

Entwicklungsschritte des fetalen Gehirns

Otwin Linderkamp, Ludwig Janus, Rupert Linder und Dagmar Beate Skoruppa

Zusammenfassung: Das fetale Gehirn entwickelt sich in wenigen Wochen aus einer dünnen Zellschicht zu einem gigantischen und komplexen Netzwerk mit Milliarden von Nervenzellen (Neuronen) und Billionen von Verbindungen (Synapsen). Diese Entwicklungsprozesse werden von äußeren Umgebungsfaktoren (z. B. mütterlichem Stress) beeinflusst, ihre Kenntnis stellt daher die Grundlage des Verständnisses der pränatalen Medizin und Psychologie dar. Fünf Entwicklungsstufen können auf relativ gut definierte Zeitperioden bezogen werden: (1) In den ersten 18 Gestationswochen werden 200 Milliarden Neuronen durch Zellteilung produziert, die anschließend (bis etwa 22 Gestationswochen) zu ihren endgültigen Orten im Gehirn wandern (migrieren). (2) Von 22 bis 34 Wochen veranlasst die transiente Subplate-Struktur die Bildung des neuronalen Netzwerks im Gehirn. (3) Die Organisation des neuronalen Netzwerks mit Bildung der Nervenfasern und Synapsen beginnt mit 24 Wochen und setzt sich während des gesamten Lebens fort. (4) Gleichzeitig beginnt der zweite Teil der Organisation mit Elimination von Neuronen und Verbindungen zur Anpassung des neuronalen Netzwerks an die Bedürfnisse des einzelnen Individuums. (5) Die Myelinisierung der Axone, die der rascheren Erregungsausbreitung dient, beginnt während der letzten Gestationswochen und setzt sich über Jahrzehnte fort.

Stichwörter: Cortex, Gestationsalter, Neuron, pränatal, Subplate, Synapse

Einleitung

In den letzten zehn Jahren hat die Neurobiologie dank neuer Techniken eine rasante Entwicklung vollzogen. Ein wesentlicher Schwerpunkt der Neurobiologie befasst sich mit der frühen Entwicklung des Gehirns und äußeren Einflussfaktoren wie Stress. Hierdurch haben die zum Teil hypothetischen Annahmen der pränatalen Medizin und Psychologie (s. Fedor-Freybergh u. Vogel 1988; Janus 2001, 2007; Janus u. Linder 2006; Ridgeway u. House 2006) wissenschaftliche Bestätigungen erhalten. Moderne nicht-invasive und computerisierte Techniken der Neurowissenschaften und Tiermodelle erlauben die quantitative Beschreibung der Struktur, Entwicklung und Funktion individueller Nervenzellen und ganzer Netzwerke innerhalb spezifischer Gehirnareale und des gesamten Gehirns (Berzhanskaya u. Ascoli 2008).

Eine Reihe von Übersichtsarbeiten und Monografien zur frühen Gehirnentwicklung ist in den letzten Jahren erschienen (De Graaf-Peters u. Hadders-Algra 2006; Eliot 2000; Gilbert 2001; Hüther u. Krens 2006; Lagercrantz et al. 2002; Linderkamp 2005; Ridley 2003; Rutter 2006; Turkewitz 2007). Ziel dieser Arbeit ist, den gegenwärtigen Kenntnisstand der vorgeburtlichen Gehirnentwicklung unter besonderer Berücksichtigung der in den letzten fünf Jahren erschienenen Arbeiten zu beschreiben. Der Fokus liegt auf dem zeitlichen Ablauf der einzelnen Entwicklungsschritte. Hiermit soll die Grundlage für das Verständnis der Effekte von

Erfahrung auf die Gehirnentwicklung („Plastizität“) gelegt werden, die in einer zweiten Arbeit beschrieben wird (Linderkamp et al. 2010a). Ohne diese Grundlagen kann die Wirkung von ungünstiger Erfahrung, d. h. von Angst und Stress, auf die Gehirnentwicklung vor der Geburt nicht verstanden werden (Linderkamp et al. 2010b).

Frühe Gehirnentwicklung

Die Gehirnentwicklung beginnt etwa drei Wochen nach der Konzeption (5 Gestationswochen) mit der Bildung der Neuralplatte am Rücken des Embryos. Nach wenigen Tagen faltet sich die Platte nach außen zum Neuralrohr. Im Bereich des späteren Gehirns erweitert sich das Rohr zu den Ventrikeln, im Rückenmark bildet es den Zentralkanal. Zum Zeitpunkt des Verschlusses des Neuralrohrs besteht die Wand lediglich aus ein bis zwei Lagen von Epithelzellen (Neuroepithel), die Vorstufen einer enormen Vielfalt von Neuronen und Gliazellen.

Die Entwicklung des zerebralen Kortex erfolgt in gut definierten Zeitperioden (Tabelle 1, Abb. 1). Jeder Entwicklungsprozess stellt zugleich eine vulnerable Phase da, in der ungünstige Umgebungsreize zu strukturellen Fehlbildungen und funktionellen Fehlentwicklungen führen können.

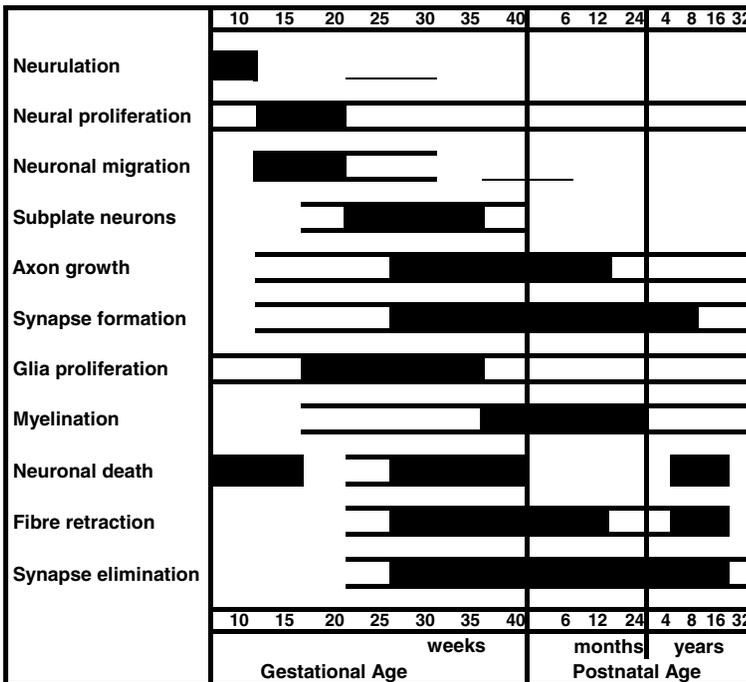


Abb. 1. Zeitablauf der Entwicklungsschritte des menschlichen Gehirns während der fetalen und postnatalen Lebenszeit. Schwarze Bereiche zeigen maximale Aktivitäten, offene Bereiche geringe oder mittlere Aktivität.

Tabelle 1. Entwicklungsschritte des Großhirns (Kortex) vor der Geburt.

Gestations-Alter*	Entwicklungsschritte	Aufgaben	Abnorme Entwicklung
5-9 GWo	Neuralrohr-Bildung	Gehirn-Bildung Rückenmark-Bildung	Anenzephalie Enzephalozele** Meningomyelozele Spina bifida**
12-18 GWo (6 GWo bis lebenslang)	Neuronale Proliferation (Neurogenese)	Bildung von Neuronen	Enzephalozele, Microgehirn** Schizophrenie**
12-20 GWo (8-30 GWo)	Neuronale Migration	Bildung der 6 kortialen Zellschichten	Heterotopien ("falscher Ort"; Reduzierte/keine Gyrierung; Aufmerksamkeit und Kognition, Depressionen**
22-34 GWo (15-38 GWo)	Subplate-Neurone	Leitung der Axone zwischen Thalamus, Kortex und subkortikalen Strukturen; neuronale Migration	Gestörte Entwicklung von Thalamus, Kortex und Verbindungen: Störungen von frontalen, Temporalen, parietalen Zentren**
24 GWo bis 15 Mo p.n. (10 GWo bis lebenslang)	Auswachsen von Nervenfasern (Axone, Dendriten Synaptogenese)	Bildung des neuronalen Netzwerks	Reduktion weiße Substanz Kortikale Dysplasie: Down, fragiles-X-Syndrom. Sensorische, Verhalten-, kognitive Störungen**
24-38 GWo (20-44 GWo 24 GWo bis lebenslang)	Selektiver Tod von Neuronen; Elimination von Synapsen, Fasern	Auswahl der aktivsten Neurone und Verbindungen	Exzessiver Verlust von Neuronen + Verbindungen: kognitive, sensorische, Verhalten-, psychiatrische Störungen**
15 GWo bis 18 Mo p.n. (6 GWo bis lebenslang)	Gliazellen Proliferation und Differenzierung	Gerüst, neuronale Migration, Myelinbildung, Säuberung	Neuronale Migration reduz. Verlust von Dendriten und Synapsen im frontalen Kortex, Hippocampus, Amygdala
35 GWo bis 24 Mo p.n. (15 GWo bis erwachsen)	Myelinisierung	Geschwindigkeit der Erregungsleitung in Axonen	Dysfunktion von Axonen: psychiatrische, kognitive Störungen**

Abkürzungen: IQ, Intelligenz-Quotient; Mo p.n., Monate postnatal; Wo, Gestations-/ Schwangerschaftswochen (zählt ab Beginn der letzten Regel).

*Gestationsalter; in Klammern: Gesamtperiode des Vorkommens.

**Erhöhtes Risiko bei mütterlichem Stress (nach Linderkamp und Skoruppa 2009)

Neurogenese: Bildung des „Rohmaterials“ für das Gehirn

Milliarden von Nervenzellen (Neuronen) werden während der Entwicklung des Zentralnervensystems produziert. Die Neurogenese erfolgt hauptsächlich am In-

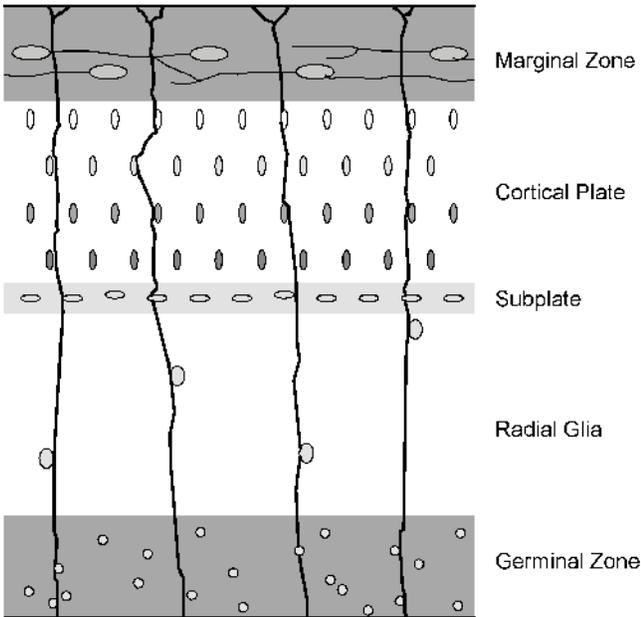


Abb. 2. Schematische Darstellung des Aufbaus des Kortex bei einem Gestationsalter von etwa 24 Wochen. Die germinale Produktionszone der Neuronen grenzt an den Ventrikel im Inneren des Kortex. Neu geformte Neuronen migrieren entlang der radialen Glia durch die Subplate-Neuronen und -Fasern sowie durch früher gebildete Neuronen-Schichten zur Oberfläche der Kortex-Platte.

nenrand des Neuralrohrs, den späteren Ventrikeln (Gehirn) und des Zentralkanals (Rückenmark) (Abb. 2). Bei Frühgeborenen ist die Reproduktionszone auf Ultraschallbildern noch sichtbar („subependymale germinale Matrix“). Die Zellteilung beginnt, sobald sich das Neuralrohr geschlossen hat, d. h. 4 bis 5 Wochen nach der Konzeption oder 6 bis 7 Wochen nach Beginn der letzten Regel, der üblichen Definition des Gestationsalters. Die meisten Neuronen werden bei einem Gestationsalter von 12 bis 18 Wochen gebildet. Ungefähr 100 000 Neuronen werden während jeder Sekunde produziert, bis mindestens 200 Milliarden (2×10^{11}) Neuronen im menschlichen Gehirn, davon 40 Milliarden im Großhirn (Kortex) vorhanden sind. Etwa 50% der Neuronen werden während des weiteren Reifungsprozesses wieder zerstört, so dass schließlich etwa 100 Milliarden Neuronen zum normalen Geburtstermin, d. h. bei einem Gestationsalter von 40 Wochen verbleiben.

Die Neubildung von Neuronen während der ersten 22 Gestationswochen wird hauptsächlich durch genetische Faktoren gesteuert (Bourgeois 2002). Ausgeprägter mütterlicher Stress während der ersten drei Monate (d. h. während der Neuralrohrbildung und frühen Neurogenese) kann jedoch das Risiko zu Enzephalozele (Hansen et al. 2000) und Schizophrenie (Khashan et al. 2008) erhöhen, wohl weil die Expression von Genen im frühen Leben durch äußere Faktoren beeinflusst wird. Stress-induzierter Verlust von Neuronen im späteren Leben des Feten entsteht wahrscheinlich durch vermehrte Zerstörung von Neuronen (Fabricius et al. 2008).

Neue Neuronen werden lebenslang gebildet, vorausgesetzt das Gehirn wird ausreichend genutzt und trainiert. Sowohl neuronale Stammzellen als auch pluripotente radiale Gliazellen können sich zu Neuronen im Gehirn des Erwachsenen differenzieren (Mo et al. 2007). Bei Mäusen erhöhte gesteigerte Neurogenese die Effizienz von Lernen, hatte aber keinen Effekt auf das Langzeitgedächtnis (Zhang et al. 2008). Die Bildung neuer Synapsen und die Prävention der Zerstörung von Neuronen und Nervenfasern spielt eine größere Rolle für lebenslanges Lernen als die Bildung neuer Neuronen (Uylings et al. 2005).

Migration der Neuronen: Den richtigen Ort finden

Nach mehreren Zellteilungen verlieren die unreifen Neuronen (Neuroblasten) ihre Fähigkeit sich zu teilen und fangen an, sich von der inneren Multiplikationszone in die äußeren Schichten des wachsenden Neuralrohrs zu bewegen. Sobald eine Nervenzelle ihre endgültige Position in der richtigen Zellschicht erreicht hat, verbleibt sie dort während ihres gesamten Lebens. Die ersten Neuronen beginnen ihre Migration gleich zu Beginn der Multiplikationsphase, die Mehrzahl der Zellen migriert zwischen 12 und 20 Wochen zu ihrer endgültigen Position (Gressens 2005).

Sowohl passive Migration durch „Weiterschieben“ von nachfolgenden Zellen als auch aktive Bewegung der Neuronen sind Mechanismen der Zellwanderung. Im Kortex migrieren Neuronen radial nach außen zur Oberfläche entlang spezialisierter radialer Gliafasern (Abb. 2), die durch die gesamte Weite des Kortex von den inneren Ventrikeln zur Oberfläche reichen (Rakic 2003). Grundsätzlich wandern die Neuronen zur Kortexoberfläche durch die Schichten der früher angekommenen Zellen, um an der Oberfläche die nächste Zellschicht zu bilden. An der Oberfläche angekommen, bewegen sich die Zellen seitwärts, um nachfolgenden Zellen Platz zu machen. Auf diese Weise werden 6 Zellschichten gebildet, von denen die obersten zugleich die zuletzt migrierten Zellen sind („inside-out order“). Da die übereinander liegenden Neurone von den selben unreifen Zellen („Klonen“) abstammen, sind sie prädestiniert, gemeinsam spezialisierte Funktionen im Gehirn aufzunehmen.

Unzureichende Wanderung oder Migration von Neuronen zu falschen Orten führt zu sog. Heterotopien, die zu schweren Fehlbildungen des Gehirns wie Lissenzephalie (verminderte Gyrierung, „glattes Gehirn“), Epilepsie und mentaler Retardation führen können (Gressens 2005; Nicolic u. Reynolds 2008). Einzelne Heterotypien sind allerdings bei vielen Menschen vorhanden, ohne sich auszuwirken. Die normale Migration von Neuronen zu den richtigen Orten wird wahrscheinlich von Genen bestimmt (Rutter 2006), während abnorme Migration hauptsächlich das Ergebnis äußerer Umgebungsfaktoren ist. Mütterlicher Stress während der Phase maximaler Migration erhöht das Risiko des Kindes zu verschiedenen Störungen wie verminderte Aufmerksamkeit, kognitive Probleme and Zeichen von Depression (van den Bergh et al. 2008).

Tabelle 2. Reifung der Nervenzellen im Großhirn (Kortex).

Reifungsschritt	Ereignisse
Neurogenese	Subventrikuläre Stammzellen teilen sich symmetrisch. In der letzten Teilung werden größere Neuronen gebildet, die migrieren.
Radiale Glia	Entsteht aus den gleichen Stammzellen wie Neuronen. Bildet lange Fortsätze bis zur Kortex-Oberfläche (Abb. 2).
Migration	Neuronen klettern an radialer Glia bis zur Kortex-Oberfläche.
Kontakt zu Subplate-Neuronen	Migration erfolgt durch „Subplate“ (Abb. 2). Kontakte zu thalamo-kortikalen und kortiko-kortikalen Fasern beschleunigen Reifung.
Bildung von 6 Kortex-Schichten	Neuronen klettern jeweils durch vorhandene Schichten zur Kortex-Oberfläche, bis 6 Schichten und klonal verwandte Säulen gebildet sind, d.h. die obersten Zellen sind die jüngsten.
Astrozyten-Bildung	Astrozyten werden aus radialer Glia gebildet.
Lebenslange Neurogenese	Lebenslange Neurogenese entsteht in verbleibenden subventrikulären Stammzellen sowie lokal aus radialer Glia.

Organisation des neuronalen Netzwerks

Die ersten beiden Stufen, Multiplikation und Migration unreifer Nervenzellen, sind bei einem Gestationsalter von 22 Wochen weitgehend abgeschlossen. Zu Beginn der Migration sind die Neuronen noch nicht spezialisiert, verlieren aber ihre Pluripotenz, sobald sie ihren endgültigen Platz in einer spezialisierten Region des Zentralnervensystems gefunden haben. Ihre Differenzierung oder „Organisation“ beginnt.

Organisation eines individuellen Neurons bezieht sich auf die Ausbildung von Verbindungen mit anderen Zellen und der Spezialisierung zu bestimmten Funktionen innerhalb des neuronalen Netzwerks. Organisation des gesamten zentralen Nervensystems bezieht sich auf die Entstehung des gesamten neuronalen Netzwerks und die Fähigkeit des Netzwerks als integriertes „Ganzes“ zu agieren. Der Organisationsprozess beginnt mit etwa 20 Gestationswochen und umfasst Aktionen der „Subplate“-Neuronen, Auswachsen neuronaler Fasern, Synaptogenese und Myelinisierung.

Subplate-Neuronen: Pioniere der Verdrahtung

Subplate-Neuronen spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung des gigantischen Netzwerks, das Milliarden von Neuronen miteinander verbindet. Sie sind wahrscheinlich maßgeblich verantwortlich für die Evolution des Neokortex. Die Subplate-Zone liegt zwischen der Intermediärzone (Vorläufer der weißen Substanz) und der Kortexplatte mit ihren sechs Neuronenschichten (Abb. 2). Mit Hilfe der Kernspin-Tomografie (MRT) wurde gezeigt, dass die Subplate-Struktur von 20–27 Gestationswochen den gesamten Kortex als kontinuierliches Band durchzieht, mit 28 Wochen im Parietallappen zu verschwinden beginnt und mit 35 Wo-

Tabelle 3. Hauptschritte der neuronalen Organisation des Kortex.

Ziel:

Schaffung eines funktionierenden neuronalen Netzwerks

Hauptperiode:

20 Gestationswochen bis Jahre nach der Geburt

Stufen:

- Bildung von Subplate-Neuronen mit erster Faser- und Synapsenbildung.
- Bildung der Kortex-Platte (cortical plate) aus 6 Schichten korrekt ausgerichteter und übereinander gelagerter Neuronen.
- Aussprosseln von Nervenfasern (Axone, Dendriten) und ihrer Verzweigungen.
- Synaptogenese.
- Selektive Elimination von Neuronen (Apoptosis), Nervenfasern und Synapsen.
- Proliferation und Differenzierung von Glia.

chen nur noch im Frontallappen vorhanden ist, um mit 38 Wochen weitgehend aufgelöst zu sein (Perkins et al. 2008).

Die Subplate-Neuronen bilden Neurotransmitter, die langstreckige Nervenfasern (Axone) vom Thalamus und kurze Fasern (Dendriten) vom Kortex zum Wachstum in Richtung der Subplate-Struktur anregen. Hierdurch werden vorübergehende Verbindungen zwischen Thalamus und Kortex gebildet, die einerseits ein primitives, aber schon funktionierendes Netzwerk für den unreifen Feten bilden, andererseits als Schienen für die endgültigen Verbindungen dienen. Darüber hinaus helfen Subplate-Neuronen, Verbindungen zwischen verschiedenen anderen Regionen und dem Kortex herzustellen. Die Subplate-Neuronen sterben durch den sog. „Programmierten Zelltod“ (Apoptosis) und die thalamischen und kortikalen Neuronen werden direkt verbunden (thalamo-kortikaler Trakt). Darüber hinaus helfen Subplate-Neuronen den kortikalen Neuronen Verbindungen mit anderen kortikalen Neuronen in beiden Hemisphären zu bilden und den kortikalen Neuronen ihre endgültige Position innerhalb der sechs Zellschichten zu finden. Sie sind wesentlich verantwortlich für das Gleichgewicht von Erregung (Exzitation) und Inhibition in den kortikalen Zellschichten, das wiederum wichtig für die „Plastizität“ von Hirnfunktionen ist (Kanold u. Shatz 2006). Die vorübergehenden Verbindungen zwischen verschiedenen Hirnzentren über die Subplate-Neuronen bilden die Basis für das frühe fetale Verhalten (Kostovic u. Jovanov-Milosevic 2006), das bei extrem unreifen Frühgeborenen deutlich sichtbar ist.

Mütterlicher Stress während der maximalen Aktivität der Subplate-Neuronen von 20 bis 35 Gestationswochen kann zu Entwicklungsverzögerung, herabgesetztem IQ, Verhaltensstörungen und sogar zu Schizophrenie bei den Kindern führen (Bergman et al. 2007). Wahrscheinlich kann der extreme Stress, dem Frühgeborene mit Gestationsaltern von 22 bis 34 Wochen auf Intensivstationen ausgesetzt sind, die Funktion von Subplate-Neuronen stören und hierdurch zu Langzeitproblemen der Intelligenz und des Verhaltens führen.

Entstehung des neuronalen Netzwerks: Axone, Dendriten, Synapsen

Der Aufbau eines funktionierenden neuronalen Netzwerks, das alle Teile des zentralen Nervensystems und andere Zielorgane verbindet, erfordert Billionen von Verbindungen, die von den Neuronen durch Bildung von Axonen, Dendriten und Synapsen angelegt werden. Die migrierenden Zellen haben noch keine funktionierenden Axone und Dendriten. Nachdem die Neuronen zu ihren Endpositionen gewandert sind, beginnen Axone und Dendriten aus den jungen Neuronen zu sprießen.

Aus den meisten Neuronen geht nur ein *Axon* hervor (Abb. 3). Axone sind lange Nervenfasern, die dazu dienen, Verbindungen innerhalb des zentralen Nervensystems sowie mit peripheren Organen (z. B. Muskeln und Drüsen) herzustellen. Ihre endgültige Länge kann bei Erwachsenen mehr als einen Meter, aber auch nur wenige μm betragen, wenn sie benachbarte Neuronen verbinden. Axone bilden an ihrer Spitze viele Zweige und jeder Zweig bildet eine Synapse mit einem Endzweig eines Dendriten, seltener mit dem eines anderen Axons oder eines Zellkörpers. *Dendriten* entspringen an vielen Punkten des Zellkörpers und ähneln den Zweigen eines Baumes. Axone und Dendriten erreichen andere Zellen und Fasern dadurch, dass sie in Richtung ihrer Ziele wachsen. Angelockt werden die Nervenfasern durch spezielle „anziehende“ Moleküle („*chemoattractors*“), die entweder auf der Oberfläche von Zielzellen sitzen (für nahe Anziehung) oder in die Umgebung diffundieren und von den suchenden Nervenfasern als attraktiv eingeschätzt werden. Eines der bekanntesten chemoattractors stellt der „*nerve growth factor*“ dar. Darüber hinaus produzieren Zielzellen und -fasern abstoßende Moleküle („*chemorepellents*“), die das Wachstum suchender Nervenfasern in ihre Richtung hemmen. Die Suche auswachsender Fasern nach Zielzellen kann hoch spezifisch oder mehr oder weniger zufällig sein. Spezifische Verbindungen entstehen zwischen Neuronen, die spezifische Markermoleküle bilden, die nur zueinander passen, d. h. die Zellen haben keine andere Wahl als sich miteinander zu verbinden (Zell-Spezifität). Andere Neuronen können Fasern nur in eine bestimmte Region schicken (topografische Spezifität).

Synapsen werden durch Proteine gebildet, die als molekulare Schalter zwischen zwei Nervenfasern agieren. *Chemoattractants* entscheiden, wann und wo Synapsen gebildet werden, sowie über ihre Spezifität und Stabilität. Darüber hinaus hängen Bildung, Spezifität und Stabilität einer Synapse wesentlich von der Qualität und Quantität von Impulsen ab, die durch die verbindenden Nervenfasern fließen. Diese Aktivitäten geben Auskunft, ob synaptische Verbindungen überhaupt notwendig sind, wie stabil sie sind und ob sie erhalten bleiben oder wieder verschwinden (Waites et al. 2005). Aktive Synapsen fördern die Bildung neuer Synapsen und verstärken bestehende Synapsen in der Nachbarschaft. Bildung, Stärke und Erhalt von Synapsen sind somit dynamische Prozesse, die gegenseitige Kommunikation verbundener Partner erfordern. Hierin liegt der Schlüssel der *Plastizität*, d. h. der Fähigkeit zur Anpassung an die Umgebung. So führen Lernprozesse zu subtilen Änderungen synaptischer Verbindungen, die ermöglichen, dass Lernen zu Gedächtnis führt (Ge et al. 2007).

Die ersten Nervenfasern und Synapsen entstehen bereits in einem Gestationsalter von acht Wochen und bilden ein primitives Netzwerk für frühe Aktivitäten. Die Synapsenbildung ist aber in den ersten 24 Wochen langsam, so dass die Zahl

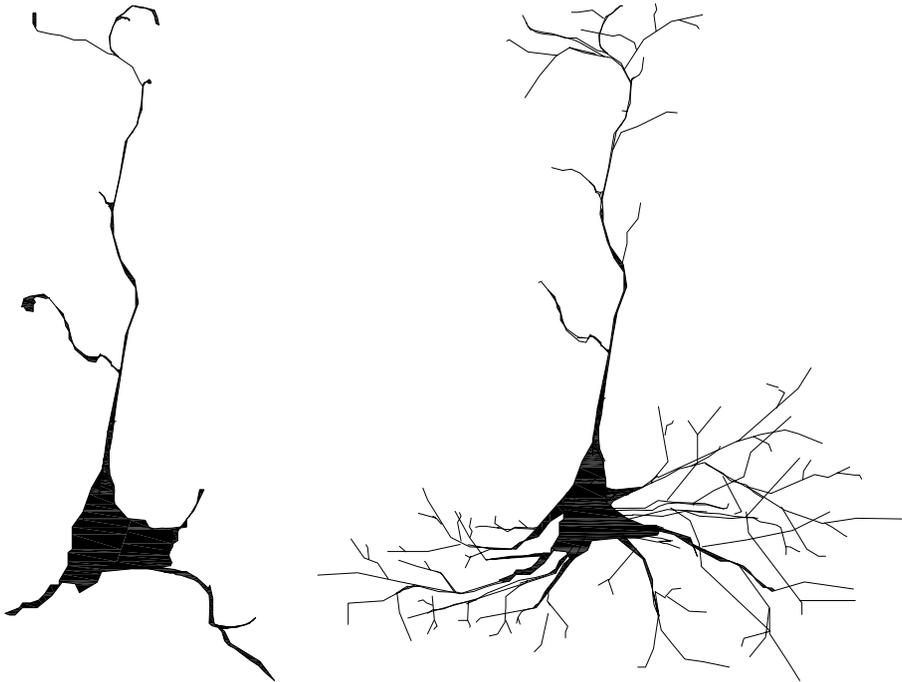


Abb. 3. Neuronen mit einem Axon und vielen Dendriten. Die linke Nervenzelle zeigt die Entwicklung im sensorischen Kortex mit 24–28 Gestationswochen, die rechte mit 32–40 Wochen. Auffällig ist die erhebliche Zunahme der Verzweigung der reiferen Zelle.

der Synapsen kaum größer ist als die der Neuronen. Die Masse der Synapsen wird zwischen 24 Gestationswochen und dem Ende des ersten Lebensjahres nach der Geburt gebildet. Zum normalen Geburtstermin ist jede kortikale Nervenzelle mit etwa 2500 anderen Zellen verbunden, 12 Monate später sind es im Mittel 15 000 (Petanjek et al. 2008). Die Synaptogenese beginnt fast gleichzeitig in allen Hirnregionen, das Maximum der Synapsenbildung unterscheidet sich aber, mit etwa drei Monaten im Hör- und Sehzentrum und mit 15 Monaten im präfrontalen Kortex (Bourgeois 2002).

Nach dem ersten postnatalen Jahr nimmt die Zahl der Synapsen langsam weiter zu und erreicht das Maximum mit etwa fünf Jahren. In diesem Alter unterscheidet sich das Gehirn in Struktur und Gewicht kaum noch von Erwachsenen. Vom 6. Jahr bis zur Pubertät nimmt die Zahl der Synapsen lediglich im präfrontalen Kortex weiter zu, während sie in den meisten Hirnregionen konstant bleibt. Mit Beginn der Pubertät, d. h. einem Alter von etwa 11 Jahren (Mädchen) bzw. 12 Jahren (Jungen), nimmt die Zahl der Synapsen um etwa 40% ab. Somit erreicht das Kind in den ersten 11 bis 12 Jahren die höchste Synapsenzahl des gesamten Lebens. Dies ist sicher nicht zufällig auch die Lebensspanne, in der das Kind eine unglaubliche Menge an Informationen über erwünschtes Verhalten, soziale Kompetenz, die Umgebung, Sprache und Kultur erwirbt und zum großen Teil lebenslang speichert.

Auch später setzt sich die Synaptogenese lebenslang fort, allerdings nur lokal, wenn in einer umschriebenen Region ausreichende Synapsenaktivität besteht (Bourgeois 2002). Die Bildung neuer Synapsen sowie Änderungen der Spezifität und Stabilität von Synapsen im reifen Gehirn des Erwachsenen sind von entscheidender Bedeutung für lebenslanges Lernen, Gedächtnis und Denken (Waites et al. 2005). Grundlegende Fertigkeiten können aber am leichtesten in den ersten 5 bis 10 Jahren erlernt werden.

Gliazellen und Myelinisierung

Gliazellen (auch Neuroglia genannt) sind in zehnfach höherer Zahl im Gehirn zu finden als Neuronen, nehmen aber etwa den gleichen Raum im Gehirn ein, da sie sehr viel kleiner sind. Gliazellen gelten als „Helferzellen“ des Zentralnervensystems. Sie umschließen Neuronen und Axone und geben ihnen als Stützzellen Halt. Sie unterstützen Neuronen und Axone bei ihrer Wanderung vom Entstehungs- zum Bestimmungsort, versorgen Neuronen und ihre Fasern mit Sauerstoff und Nährstoffen, produzieren und entfernen chemische Botenstoffe (Transmitter), isolieren Axone mit Myelin, zerstören pathogene Erreger (Bakterien, Pilze, Viren), entfernen abgestorbene Zellen u. a. „Abfälle“. Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass Gliazellen auch eine Rolle bei der lokalen Bildung neuer Neuronen, der Synaptogenese und der synaptischen Plastizität spielen. Verschiedene Typen von Gliazellen werden nach ihrer Entstehung, dem Aussehen und den Funktionen unterschieden (Tabelle 4).

Eine grobe Einteilung unterscheidet Macroglia und Mikroglia. Makroglia umfasst Zellen, die von den gleichen neuroepithelialen Stammzellen abstammen wie Neuronen und zu denen radiale Glia, Astrozyten und Oligodendrozyten zählen. Radiale Gliazellen sind die Vorläufer von Astrozyten, einigen Oligodendrozyten und lokal neu gebildeten Neuronen. Im sich entwickelnden Gehirn fungiert *radiale Glia* als „Leiter“, an der Neuronen von ihrem Entstehungsort nahe den Ventrikeln durch den gesamten Kortex zur Oberfläche „klettern“ (Migration). *Mikroglia* sind spezialisierte Immunzellen, die den Monozyten ähneln und wie diese „Fresszellen“ sind, d. h. Bakterien, tote Zellen und „Zellabfall“ phagozytieren. Sie gehören wie andere Immunzellen zu den weißen Blutzellen.

Oligodendrozyten produzieren *Myelin*, das isolierende Hüllen um Axone bildet. *Schwann-Zellen* bilden Myelin für Axone des peripheren Nervensystem, die zu den verschiedenen Geweben (z. B. Haut und Muskeln) und Organen ziehen. Myelin ist weißes fettiges Material, das die meisten Axone umhüllt. Die Erregungsleitung in Nervenfasern erfolgt durch elektrisch geladene Ionen, die leicht durch die Faserwand austreten können, wodurch die Erregungsleitung gebremst wird. Myelin verhindert den Ionenverlust und beschleunigt hierdurch die Erregungsleitung auf das 10- bis 100fache. Der Austritt von Ionen führt überdies zu Verlust der Zielrichtung von elektrischer Aktivität, so dass der Informationsfluss ziellos und chaotisch wird. Auch dies wird durch Myelin verhindert. Myelin vermindert aber auch die Plastizität des Gehirns, da Myelin die Bildung von neuer Verzweigungen der Axone und damit von neuen Verbindungen mit anderen Neuronen blockiert. Dies erklärt den drastischen Verlust an Plastizität nach Abschluss der Myelinisie-

Tabelle 4. Funktionen von Gliazellen (Neuroglia) und Myelin.

Zelltyp Struktur	Funktionen
Radiale Glia Lange radiale Fortsätze, die sich durch die gesamte Kortex-Wand erstrecken.	Vorläufer von Neuronen und Astrozyten. Leitung von Neuronen und Nervenfasern. Regulation der synaptischen Plastizität.
Astrozyten Kurze, dicke Fortsätze stützen Neuronen (protoplasmische Astrozyten), lange, dünne Fortsätze stützen Nervenfasern (fibröse Astrozyten).	Stützzellen: Struktureller Halt von Neuronen und Nervenfasern. Sekretion und Elimination von Neurotransmittern. Chemische Homöostase. Sauerstoff- und Nährstoffversorgung von Neuronen. Blut-Hirn-Schranke. Regulation der lokalen Durchblutung.
Oligodendrozyten Schwann-Zellen Kleine Zellen mit wenigen Fortsätzen	Myelin-Produktion; Aufgaben von Myelin: <ul style="list-style-type: none"> • Beschleunigung der Erregungsleitung in Axonen auf das 10- bis 100fache • Verbesserung der zielgerichteten Ausbreitung der Erregung • Inhibition der Bildung neuer Verbindungen von Neuronen (Verminderung der Plastizität) • Kognition und Lernen
Mikroglia Ähneln Blut-Monozyten	Immunzellen (Phagozytose von Bakterien, Zellresten u.a.)

rung bei Erwachsenen. Schließlich ist Myelin an kognitiven und Lernprozessen beteiligt (Fields 2008).

Die Myelinisierung der Axone beginnt mit etwa 12 Gestationswochen im Rückenmark, dann im Hirnstamm (14 Wochen), in den thalamischen Axonen, die zu den Subplate-Neuronen führen (20 Wochen), und schließlich im Kortex (35 Wochen). Im menschlichen Gehirn ist sie erst nach Jahrzehnten abgeschlossen (Miller et al. 2003). Axone, die das frontal-limbische System (verantwortlich für komplexe kognitive Funktionen) verbinden, erhalten erst nach der Geburt eine Myelinhülle. Die relativ späte Myelinisierung erklärt, dass beim Feten und Frühgeborenen, aber auch beim reifen Neugeborenen die Reaktion des Gehirns langsam ist und ungezielte Massenbewegungen vorherrschen. Die Myelinbildung wird durch äußere Faktoren beeinflusst und kann als Folge von mütterlichem oder frühem postnatalen Stress vermindert werden. Hierdurch steigt das Risiko zu psychiatrischen Störungen, wie Schizophrenie und Depressionen, und zu kognitiven Einschränkungen (Fields 2008).

Gestaltung des Gehirns durch Elimination von Neuronen und Verbindungen

Mindestens doppelt so viele Neuronen wie letztlich notwendig werden während der Neurogenese in den ersten Gestationswochen produziert. Die zusätzlichen Neuronen werden während der Hirnreifung durch „programmierten Zelltod“

(Apoptosis) eliminiert. Drei Hauptperioden der neuronalen Apoptosis lassen sich unterscheiden (Bourgeois 2002): Die erste Periode beginnt mit der Neurogenese und führt zur unmittelbaren Elimination von funktionsgestörten und überzähligen Neuronen. Die zweite Periode verläuft parallel zur Bildung von Nervenfasern und Synapsen von etwa 20–38 Gestationswochen (Lossi u. Merighi 2003). Die dritte Periode beginnt mit der Pubertät, d. h. im Alter von 11 bis 12 Jahren, und führt in den folgenden Jahren zum Verlust von etwa 40% der Nervenzellen und Verbindungen im Gehirn (Lopez et al. 2008). In der zweiten und dritten Periode werden neben ganzen Neuronen auch Nervenfasern und Synapsen überlebender Neuronen reduziert.

Wozu dient dieser umfassende Abbau des neuronalen Netzwerks? Die Produktion von Neuronen und das Wachstum von Nervenfasern in die Richtung von Zielzellen ist nicht sehr selektiv und führt zu Überproduktion von Verbindungen. Das initiale Netzwerk ist ungeordnet mit viel Überlappung, wodurch Kommunikation inakkurat und desorganisiert ist. Fehlleitungen von Neuronen während der Migration („*mislocation*“) und von Nervenfasern während ihres Wachstums („*misprojection*“) werden hierdurch korrigiert, Überlastungen von Zielneuronen durch eine überbordende Menge andockender Fasern ausgeglichen (Lossi u. Merighi 2003; Saxena u. Caroni 2007).

Eine wichtige Funktion der Elimination von Fasern, Synapsen und ganzen Neuronen liegt darin, einzelne Verbindungen, regionale Netzwerke mit bestimmten Funktionen sowie das gesamte Netzwerk quantitativ und qualitativ den Anforderungen des einzelnen Individuums anzupassen. Die aktivsten Neuronen überleben im Konkurrenzkampf um begrenzte Ressourcen wie elektrische Impulse, Botenstoffe (Neurotransmitter) und Nährstoffe innerhalb des neuronalen Netzwerks. Aktive Zellen mit vielen Verbindungen zu anderen Zellen erhalten mehr von diesen Lebenselixieren als weniger aktive Neuronen. Somit sind Überproduktion und anschließende Elimination überzähliger Neuronen und Verbindungen keine Verschwendung von Ressourcen, sondern notwendig um ein optimal funktionierendes neuronales Netzwerk herzustellen.

Synapsen werden lebenslang neu gebildet und wieder gelöst. Hierdurch lässt sich das neuronale Netzwerk kontinuierlich reorganisieren und an die Anforderungen der Umwelt anpassen. Hierin liegt die Fähigkeit zu lebenslanger neuronaler Plastizität und damit zu lebenslanger neurologischer und psychologischer Entwicklung (Goda u. Davis 2003). Nach dem Prinzip „nutz es oder verlier es“ („*use it or lose it*“) werden scheinbar überflüssige – weil nicht genutzte – Verbindungen eliminiert zu Gunsten von viel verwendeten (Lopez et al. 2008). Diese individuelle Selektion von neuronalen Verbindungen erscheint sinnvoll, da ökonomisch mit begrenzten Ressourcen umgegangen wird. Hierdurch gehen aber auch wichtige Fähigkeiten verloren, die in einer individuellen Umgebung wenig oder nicht genutzt werden. Dies erklärt Folgen ausgeprägter sensorischer Deprivation wie der Erblindung infolge von angeborener Linsentrübung (Maffei et al. 2006) ebenso wie den Verlust kognitiver Fähigkeiten bei fehlender Stimulation in der frühen Kindheit (Colvert et al. 2008). Die Abhängigkeit kognitiver Fähigkeiten von der sozio-ökonomischen Herkunft des Kindes hat hier seine Wurzeln (Plomin u. Spinath 2004).

Anpassungen der Neurone und Verbindungen an die Anforderungen der individuellen Umgebung sind in der Regel sinnvoll und bei stimulierender Umgebung erfolgreich. Deprivation und ausgeprägter mütterlicher oder früher postnataler Stress wirken sich in besonderem Maße auf den Hippocampus aus, der eine zentrale Rolle für das Langzeitgedächtnis und andere kognitive Fähigkeiten spielt. Sowohl Tiermodelle als auch Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass eine ungünstige Umgebung den Abbau von Neuronen fördert und zu entsprechenden Langzeitproblemen führen kann (Fabricius 2008; Fenoglio et al. 2006).

Literatur

- Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG, Modi N, Glover V (2007) Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1454–1463
- Berzhanskaya J, Ascoli G (2008) Computational neuroanatomy. *Scholarpedia* 3:1313 (www.scholarpedia.org)
- Bourgeois JP (2002) Synaptogenesis in the neocortex of the newborn. in: Lagercrantz H, Hanson M, Evrard P, Rodeck C (eds) *The Newborn Brain*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp 91–113
- Colvert E, Rutter M, Kreppner J, Beckett C, Castle J, Groothues C, Hawkins A, Stevens S, Sonuga-Barke EJ (2008) Do theory of mind and executive function deficits underlie the adverse outcomes associated with profound early deprivation?: Findings from the English and Romanian adoptees study. *J Abnorm Child Psychol* [Epub ahead of print]
- De Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M (2006) Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev* 82: 257–266
- Eliot L (2000) *What's Going on in There? How the Brain and Mind Develop in the First Five Years of Life*. Bantam, New York, U.S.A.
- Fabricius K, Wörtwein G, Pakkenberg B (2008) The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. *Brain Struct Funct* 212: 403–416
- Fedor-Freybergh PG, Vogel LV (1988) *Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine: Encounter With the Unborn*. Parthenon, Carnforth, UK
- Fenoglio KA, Brunson KL, Baram TZ (2006) Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front Neuroendocrinol* 27: 180–192
- Fields RD (2008) White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* [Epub ahead of print]
- Ge S, Jang CH, Hsu KS, Ming GL, Song H (2007) A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron* 54: 559–566
- Gilbert G (2001) *Individual Development and Evolution: The Genesis of Novel Behavior*. Lawrence Erlbaum Ass., Mahwah, NJ, U.S.A.
- Goda Y, Davis GW (2003) Mechanisms of synapse assembly and disassembly. *Neuron* 40: 243–264
- Gressens P (2005) Neuronal migration disorders. *J Child Neurol* 20: 969–971
- Hansen D, Lou HC, Olsen J (2000) Serious life event and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet* 356: 975–980
- Hüther G, Krens I (2006) *Das Geheimnis der ersten neun Monate. Unsere frühesten Prägungen*. Walter, Düsseldorf, Germany.
- Janus L (2001) *Enduring Effects of Prenatal Experiences*. Mattes, Heidelberg, Germany.
- Janus L (2007) *Seelenraum des Ungeborenen: Pränatale Psychologie und Therapie*. Patmos, Düsseldorf, Germany.

- Janus L, Linder R (2006) Psychologische und psychosomatische Aspekte von Schwangerschaft und Geburt. *Prenat Perinat Psychol Med* 18: 57–70
- Kanold PO, Shatz CJ (2006) Subplate neurons regulate maturation of cortical inhibition and outcome of ocular dominance plasticity. *Neuron* 51: 627–638
- Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, Kenny LC, Mortensen PB (2008) Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry* 65: 146–152
- Kostovic I, Jovanov-Milosevic N (2006) The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation. *Semin Fetal Neonatal Med* 11: 415–422
- Lagercrantz H, Hanson M, Evrard P, Rodeck C (2002) *The Newborn Brain. Neuroscience and clinical applications.* Cambridge University Press, Cambridge, UK
- Linderkamp O (2005) Gehirnentwicklung bei Feten und Frühgeborenen, in: *Frühgeborene optimal ernähren und pflegen*, Frank C, Linderkamp O, Pohlandt F, pp. 126–131. Kirchheim, Mainz
- Linderkamp O, Janus L, Linder R, Skoruppa D (2010a) Development of the foetal brain. Genetics and experience-driven plasticity. *Int J Prenat Perinat Psychol Med* (in press)
- Linderkamp O, Janus L, Linder R, Skoruppa D (2010b) Effects of prenatal stress on brain development. *Int J Prenat Perinat Psychol Med* (in press)
- Lopez B, Schwartz SJ, Prado G, Campo AE, Pantin H (2008) Adolescent neurological development and its implications for adolescent substance use prevention. *J Prim Prev* 29: 5–35
- Lossi L, Merighi A (2003) In vivo cellular and molecular mechanisms of neuronal apoptosis in the mammalian CNS. *Prog Neurobiol* 69: 287–312
- Maffei A, Nataraj K, Nelson SB, Turrigiano GG (2006) Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. *Nature* 443: 81–84
- Miller JH, McKinstry RC, Philip JV, Mukherjee P, Neil JJ (2003) Diffusion-tensor MR imaging of normal brain maturation: a guide to structural development and myelination. *Am J Roentgenol* 180: 851–859
- Mo Z, Moore AR, Filipovic R, Ogawa Y, Kazuhiro I, Antic SD, Zecevic N (2007) Human cortical neurons originate from radial glia and neuron-restricted progenitors. *J Neurosci* 27: 4132–4145
- Naves G, Cooke SF, Bliss TV (2008) Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci* 9: 65–75
- Nicolic M, Reynolds R (2008) Mechanisms governing neuronal migration and morphology. *Dev Neurosci* 30: 1–222
- Perkins L, Hughes E, Srinivasan L, Allsop J, Glover A, Kumar S, Fisk N, Rutherford M (2008) Exploring cortical subplate evolution using magnetic resonance imaging of the fetal brain. *Dev Neurosci* 30: 211–220
- Petanjek Z, Judas M, Kostovic I, Uylings HB (2008) Lifespan alterations of basal dendritic trees of pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: a layer-specific pattern. *Cereb Cortex* 18: 915–929
- Plomin R, Spinath FM (2004) Intelligence: Genetics, genes, and genomics. *J Personal Soc Psychol* 86: 112–129
- Rakic P (2003) Developmental and evolutionary adaptations of cortical radial glia. *Cereb Cortex* 13: 541–549
- Ridgway R, House SH (2006) *The Unborn Child. Beginning a Whole Life and Overcoming Problems of Early Origin.* Karnac, London, UK
- Ridley M (2003) *Nature via Nurture. Genes, Experience and What Makes us Human.* Harper Collins, London
- Rutter M (2006) *Genes and Behavior: Nature-Nurture Interplay Explained.* Blackwell, Cambridge, MA

- Saxena S, Caroni P (2007) Mechanisms of axon degeneration: from development to disease. *Prog Neurobiol* 83: 174–191
- Turkewitz G (2007) The relevance of the fetal and neonatal period for the development of novelty preferences, learning, habituation and hemispheric specialization. *Dev Psychobiol* 49: 780–787
- Uylings HB, Malofeeva LI, Bogolepova IN, Jacobsen AM, Amunts K, Zilles K (2005) No postnatal doubling of number of neurons in human Broca's areas (Brodmann areas 44 and 45)? A stereological study. *Neuroscience* 136: 715–728
- Van den Bergh BR, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L (2008) Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: A prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology* 33: 536–545
- Volpe JJ (2008) *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Saunders Co., Philadelphia
- Waites CL, Craig AM, Garner CC (2005) Mechanisms of vertebrate synaptogenesis. *Annu Rev Neurosci* 28: 251–274
- Zhang CL, Zou Y, He W, Gage FH, Evans RM (2008) A role for adult TLX positive neural stem cells in learning and behaviour. *Nature* 451: 1004–1007

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. Otwin Linderkamp, Kornmarkt 3, 69117 Heidelberg, Deutschland, E-Mail olinderkamp@yahoo.de