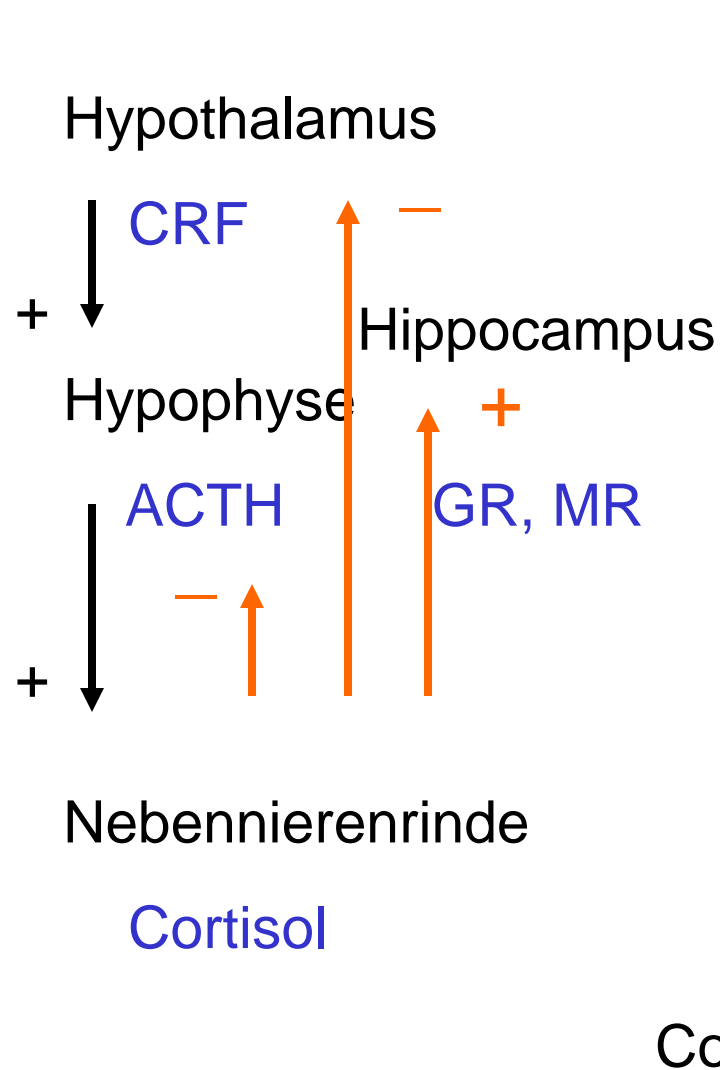


Source: U.S. Dept. of Health and Human Services

Marshall, Science 345, 2014

„STRESSACHSE“

CRF-ACTH-Cortisol-Rückkopplungsschleife zwischen Nebennierenrinde, Hypothalamus und Hippocampus



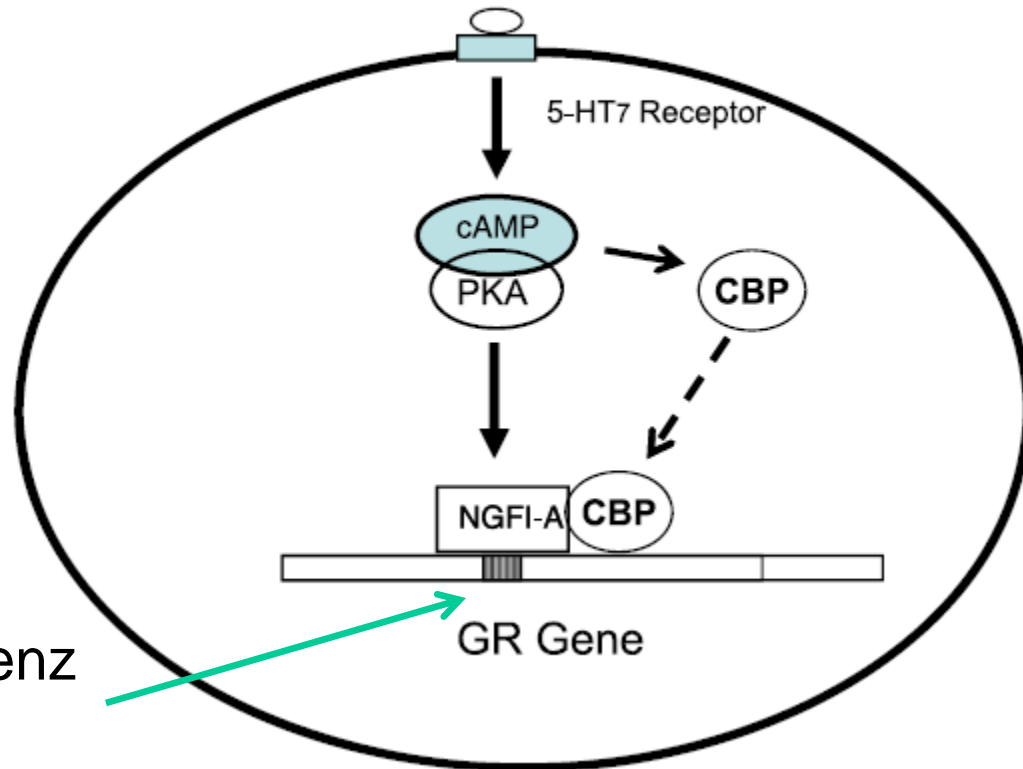
Einfluss mütterlichen Fürsorgeverhaltens auf den Serotoninspiegel und die Aktivierung von GR-Rezeptor-Genen über Acetylierung der Promotor-Sequenz

Meaney, 2010

Tactile Stimulation
(Maternal LG)



→ 5-HT (+ Oxytocin)



Promotor-Sequenz
des
GR-Gens

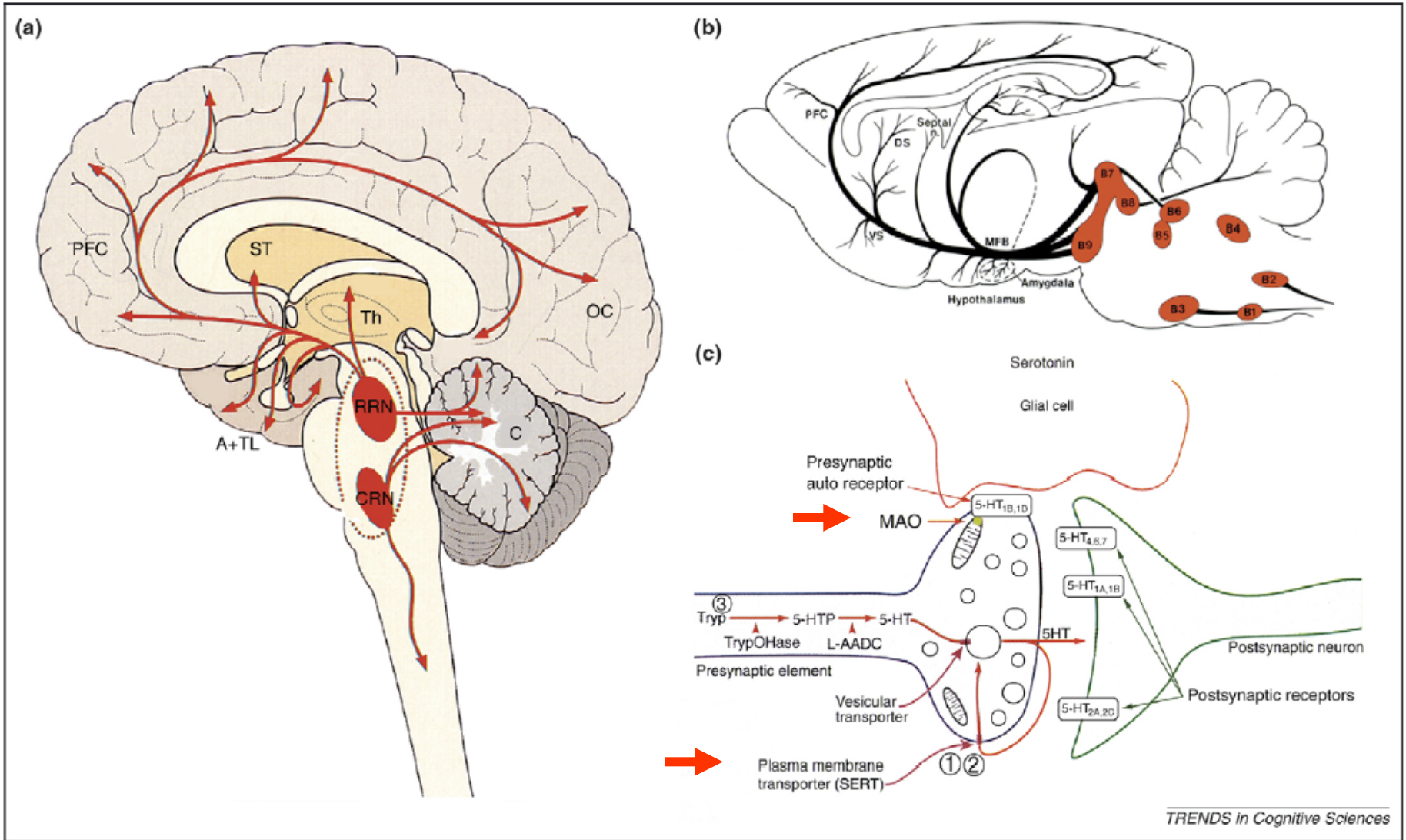
AUSWIRKUNGEN PRÄNATALEN UND POSTNATALEN STRESSES

Pränatal über mütterliche Stresserfahrung sowie **früh-postnatal** wird der Besatz mit Glucocorticoid-Rezeptoren in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns massiv gestört.

Bei relativ mildem **postnatalen Stress und Bindungserfahrung** kommt es zu einem **Hypercortisolismus**, d.h. einer Überängstlichkeit, Angstzuständen, *melancholischer Depression* und reaktiver Aggression.

Bei **starkem, chronischem und nicht bewältigbarem Stress** kommt es zu einem **Hypocortisolismus**, der zu *atypischer Depression*, Hilflosigkeit, Empfänglichkeit für PTSD und emotionaler Unempfindlichkeit bis hin zu Psychopathie führen kann.

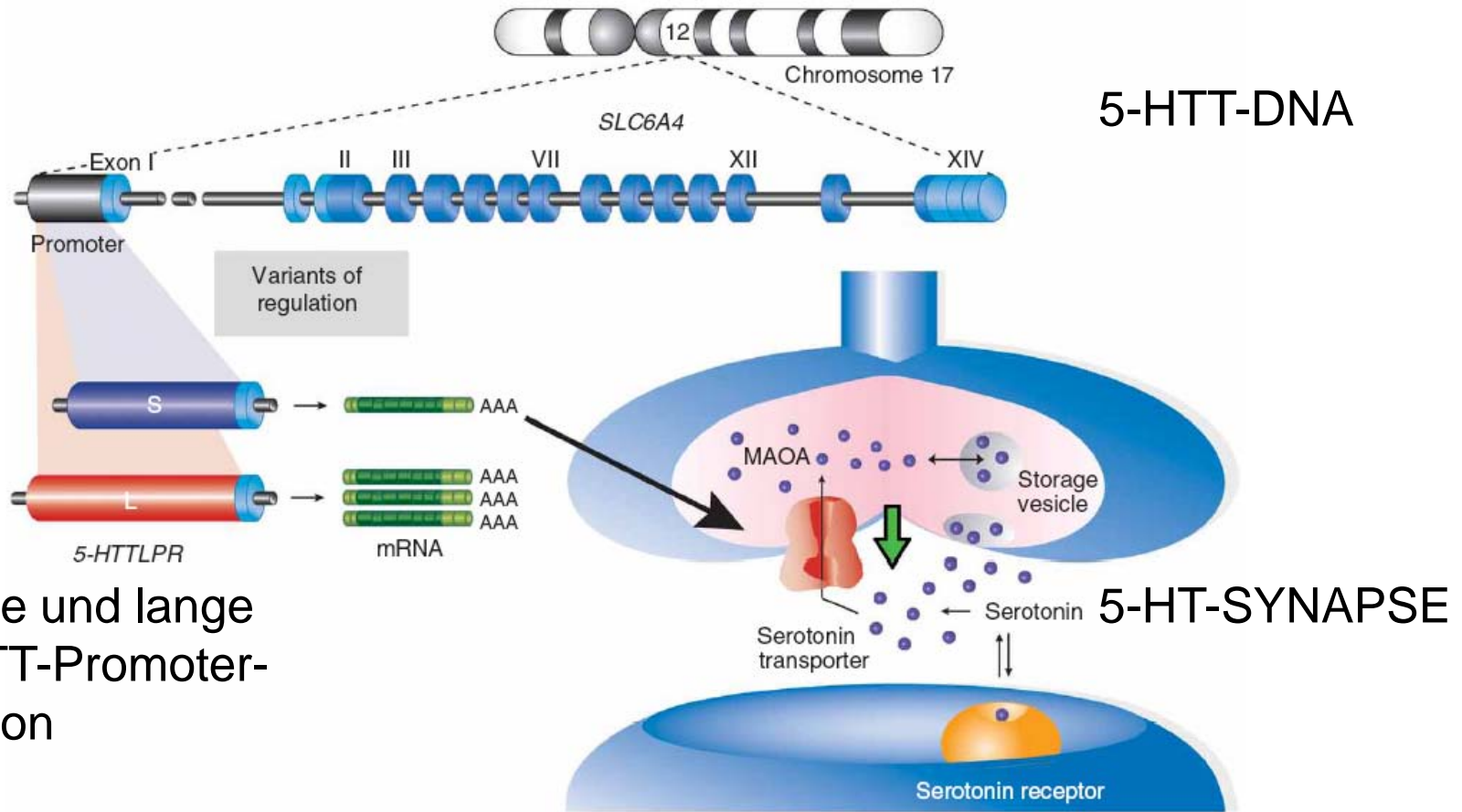
SEROTONIN- (5HT-) SYSTEM



Cools et al., Nature Neuroscience 2007

POLYMORPHISMUS DES 5-HT-TRANSPORTER-GENS

Canli und Lesch, Nature Neuroscience 2007



Kurze und lange
5-HTT-Promoter-
Region

Die kurze Variante des Transporter-Gens ist korreliert mit erhöhten Angststörungen, Depression und reaktiver Gewalt als Folge eines erhöhten Bedrohtheitsgefühls und verminderter Impulskontrolle.

Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children

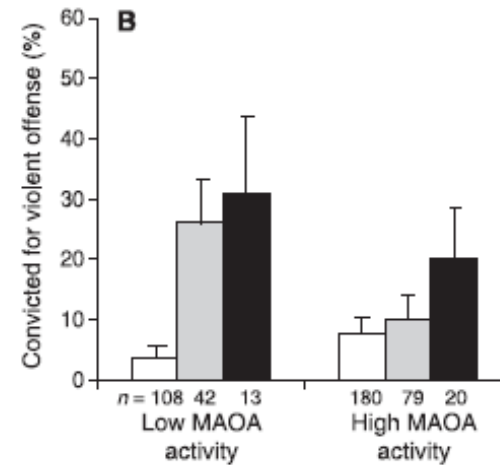
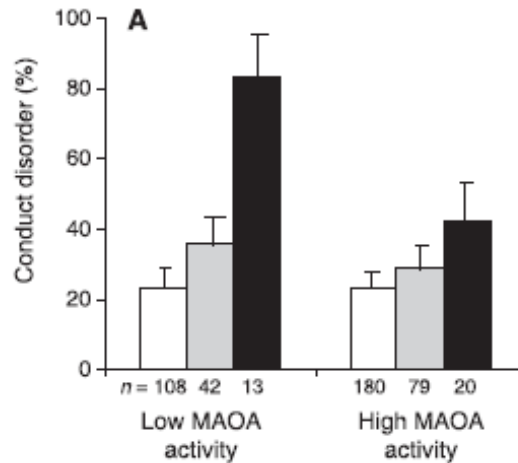
Avshalom Caspi,^{1,2} Joseph McClay,¹ Terrie E. Moffitt,^{1,2*}
Jonathan Mill,¹ Judy Martin,³ Ian W. Craig,¹ Alan Taylor,¹
Richie Poulton³

We studied a large sample of male children from birth to adulthood to determine why some children who are maltreated grow up to develop antisocial behavior, whereas others do not. A functional polymorphism in the gene encoding the neurotransmitter-metabolizing enzyme monoamine oxidase A (*MAOA*) was found to moderate the effect of maltreatment. Maltreated children with a genotype conferring high levels of *MAOA* expression were less likely to develop antisocial problems. These findings may partly explain why not all victims of maltreatment grow up to victimize others, and they provide epidemiological evidence that genotypes can moderate children's sensitivity to environmental insults.

Caspi et al., Science 2002

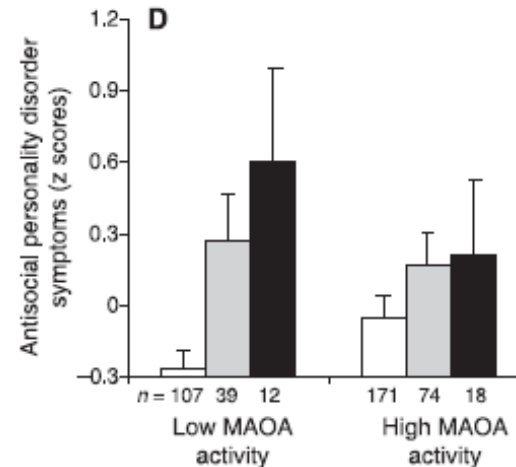
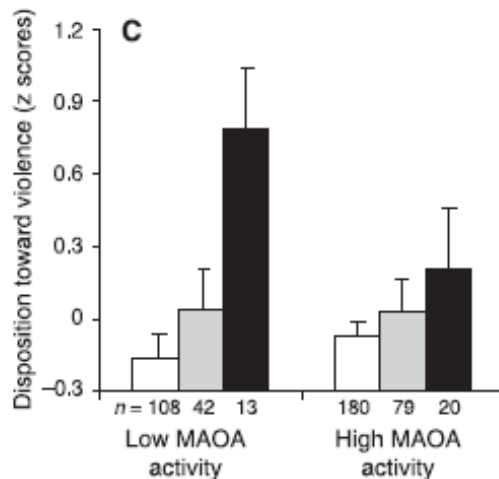
Niedrige MAO-A-Aktivität, frühkindliche Misshandlung (drei Kategorien) und späteres antisoziales Verhalten (vier Kategorien)

Verhaltens-
auffälligkeit



Straffällig wg.
Gewaltverbrechen

Gewaltbereit-
schaft



Antisoziale
Persönlich-
keitsstörung

□ No maltreatment □ Probable maltreatment ■ Severe maltreatment

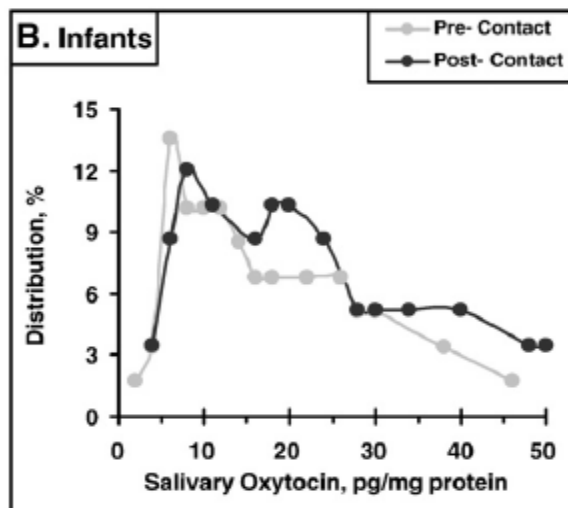
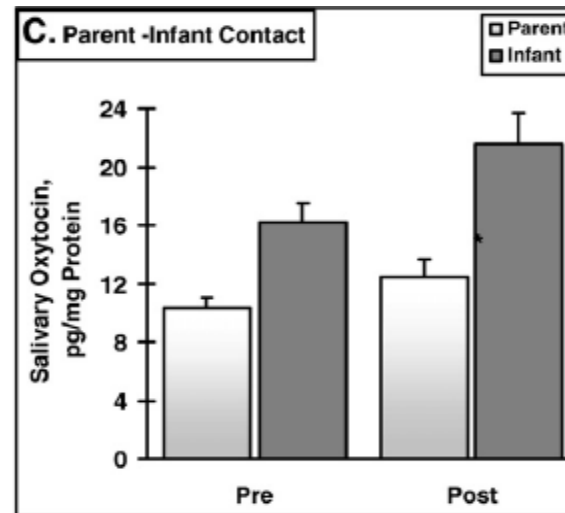
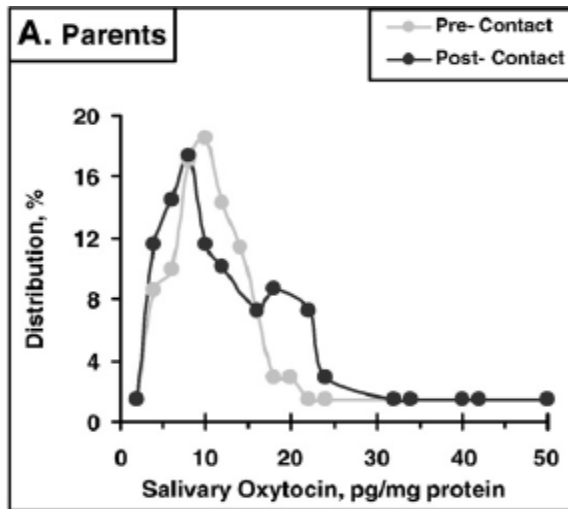
DAS BINDUNGSSYSTEM

Die **frühkindliche Bindungserfahrung** ist die wichtigste Erfahrung in unserem Leben. Durch sie werden unsere Persönlichkeit, unser Lernvermögen, unser individuelles und gesellschaftliches Verhalten bestimmt: Selbstwertgefühl, Empathie, Verantwortlichkeit bestimmt.

Hierdurch wird auch die individuelle Bindungsfähigkeit im Jugend- und Erwachsenenalter geprägt

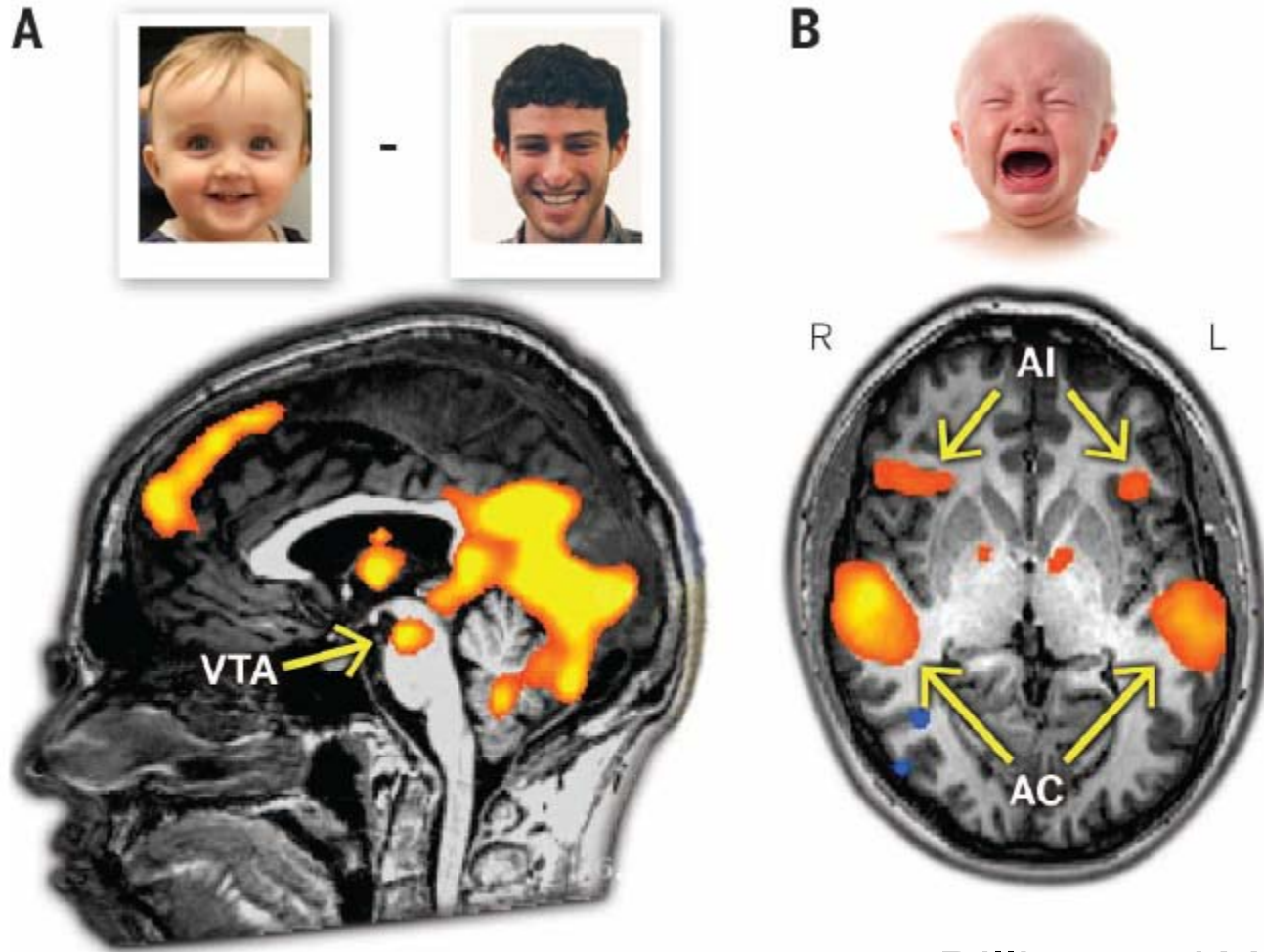


Anstieg des Oxytocin-Spiegels bei Eltern *und* Kind bei liebevoller Interaktion



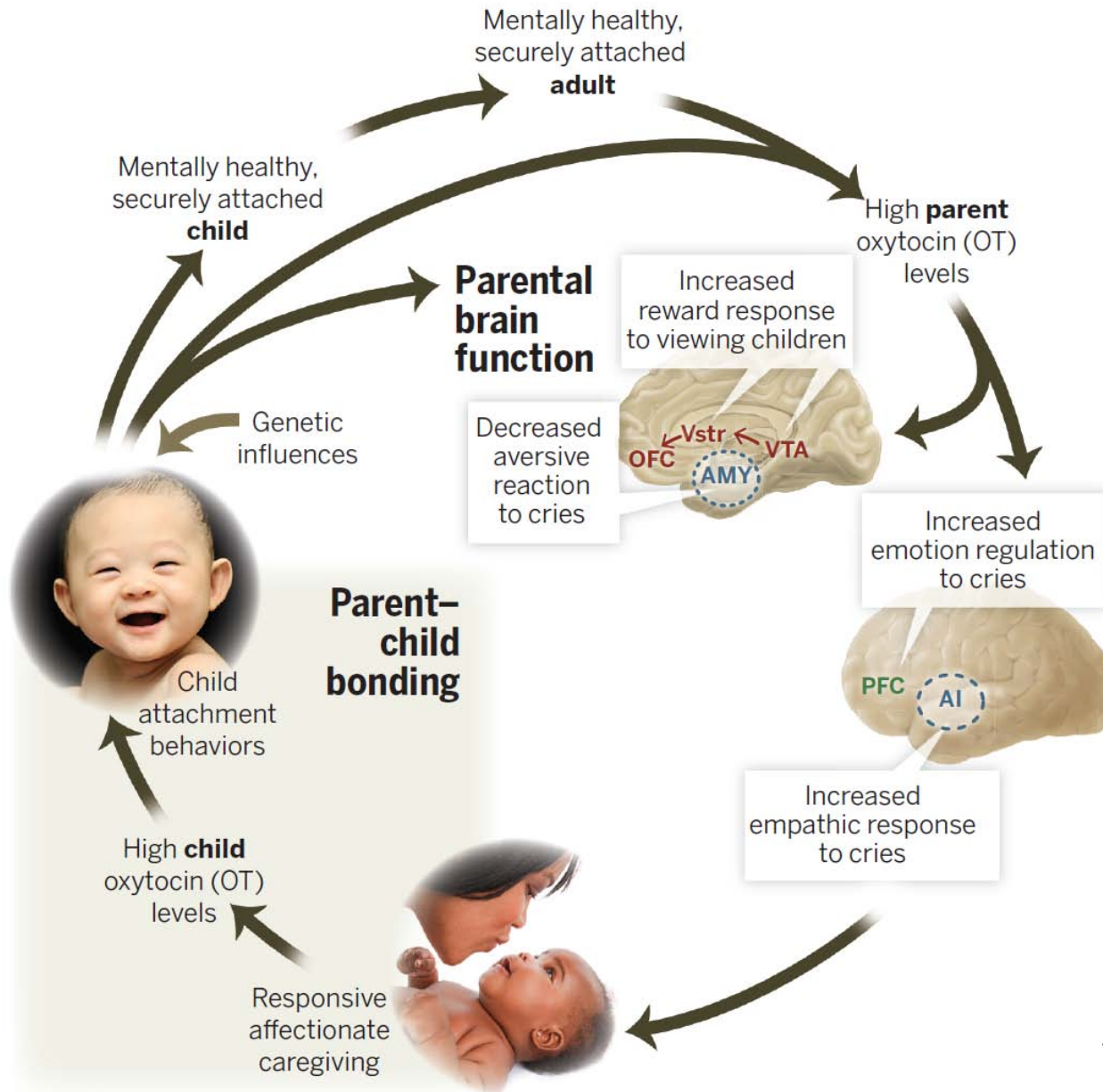
Feldman et al. 2010

Aktivierung des väterlichen Gehirns beim Anblick eines Fotos des eigenen Kindes vs. eines fremden Gesichts (A) und beim Hören des Schreiens des eigenen Kindes (B).



Rilling und Young,
Science 345, 2014

Der „Circulus fructuosus“ der Eltern-Kind-Beziehung



Rilling und Young,
Science 345, 2014

DER EFFEKT DER OXYTOCIN-AUSSCHÜTTUNG

Reduktion der CRF-ACTH-Cortisol-Produktion und dadurch Verminderung von Angst- und Bedrohtheitsgefühlen.

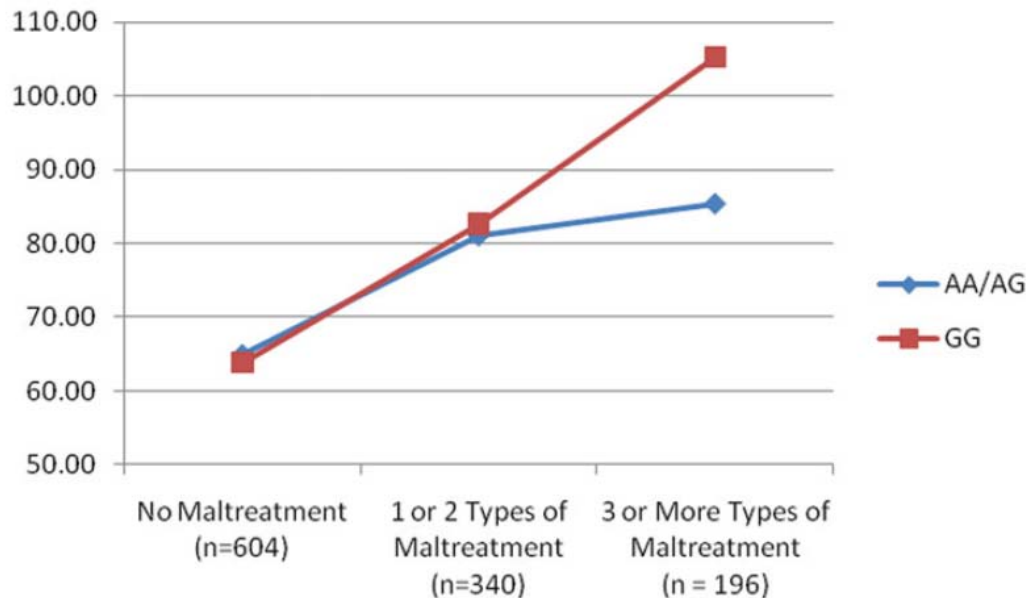
Erhöhung des Spiegels von Serotonin und endogener Opioiden und damit Beruhigung und Erhöhung des Wohlbefindens.

Anregung der Bildung neuer Nervenzellen in limbischen Zentren des Gehirns und damit Möglichkeit der Kompensation früher psychischer Defizite.

Gen-Umwelt-Interaktion zwischen Oxytocin-Rezeptor-Polymorphismus, frühem Missbrauch und emotionaler Instabilität

Bradley et al. 2011

Anzahl von Personen mit emotional-psychischen Störungen bei US-Afrikanern mit niedrigem Einkommen



GG-Polymorphismus führt zu erhöhter emotionaler Instabilität, die durch negative Umwelteinflüsse verstärkt wird.

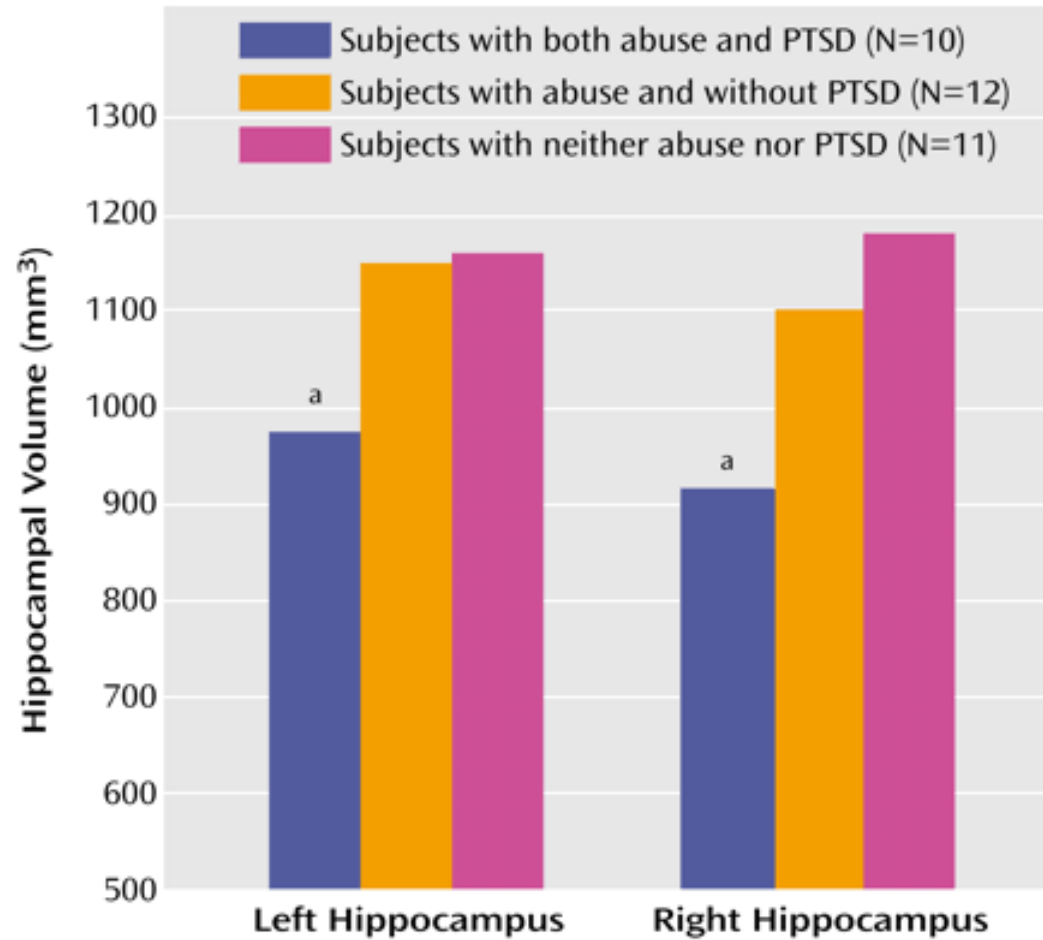
Bremner et al. American Journal of Psychiatry 2003

Untersuchung an 33 Frauen, davon 10 mit sexuellem Missbrauch in der Kindheit und **mit PTSD** (A), 12 Frauen mit sexuellem Missbrauch in der Kindheit **ohne PTSD** (B) und 11 Frauen **ohne beides**.

Messung des Hippocampus-Volumens mit strukturellem MRI, Messung der HC-Aktivität während einer deklarativen Aufgabe mit PET

Der HC von Gruppe A war **um 16% verkleinert** gegenüber dem von Gruppe B und um 19% verkleinert gegenüber Gruppe C. Besonders stark betroffen war der **rechte HC** (22% A vs. C).

Bremner et al., 2003; Am. J. Psychiatry



Fuchs und Flügge, Neuroforum 2/2004

Stress und Depression führen bei Spitzhörnchen (*Tupaia*) zur Schrumpfung der **Dendriten** von CA3-Neuronen im Hippocampus, offenbar als Folge eines Hypercortisolismus. Der Stoffwechsel dieser Neurone ist stark beeinträchtigt.

Mangel an Noradrenalin, Verringerung der präsynaptischen und Vermehrung der postsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren.

Keine Reduktion in der Zahl hippocampaler Pyramidenzellen, jedoch **Reduktion von Interneuronen und Blockade der Neubildung von Neuronen im HC.**

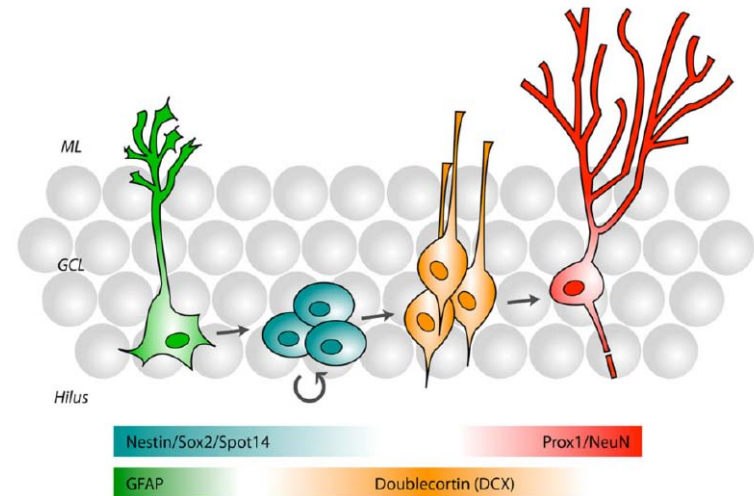
Folge: Schrumpfung des HC um ca. 7%. Konsequenzen unklar.

NAA als Marker für neuronale Integrität erniedrigt, geht bei Antidepressiva wieder hoch.

DIE ERZEUGUNG NEUER NERVENZELLEN IN DEN BASALGANGLIEN

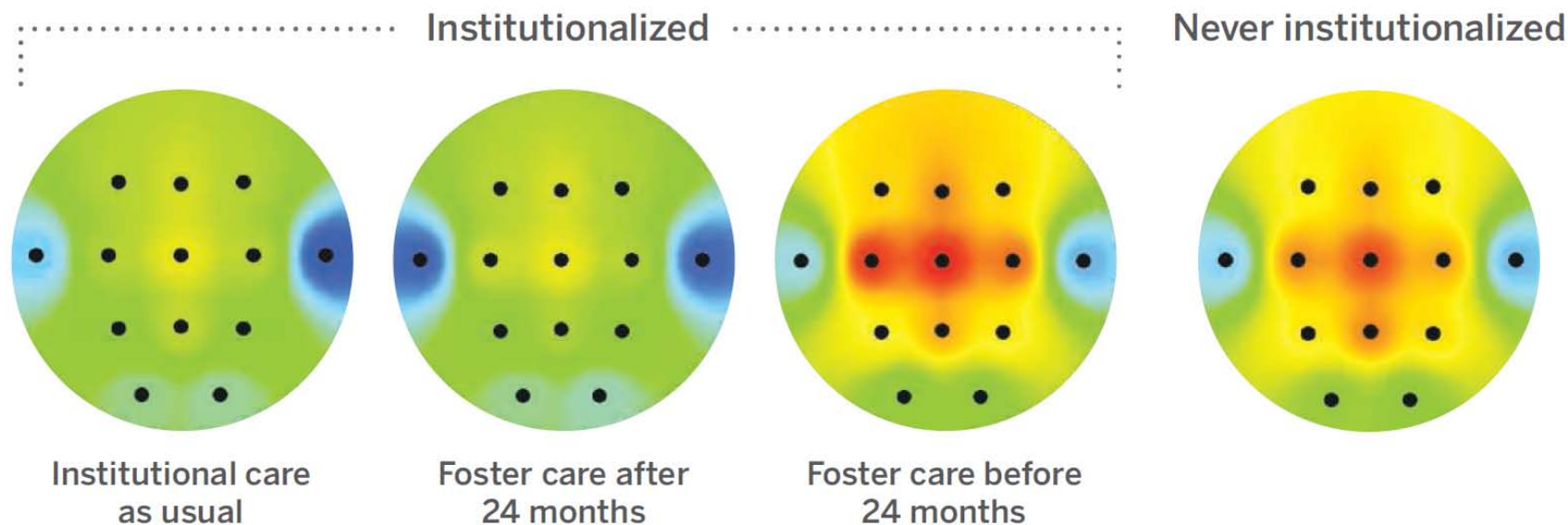
Psychische Erkrankungen können im Sinne der VT als verfestigte **negative Gewohnheiten** angesehen werden, die sich tief in die Basalganglien i.w.S., nämlich Amygdala, Nucleus accumbens und dorsales Striatum, eingegraben haben und deshalb nur schwer und nur durch Überlernen veränderbar sind.

Die typische Schwierigkeit der Veränderbarkeit von Gewohnheiten wird erleichtert durch „emotionale Weichmacher“, d.h. (1) Dopamin als Belohnungsaussicht und Veränderungsmotivation, (2) Oxytocin als Bindungshormon, insbesondere über die Stimulation der Neubildung von Neuronen, hier im Striatum. Diese helfen offenbar, neue Bahnen anzulegen.



DIE WIRKUNG FRÜHER PFLEGE-ELTERNSCHAFT AUF DIE GEHIRNENTWICKLUNG

EEG readings from Romanian 8-year-olds

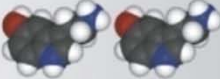
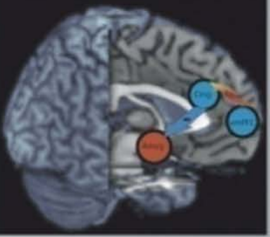

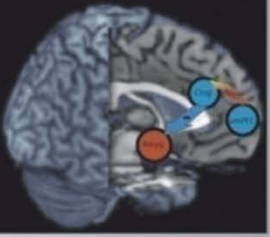


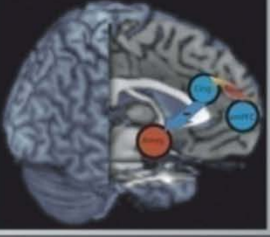


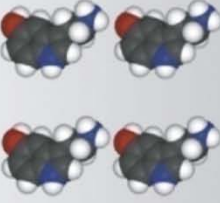


Source: Charles A. Nelson III

Eine positive Pflege-Elternschaft ist im Wesentlichen nur in den ersten beiden Lebensjahren wirksam

Marshall, Science 345, 2014

Hohe Empfindlichkeit für frühe negative Erfahrung bei MAOA-L - Allel und geringe Empfindlichkeit bei MAOA-H – Allel in Hinblick auf späteres antisoziales Verhalten (Buckholz und Meyer-Lindenberg (2008))

MAOA genotype	Developmental 5-HT	Circuit-level effects	Early-life experience	Behavioral outcome
 <p>ACCGGCACCGGCACCAGTACCGACCAGT</p> <p>MAOA-H</p>				
 <p>ACCGGCACCGGCACCAGTACCGACCAGT</p> <p>MAOA-L</p>				
 <p>ACCGGCACCGGCACCAGTACCGACCAGT</p> <p>MAOA-H</p>				
 <p>ACCGGCACCGGCACCAGTACCGACCAGT</p> <p>MAOA-L</p>				

ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung der kindlichen Psyche wird vornehmlich bestimmt von genetischen und epigenetischen Faktoren sowie von vorgeburtlichen und früh-nachgeburtlichen Umwelteinflüssen.

Besonders wichtig sind das Stressverarbeitungs- und das Selbstberuhigungssystem. Eine normale Entwicklung dieser Systeme, besonders eine gute Bindungserfahrung, sind Grundlage einer starken Widerstandskraft (**Resilienz**).

Ursachen für Störungen sind genetisch-epigenetische „Prädispositionen“, negative Umwelteinwirkungen über das Gehirn einer traumatisierten werdenden Mutter und früh-nachgeburtlicher Traumatisierungen wie schwere Vernachlässigung, körperliche Misshandlung, sexueller Missbrauch. Sie stellen eine starke Verletzbarkeit (**Vulnerabilität**) dar.

Gerhard
Roth

Nicole Strüber

Wie das
Gehirn
die Seele
macht



Klett-Cotta, Stuttgart 2014

**ICH DANKE IHNEN FÜR
IHRE AUFMERKSAMKEIT**