

2 Grundlagen der Entwicklungsneuropsychologie

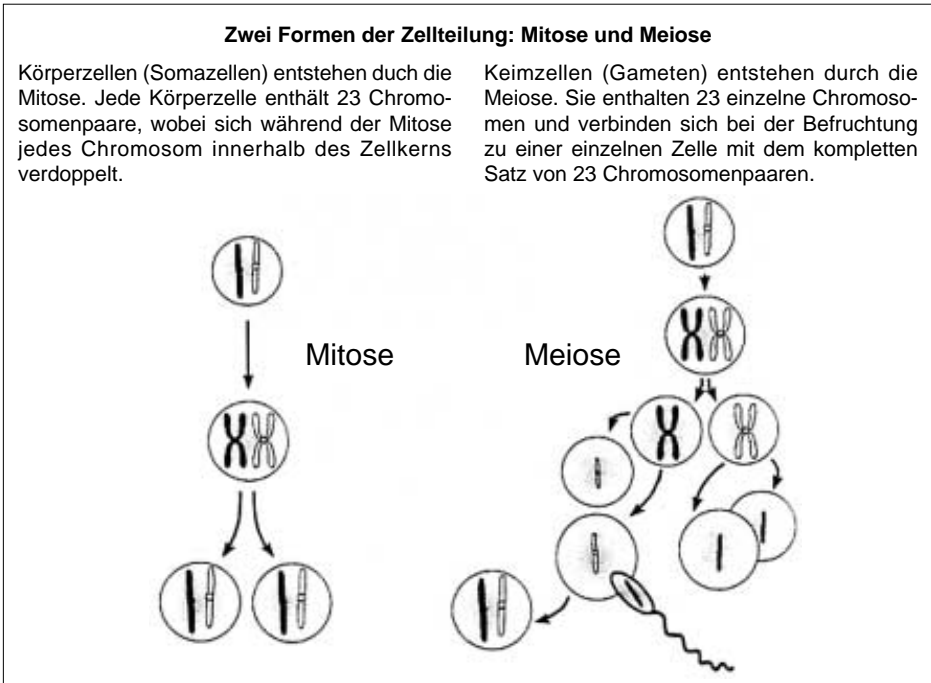
2.1 Neurobiologie der Embryonalentwicklung

Mit der Befruchtung ist die genetische Grundausstattung des sich im Mutterleib entwickelnden Kindes festgelegt. Die Bedeutung des genetischen Faktors ist in der Vergangenheit Gegenstand heftiger ideologischer Debatten gewesen, die sich auf die falsch formulierte Frage *Nature or Nurture*, Biologie oder Umwelt, zentriert hatte. Wir wissen heute, daß beide Grundbedingungen des Lebens, Biologie *und* Umwelt, gleichermaßen zur Lebenserhaltung und -entwicklung beitragen, auch wenn ihnen zu verschiedenen Zeitpunkten eine unterschiedliche *Funktion* zukommt (Plomin, De Fries, McCearn & Rutter, 1999). Entscheidend ist jedoch, daß „Funktion“ nicht mit „Bedeutung“ gleichzusetzen ist, und Biologie und Umweltbedingungen sich zu jedem beliebigen Zeitpunkt in einem komplexen und dynamischen Wechselwirkungsverhältnis befinden, das zu einer enormen *Variabilität* der Entwicklungsmöglichkeiten führt.

Während der Embryonalzeit werden im Gehirn des noch ungeborenen Kindes im Durchschnitt etwa 250 000 Nervenzellen (Neuronen) *pro Minute* gebildet, indem sich die bei der Befruchtung entstehende Ursprungszelle, die *Zygote*, teilt und jede der dabei entstehenden neuen Nervenzellen ebenfalls immer wieder einen derartigen Teilungsprozeß erfährt und fortsetzt (vgl. hierzu Kandel, Schwartz & Jessell, 1995; Kolb & Whishaw, 1996; Niebank & Petermann, 2000; Petermann et al., 1998, S. 59ff.; Pinel, 1997, S. 396ff.; Plomin et al., 1999; siehe auch Abb. 2).

Dieser Vorgang und die nächsten Phasen der neuronalen Entwicklung sind durch ein genetisches Programm gesteuert, das sicherstellt, daß die neuronalen Grundlagen der Entwicklung, gewissermaßen die „Hardware“, weitgehend ungestört geschaffen werden können. Die embryonale Periode der Gehirnentwicklung verläuft in fünf Phasen:

1. Mit der *Induktion der Neuralplatte*, die in der dritten Schwangerschafts-(Gestations-)Woche erfolgt, wird das Gewebe des zukünftigen Zentralen Nervensystems (ZNS) erstmals erkennbar. Die bereits jetzt aus drei verschiedenen Zellschichten bestehende Neuralplatte bildet sich kurze Zeit später zunächst zur *Neuralrinne* und dann zum *Neuralrohr*, dem späteren Zentralkanal und den Hirnventrikeln, um. Mit der Entwicklung der Neuralplatte verliert das Gewebe auch seine Fähigkeit, sich zu jedem denkbaren Zelltyp zu entwickeln.

**Abbildung 2:**

Zwei Formen der Zellteilung: Mitose und Meiose (aus Petermann et al., 1998, S. 90).

2. Nach der Entstehung des Neuralrohrs setzt eine Phase vermehrter Zellteilung (*neuronale Proliferation*) ein, bei der sich die Zellen des Neuralrohrs abschnittsweise und in einer festgelegten Reihenfolge vermehren und damit weiter dem „Bauplan“ der späteren äußeren Form des menschlichen Gehirns folgen. Auch jede einzelne Nervenzelle verfolgt hierbei ihren individuellen Zellteilungsplan (*cell lineage*), der jedoch – im Unterschied zu anderen Körperzellen – bereits im Verlauf der pränatalen Entwicklung endet, so daß jedes spätere Neuron des Erwachsenen bereits in der Embryonalzeit entstanden sein muß.
3. Im Anschluß an diese Phase starker Zellvermehrung wandern die Neuronen von ihrem Ursprungsort im Neuralrohr, der Ventrikularzone, zu ihrem eigentlichen Zielort. Während dieser Wanderung (*Migration*) orientieren sie sich an einem Netzwerk von Gliazellen als „Wegweiser“, bis sie ihren Bestimmungsort erreicht haben und sich dort in Schichten anordnen. Um ihre spätere Funktion innerhalb des ZNS wahrnehmen zu können, müssen sich Neuronen einer Zellschicht miteinander zu einer Struktur verknüpfen (*Aggregation*), wobei das gegenseitige Erkennen zusammengehöriger Nervenzellen durch *neuronale Zelladhäsionsmoleküle* an der Zelloberfläche ermöglicht wird. Beim Menschen haben die meisten Nervenzellen des Neo-

kortex ihre Migration nach dem zweiten Schwangerschaftsdrittel abgeschlossen; nur die Neurone des Kleinhirns können ihre Zellwanderung bis in die Postnatalzeit hinein fortsetzen. In der Phase der Zellmigration erfahren die Neurone auch eine *Differenzierung*, durch die sie sich aus unspezifischen Vorläuferzellen zunächst in Gliazellen oder Neuroblasten und danach in spezifische Neuronentypen (z. B. Oligodendrozyten oder Astrozyten bei den Gliazellen und Pyramidenzellen, Körnerzellen oder Purkinje-Zellen bei den Neuroblasten) weiterentwickeln (vgl. Abb. 3).

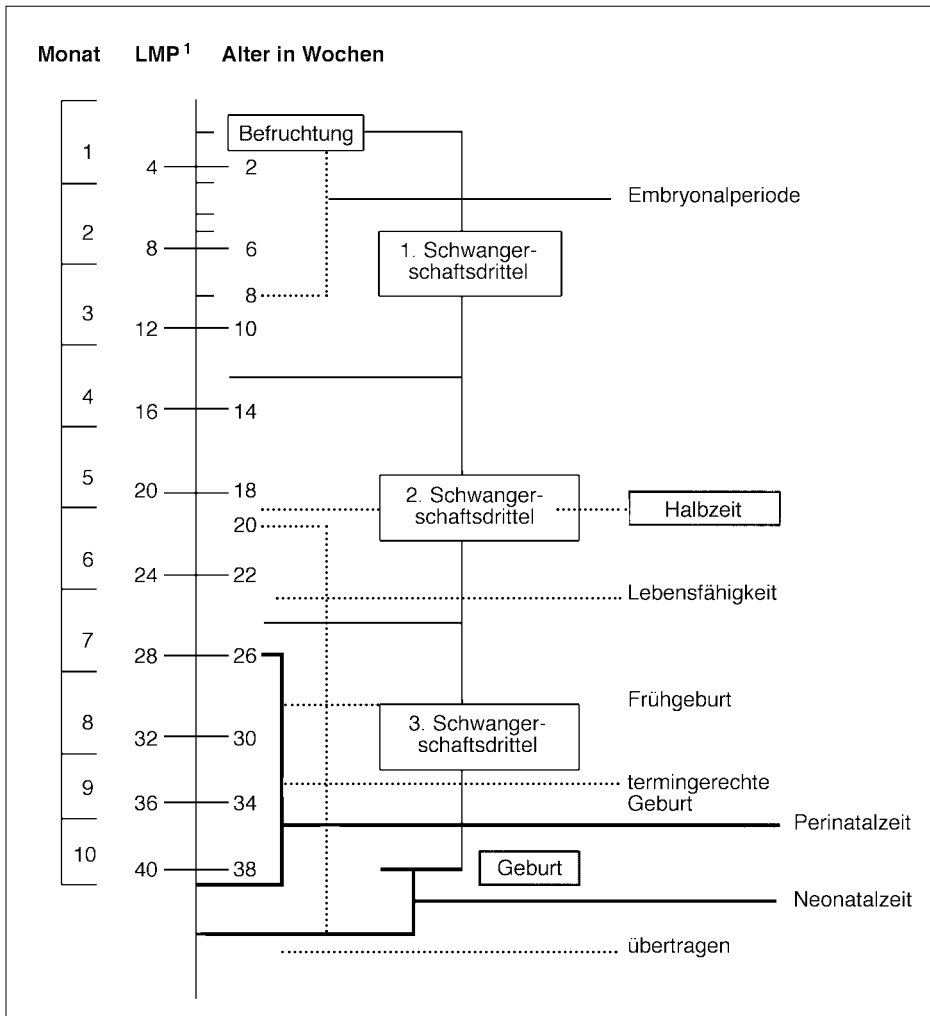


Abbildung 3:

Pränatale Zeitperioden (modifiziert nach O’Rahilly & Müller, 1999, S. 100;

¹LMP = Tag der letzten Monatsperiode, in der Geburtshilfe gebräuchliche Zeiteinheit zur Berechnung des Termins der Befruchtung [Fertilisation]).

4. Hieran anschließend bilden die einzelnen Neurone Fortsätze aus, mit denen sie untereinander Kontakt aufnehmen und die spätere Signalübertragung über interneuronale Kontaktstellen (*Synapsen*) organisieren können. Jedes Neuron entwickelt meist ein *Axon*, das der Reizweiterleitung durch Aktionspotentiale dient, und mehrere *Dendriten*, die in der Lage sind, Reize von anderen Nervenzellen zu empfangen. Ein *Wachstumskegel* an der Spitze des Axons wird hierbei durch chemische Signale bis zum Zielort der neuronalen Verbindung geführt (siehe Abb. 4). Während Axone sehr schnell und früh wachsen, verläuft das Wachstum der Dendriten wesentlich langsamer und reicht bis in die postnatale Entwicklung hinein.

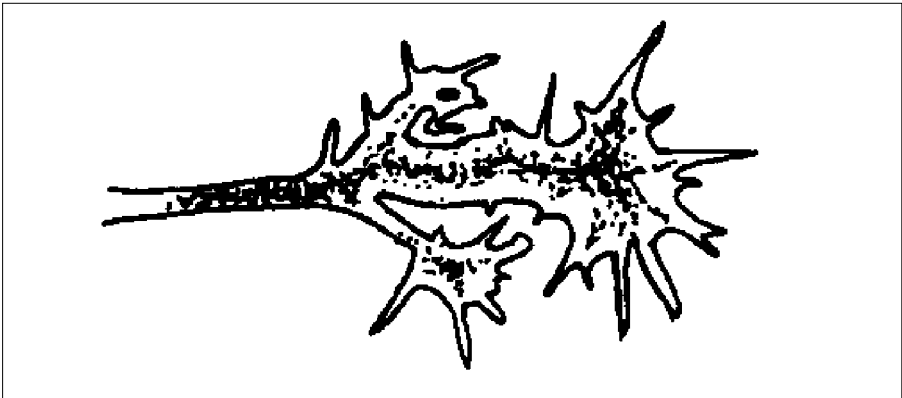


Abbildung 4:
Wachstumskegel.

5. Ein zunächst paradox erscheinendes Phänomen ist der *selektive Untergang von Nervenzellen und Synapsen* während verschiedener Phasen der Embryonalentwicklung. Der „strategische Zelltod“ (Apoptose) setzt bereits während der Proliferation und Zellmigration ein und führt zu einem Untergang von etwa einem Viertel bis zu einem Drittel der ursprünglich entstandenen Neuronen. Man nimmt an, daß die Nervenzellen miteinander um eine lebenserhaltende Nährsubstanz, den sogenannten trophischen Faktor, konkurrieren, die lediglich in begrenzter Menge zur Verfügung steht und das Überleben funktionsfähiger Neuronen sicherstellen soll (siehe Kasten 1). Aber auch die in einer späteren Entwicklungsphase gebildeten Verbindungen zwischen den überlebenden Neuronen, die *Synapsen*, werden in ihrer Anzahl reduziert. Wie bei der Apoptose kommt es auch hier nach einer Phase der Überproduktion von Synapsen („bloom-ing“) später zu einer zunehmenden Schwächung und schließlich zu einer Elimination („pruning“) vieler synaptischer Verbindungen. Offenbar ist nicht die Menge der gebildeten Synapsen, sondern ihre funktionelle Qua-

lität für die motorischen und kognitiven Fähigkeiten des neugeborenen Kindes ausschlaggebend. Daher sichert die selektive Elimination vieler synaptischer Verschaltungen das präzise Funktionieren der wenigen überlebenden Synapsen genau in dem Augenblick, in dem eine Signalübertragung erstmalig möglich wird.

Kasten 1:

Synästhesie als Folge unvollständiger Apoptose.

Die klinischen Auswirkungen einer ausbleibenden oder unvollständigen Apoptose sind als Synästhesie bekannt. Die betroffenen Menschen sind in der Lage, Sinnesreize einer Modalität zeitgleich in einer anderen Modalität wahrzunehmen (vgl. Baron-Cohen & Harrison, 1999). Kinder mit einer Entwicklungssynästhesie können beispielsweise Farben „hören“ oder Geräusche „schmecken“. Dieses Phänomen wird als sehr lebhaft empfunden und ist willkürlich nicht beeinflussbar.

2.2 Neurobiologie der postnatalen Entwicklung

Die neuronale Entwicklung endet freilich nicht mit der Geburt. Während der „programmierte Zelltod“ pränatal erfolgt, findet die selektive Eliminierung überflüssiger Synapsen primär postnatal statt. Wichtige funktionelle Einheiten wie das *Corpus callosum* oder der *Balken*, eine Hirnstruktur, welche die beiden Hirnhälften (*Hemisphären*) miteinander verbindet, beginnen ihre Entwicklung während der Embryonalzeit und erreichen ihre strukturelle Ausformung erst spät während der postnatalen Entwicklung. Im Falle des *Corpus callosum* beginnt die pränatale Entwicklung in der elften bis zwölften Gestationswoche und endet erst etwa im fünften Lebensjahr, wobei die Myelinisierung sogar bis zum Ende des zehnten Lebensjahres fortschreitet (Joseph, 1982; Witelson, 1989). Kenntnisse über die jeweiligen Entwicklungsschritte und -zeiten der einzelnen Hirnstrukturen erlauben der Klinischen Kinderneuropsychologie im Einzelfall sogar eine retrospektive Zuordnung des vermutlichen Zeitpunktes neurogener Noxen (Oyama et al., 1998). So ist bekannt, daß Entwicklungsstörungen vor der zehnten Schwangerschaftswoche neben weiteren Fehlbildungen des Gehirns (cerebrale Dismorphien) auch zu einer kompletten *Balken-Agenesie* führen, während spätere Noxen, etwa zwischen der elften und 20. Schwangerschaftswoche, zu *partiellen Dysgenesien* des *Corpus callosum* und nach der 21. Gestationswoche wirksame Störungen zu *Hypoplasien* des *Balken* führen; sie können sich wiederum sehr unterschiedlich auf die spätere motorische, kognitive und emotionale Entwicklung der betroffenen Kinder auswirken. Ähnliche Beobachtungen gelten auch für die Entwicklung des kindlichen Gehirns insgesamt. So erreicht die Verzweigung der synaptischen Verschaltungen und des Dendritenwachstums eine schnell zu-

nehmende Komplexität während des letzten Drittels der Schwangerschaft, die bis in das zweite postnatale Lebensjahr anhält. Auch für diese kritische Periode der Entwicklung ist bekannt, daß etwa Maturationsstörungen während des letzten Schwangerschaftsdrittels häufig zu einer *infantilen Cerebralparese* mit in der Regel schwerwiegenden motorischen, kognitiven und emotionalen Funktionsstörungen führen (Krägeloh-Mann & Michaelis, 1992; Lyon & Gadisseux, 1991).

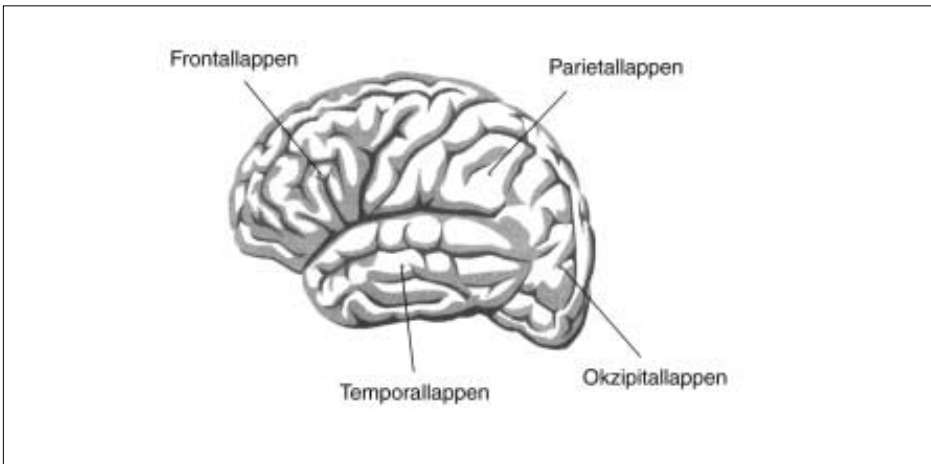


Abbildung 5:

Die vier Lappen der Großhirnrinde (aus Neuhäuser & Heubrock, 2000, S. 340).

Mit Hilfe bildgebender Untersuchungsverfahren war es auch möglich, die Hirndurchblutung und den Hirnstoffwechsel während der verschiedenen Phasen der postnatalen Hirnreifung zu erfassen. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Phase raschen Dendritenwachstums und der Synaptogenese mit einem sprunghaften Anstieg des cerebralen Metabolismus einhergeht, während die Stoffwechselrate in der Phase der Elimination synaptischer Verbindungen ebenfalls abnimmt. So wird im ersten Lebensjahr auch nur eine sehr niedrige Durchblutung des Gehirns erreicht, die dann bis zum Schulalter ansteigt und in dieser Zeit sogar die Durchblutungsrate Erwachsener übersteigt. Nachfolgend ist wiederum ein stetiger Rückgang der Hirndurchblutung zu verzeichnen, bis im Alter von etwa 15 bis 16 Jahren die dann auch im Erwachsenenalter beibehaltene Durchblutungsrate erreicht wird (Rothenberger & Hüther, 1997). Nicht nur die Gesamtdurchblutungsrate des Gehirns zeigt einen zeitabhängigen phasenhaften Verlauf, sondern es finden sich auch hirnregionale Entwicklungsspurts mit einer Zunahme der Durchblutungswerte zunächst im Stammhirn und in den primären Cortexarealen, später in den sekundären und tertiären assoziativen Rindenfeldern und zuletzt im Frontalhirn (Rothenberger & Hüther, 1997; vgl. Abb. 5).

Zu den wichtigsten postnatalen Entwicklungsprozessen gehört die *Myelinisierung* der axonalen Verbindungen zwischen den Neuronen, die zu einer beträchtlichen Steigerung der Übertragungsgeschwindigkeit der Nervenimpulse von anfänglich zwei Metern pro Sekunde zu schließlich 50 Metern pro Sekunde führt (Caesar, 1993). Durch die Myelinisierung nimmt auch das Gewicht des Gehirns zu, das zum Zeitpunkt der Geburt etwa 400g, mit elf Monaten ca. 850g, im Alter von drei Jahren 1.100g und mit 15 Jahren schließlich 1.250 bis 1.410g beträgt und bis zum Alter von etwa 60 Jahren weiter zunimmt (Kolb & Whishaw, 1996). Dabei scheint die Myelinisierung in verschiedenen Etappen mit jeweils akzeleriertem Entwicklungstempo fortzuschreiten und unterschiedliche Gehirnregionen zu verschiedenen Zeitpunkten zu betreffen. Auf diese Weise findet eine verstärkte Myelinisierung des primären sensorischen und motorischen Cortex bereits vorgeburtlich statt; die sekundären Assoziationsareale myelinisieren in den ersten vier postnatalen Lebensmonaten, während die Myelinisierung der parietalen und frontalen Areale postnatal bis etwa zum 15. Lebensjahr andauert (siehe auch Tab. 1).

Tabelle 1:

Veränderung des Größenwachstums verschiedener Regionen des Cortex
(Angaben in cm² und in prozentalem Verhältnis zum erwachsenen Gehirn;
modifiziert nach Joseph, 1982, S. 12).

Alter	okzipital		(hoch-)parietal		temporal		frontal	
	cm ²	%	cm ²	%	cm ²	%	cm ²	%
6. SSM ¹	—	—	—	—	4.3	2.4	9.5	4.6
8. SSM	—	—	—	—	13.2	7.2	17.5	8.4
Geburt	21.1	33.7	11.1	15.5	24.6	12.5	23.3	11.1
5 1/2 Monate	27.9	26.5	31.1	43.5	79.9	40.6	76.1	34.6
11 1/2 Monate	58.3	55.4	40.9	57.2	89.3	45.4	87.9	47.1
2 Jahre	74.1	70.4	53.2	83.1	134.8	68.6	151.3	72.8
4 Jahre	86.5	82.2	52.4	74.4	144.4	73.4	165.7	79.7
7 Jahre	88.5	84.1	65.1	91.1	170.6	86.3	193.6	93.1
Erwachsen	105.2	100.0	71.5	100.0	196.7	100.0	207.8	100.0

1 SSM = Schwangerschaftsmonat

Phasen einer besonders rapiden neuronalen Entwicklung (= *Entwicklungsspurts*) scheinen mit bekannten Etappen der kognitiven Entwicklung zu korrelieren. Insbesondere Zusammenhänge zwischen der Reifung des ZNS und entwicklungspsychologischen Stadien *sensu* Piaget werden zunehmend deutlich und können im klinischen Einzelfall sogar eine retrospektive Zuordnung des ungefähren Zeitpunktes einer cerebralen Funktionsstörung erlauben (siehe Tab. 2; vgl. Heubrock & Petermann, 1997a).

Tabelle 2:
Entwicklungsneuropsychologie funktioneller Systeme im Kindesalter
(modifiziert nach Spreen et al., 1984, und Deegener et al., 1992).

Neuropsychologische Entwicklungsstufe	Funktionelles System	Hirnstrukturen	Entwicklungsalter	Entwicklungsstufe nach Piaget
1	Aktivierungseinheit	Formatio reticularis	0 bis 12 Monate	—
2	primäre sensorische und motorische Areale	visuelle, auditorische, somato-sensorische und motorische Regionen	0 bis 12 Monate	sensumotorische Entwicklung
3	sekundäre Assoziationsfelder, Hemisphären-Dominanz	sekundäre sensorische und motorische Regionen	0 bis 5 Jahre	präoperationales anschauliches Denken
4	tertiäre sensorische Input-Areale	Parietal-Lappen	5 bis 8 Jahre	anschauliches und konkret-operatives Denken
5	tertiäre Output-Areale, Handlungsplanung	präfrontale Region	12 bis 24 Jahre	formal-logisches Denken

Die Zeitabhängigkeit der Entwicklung neuronaler Strukturen ist hierbei nicht nur eine Folge des zugrundeliegenden genetischen Programms, sondern eröffnet der *Umwelt* die Möglichkeit, den Verlauf aktiv zu beeinflussen. Zu verschiedenen Zeitpunkten beobachtbare Entwicklungsspurts deuten darauf hin, daß es für die Wirksamkeit spezifischer Umwelterfahrungen optimale Zeiten, sogenannte *sensible* oder *kritische Phasen*, gibt, in denen die Ansprechbarkeit des ZNS auf bestimmte Reize erhöht ist. Diese Phasen werden daher auch als Zeitfenster beschrieben, die für eine gewisse zeitliche Erstreckung geöffnet sind und in dieser Zeit die Einwirkung von Umweltreizen ermöglichen, während die gleichen Umweltreize nach dem Schließen des Zeitfensters ihre optimale Wirksamkeit wieder verlieren (vgl. Petermann et al., 1998). Diese zunächst in zahlreichen Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse, zum Beispiel an jungen Katzen, denen in den ersten Lebenswochen die Augenlider vernäht wurden und die daraufhin trotz eines anatomisch intakten visuellen Systems quasi-blind blieben (vgl. Kandel & Jessell, 1995), treffen analog auch auf den Menschen zu. So verhalten sich Menschen mit einem congenitalen Katarakt (angeborener „grauer Star“) auch dann noch wie erblindet, wenn sie im Erwachsenenalter operiert wurden (Rosenfield, 1996); andererseits können die sensiblen Phasen für bestimmte Reizqualitäten eine recht lange zeitliche Erstreckung umfassen, wie dies die ophthalmologische Therapie des Strabismus (Schielen) gezeigt hat, die bis etwa zum Ende der Grundschulzeit erfolgreich sein kann (Rothenberger & Hüther, 1997, S. 626).

Diese auch als *neuronale Plastizität* bezeichnete Fähigkeit des Nervensystems, mit „Hardware“-Veränderungen auf Einflüsse der Umwelt zu reagieren, spielt in der Klinischen Kinderneuropsychologie in mehrfacher Hinsicht eine große Rolle:

- Zum einen lassen sich auf diese Weise dauerhaft wirksame Entwicklungsstörungen als Folgen einer Schädigung des Nervensystems in einer Phase erhöhter Vulnerabilität erklären wie etwa bei der infantilen Cerebralparese oder bei der Phenylketonurie vor Einführung des inzwischen obligatorischen Neugeborenen-Screenings (Guthrie-Test; siehe Kasten 2);

Kasten 2:

Phenylketonurie: Eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung.

Phenylketonurie ist eine 1934 von dem norwegischen Arzt Ashbjorn Følling entdeckte genetische Stoffwechselerkrankung bei der es zu einer Störung des Dopamin-Stoffwechsels kommt. Die Aminosäure Phenylalanin kann durch einen Enzymmangel nicht zu dem Dopamin-Vorläufer Tyrosin metabolisiert werden. Die Anreicherung von Phenylalanin und neurotoxischer Abbauprodukte (Phenylketon) im Gehirn kann unbehandelt zu schweren Verhaltensauffälligkeiten und geistiger Behinderung führen. Die Früherkennung unmittelbar nach der Geburt erfolgt in Deutschland routinemäßig durch einen nach dem Mikrobiologen Robert Guthrie benannten Screening-Test; die symptomatische Behandlung besteht aus einer Diät aus phenylalaninarmer Kost.

- zum anderen begründet das Prinzip der neuronalen Plastizität auch erfolgversprechende Bemühungen um das *Wieder- oder Neuerlernen* gestörter Hirnfunktionen (Rehabilitation), wie dies in jüngster Zeit die neuropsychologische Therapie visueller Neglect-Syndrome durch eine gezielte Elektrostimulation der zum Läsionsort kontralateralen Körperhälfte gezeigt hat, durch die eine Bahnung afferenter Impulse erreicht werden konnte (Hildebrandt et al., 1998; siehe Kasten 3).

Kasten 3:

Visueller Neglect: Eine neuropsychologische Störung.

Beim *visuellen Neglect* (=Vernachlässigung) handelt es sich um eine neuropsychologische Störung, bei der visuelle Reize in einer Raumhälfte, meist der linken, nicht beachtet oder berücksichtigt werden. Die betroffenen Patienten essen nur eine Hälfte des Tellers leer oder zeichnen nur eine Hälfte einer Vorlage ab. Der Neglect stellt jedoch keine Wahrnehmungsstörung dar, sondern ist Folge einer zentralen Aufmerksamkeitsstörung, durch die eine Raumhälfte im Gehirn nicht mehr repräsentiert ist.

- Darüber hinaus lassen sich auch die vielfältigen Formen von umschriebenen *Lernstörungen*, zum Beispiel Lese-Rechtschreibstörungen oder die Dyskalkulie, nur angemessen erklären und wissenschaftlich begrün-

det behandeln, wenn die neuronalen Grundlagen des Lernprozesses bekannt sind.

Aus einer neuropsychologischen Perspektive ist *Lernen* die Fähigkeit des Nervensystems, auf sensorische Erfahrung adaptiv zu reagieren oder – anders ausgedrückt – „die Induktion neuronaler Veränderungen aufgrund von Erfahrungen“ (Pinel, 1997, S. 405). Hierbei lassen sich erfahrungserwartende (*experience expectant*) und erfahrungsabhängige (*experience dependent*) Prozesse als zwei verschiedene Formen neuronaler Plastizität unterscheiden (Greenough & Black, 1992), denen jedoch das generelle neuronale Wirkprinzip des Lernens, mit vermehrter *Synapsenproduktion* auf die jeweilige spezifische Umwelterfahrung zu reagieren, gemeinsam ist (vgl. Petermann et al., 1998). Erfahrungserwartende Prozesse stellen eine Art Bereitschaft des Nervensystems dar, auf Reize mit einer evolutionär bedingten arttypisch hohen Auftretenswahrscheinlichkeit durch eine massive Synapsenüberproduktion zu reagieren; sie sind in besonderer Weise an die reizspezifischen sensiblen Phasen gebunden und dienen vor allem der Herausbildung basaler Fertigkeiten. Erfahrungsabhängige Prozesse sind dagegen viel flexibler in der Lage, auf individuelle Erfahrungen zu reagieren; sie sind von sensiblen Phasen unabhängig und reagieren auf die Variabilität lebenslanger Erfahrungen mit einer bedarfsabhängigen Produktion synaptischer Verschaltungen.

Die verschiedenen Formen des Lernens sind in allen Entwicklungsphasen an synaptische Veränderungen gebunden und auch alle Prozesse der Habilitation und der Rehabilitation neuropsychologischer Funktionen sind an Einwirkungen auf die synaptische Übertragung gekoppelt. Daher gilt der Aufklärung *synaptischer Aktivität* als Grundlage der neuronalen Plastizität seit langem das besondere Interesse der Neurowissenschaften. Bereits vor 50 Jahren hatte Hebb (1949) zeigen können, daß eine gleichzeitige starke und dauerhafte Aktivität zweier Nervenzellen zu einer Verstärkung der synaptischen Verbindung zwischen dem präsynaptischen Axon des einen Neuron und dem postsynaptischen Dendriten des anderen Neuron führt, durch die auch die Erregungsschwelle der postsynaptischen Nervenzelle für mehrere Stunden reduziert wird, so daß bereits schwächere Reize ein postsynaptisches Aktionspotential auslösen und weitergeleitet werden können. Dieser auch als Langzeit-Potenzierung (*long term potentiation*, LTP) bekannte Prozeß spielt eine außerordentlich wichtige Rolle in der Konsolidierung von Erfahrungen (Gedächtnis). Er beruht auf einer „Übersetzung“ der postsynaptischen bioelektrischen Aktivität in hochkomplexe biochemische Prozesse, die ihrerseits von zahlreichen anderen Faktoren, so etwa dem Einfluß von Neuromodulatoren, abhängen und nicht zuletzt auch durch den Wachheits- und Aufmerksamkeitszustand (*arousal*) des Gehirns bestimmt werden (vgl. Tucker, 1992; zusammenfassend auch Petermann et al., 1998).

2.3 Folgerungen für die Klinische Kinderneuropsychologie

Die Kenntnis differenzierter molekularer Mechanismen der prä- und postnatalen Hirnentwicklung ist für die Klinische Kinderneuropsychologie von größter Bedeutung, um die spezifischen Folgen der verschiedenen (günstigen und ungünstigen) Einflußfaktoren zuverlässig beurteilen zu können. Die Komplexität der ständigen Interaktion biologischer und umweltbezogener Faktoren in der Hirnreifung des Kindes kann leicht zu einer vereinfachten und somit einseitigen Sichtweise führen, die einer umfassenden Analyse der Entstehung und Entwicklung neuropsychologischer Störungen und später auch ihrer Behandlung im Einzelfall nicht mehr völlig gerecht wird. Einschränkungen ergeben sich ohnehin durch die Begrenztheit des bisher verfügbaren Wissens über die Wirkung verschiedener (genetischer, neurogener, sozialer und psychogener) Noxen auf das sich entwickelnde Nervensystem. So sind zwar die wichtigsten Risikofaktoren bekannt, zu denen in der *Pränatalzeit* Teratogene wie Röntgenstrahlen und Intoxikationen, ferner Streß, Ernährungszustand, Substanzmißbrauch und Gesundheit der Mutter sowie Genmutationen und in der *Postnatalzeit* Vitaminmangel, Geburtskomplikationen, Umwelttoxine und psychosoziale Deprivation gehören (vgl. King, 1996; Susman et al., 1996; Teeter & Semrud-Clikeman, 1997). Dagegen wissen wir noch wenig über die exakten entwicklungsphysiologischen Auswirkungen dieser Einflußfaktoren, über ihre Interaktion untereinander und vor allem über die langfristigen neurophysiologischen und neuropsychologischen Folgen. Dies liegt zum Teil daran, daß einige Entwicklungsstörungen wie etwa die Kokainembryopathie oder die congenitale *human immunodeficiency virus* (HIV)-Infektion durch die mütterliche Übertragung noch ein sehr junges Problem darstellen, dessen langfristige Auswirkungen auf die zentralnervöse Entwicklung des Embryos und später der heranwachsenden Kinder noch kaum bekannt sind.

Eine Verknüpfung entwicklungspsychologischer und neurophysiologischer Forschungsergebnisse ist vielleicht am deutlichsten in der Diskussion um die „*neuronale Plastizität*“ des kindlichen Gehirns zu erkennen (vgl. Cicchetti & Tucker, 1994). Zusammengefaßt beschreibt die Theorie der neuronalen Plastizität die Gehirnentwicklung in der Individualentwicklung eines Menschen (Ontogenese). Hier konnte gezeigt werden, daß in der Embryonalentwicklung vor allem die Wanderung und Spezialisierung der Neuronen selbst und später – postnatal – das Wachstum und die Verknüpfung der Synapsen die materiellen „Träger“ der neuronalen Plastizität sind. Umstritten ist bis heute, ob durch Unfälle oder Erkrankungen zerstörte Nervenzellen selbst neugebildet werden können (siehe Kasten 4).

Als gesichert gilt, daß die synaptische Plastizität für Veränderungen in der neuronalen Repräsentation – und damit für *Lernen* insgesamt – verantwortlich

ist und daß umgekehrt alltägliches Lernen und alltägliche Erfahrung zu einer Veränderung der synaptischen Plastizität führt.

Kasten 4:

Zeitungsmeldung zur Neubildung von Nervenzellen bei Tieren.
(aus *Frankfurter Rundschau* vom 16. Oktober 1999)

Hirnzellen bilden sich doch neu

US-Forscherin widerlegt bislang geläufige Lehrmeinung

WASHINGTON, 15. Oktober (ap). Amerikanische Forscher haben jetzt herausgefunden, daß bisheriger Lehrmeinung zum Trotz ständig neue Nervenzellen an das Denk-, Lern- und Gedächtniszentrum des Gehirns angelagert werden. Falls die bei Tierexperimenten gewonnenen Erkenntnisse sich bei Versuchen am Menschen bestätigen, könne dies neue Wege zur Reparatur von Hirngewebe beispielsweise bei Unfallopfern oder Alzheimer Patienten aufzeigen, erklärte Elizabeth Gould von der Universität Princeton. Sie veröffentlichte ihre Ergebnisse am Freitag im Fachmagazin *Science*.

„Die Ergebnisse zeigen, dass es einen natürlichen Regenerationsmechanismus gibt“, sagte die Wissenschaftlerin. Nach traditioneller Lehrmeinung werden ausgereifte Gehirnzellen nach ihrem Absterben nicht ersetzt.

„Wenn wir besser verstehen, wie das funktioniert, können wir dies möglicherweise nutzen, um Regeneration und Repopulation der Neuronen in beschädigte Teile des Gehirns zu dirigieren“, hofft Gould.

Die Wissenschaftlerin und ihr Team haben die Neubildung von Nervenzellen (Neuronen) bei Versuchen mit Affen festgestellt, denen ein Stoff mit der Bezeichnung Bromodeoxyuridin ins Gehirn injiziert wurde. BRDU, wie dieser Stoff abgekürzt heißt, wird von Zellen bei der Neubildung aufgenommen. Eine Woche nach der Injektion stellte sich heraus, daß sich neue Nervenzellen gebildet hatten, die heranreifen und sich an die Hirnrinde andockten. Wie diese neuen Neuronen funktionieren, ist den Angaben zufolge aber noch nicht bekannt.

Die Grundlage dieser einleuchtenden Annahme bilden hochkomplexe Mechanismen der neuropsychologischen und neurophysiologischen Selbstregulation, die bis heute nur teilweise bekannt sind. Mittlerweile konnte die frühe Annahme eines „allgemeinen“ aktivierenden retikulären Systems, die von einer Kontrolle des Stammhirns über das Aktivierungsniveau („arousal“) ausgeht, weiter differenziert werden. So ließen sich bisher mehrere parallele Zugänge zur Regulation der Aktivierung identifizieren, die sich neurochemisch über verschiedene Neurotransmitter-Systeme definieren lassen:

- Norepinephrin (NE),
- Dopamin (DA),
- Acetylcholin (ACH) und
- Serotonin (5-HT).

Sie regulieren über ihre Projektionen sowohl kortikale als auch subkortikale Zielstrukturen und steuern vermutlich auch die Entstehung synaptischer Verbindungen. Insbesondere der modularen Funktion des 5-HT wird ein großer Einfluß auf mögliche *emotionale Störungen* zugeschrieben, da neurochemi-

sche Untersuchungen zeigen konnten, daß Abweichungen im 5-HT-Neurotransmitterhaushalt zu einer Dysregulation der neuronalen Informationsverarbeitung führen und eine Destabilisierung affektiver, kognitiver und verhaltensbezogener Subsysteme bewirken (Cicchetti, Ackerman & Izard, 1995; Eisenberg et al., 1993; Garber, Braafladt & Weiss, 1995; Kobak & Ferenz-Gillies, 1995; Rubin, Coplan, Fox & Calkins, 1995; Zahn-Waxler, Cole, Darby Welsh & Fox, 1995).

Fast alle Strukturen des ZNS benutzen Neurotransmitter zur Informationsweiterleitung. Die Neuronen, die an der Informationsübertragung beteiligt sind, lassen sich durch diejenigen Neurotransmitter kennzeichnen, die sie synthetisieren und verwenden. Man unterscheidet daher beispielsweise dopaminerge, serotonerge oder noradrenerge Neuronentypen. Normalerweise kann ein Neuronentyp nur einen Neurotransmitter als Überträgerstoff nutzen. Auch die Rezeptoren, welche die Informationsweiterleitung zwischen den Nervenzellen regulieren, interagieren nur mit spezifischen Neurotransmittern. Auch sie lassen sich nach den Substanzen einteilen, auf die sie reagieren. Oft finden sich verschiedene Rezeptoren für denselben Neurotransmitter, wodurch unterschiedliche Reaktionen in der Zelle ausgelöst werden. Störungen innerhalb oder zwischen verschiedenen Neurotransmittersystemen und den zugehörigen neuronalen Strukturen machen sich meist als Störung der Informationsweiterleitung bemerkbar. Hierbei können die Transmitter oder deren Rezeptoren ursächlich beteiligt sein. Das komplexe Zusammenwirken der zentralnervösen Neurotransmitter läßt eindimensionale Erklärungsansätze für Lern- und Verhaltensstörungen nicht mehr zu. Auch kompensatorische Veränderungen auf externale und internale Einflüsse finden in geänderten Neurotransmitter- und Rezeptorkonzentrationen ihre Korrelate und beeinflussen die Informationsübertragung auf vielfältige Weise. In der Regel sind an der Entstehung von Hirnfunktionsstörungen verschiedene Neurotransmittersysteme beteiligt (vgl. Birbaumer & Schmidt, 1996; Lange, 2000; siehe Tab. 3).

Tabelle 3:
Wichtige Neurotransmittersysteme.

Neurotransmittersystem	Gehirnstruktur	Funktion
Dopamin	Striatum Frontalhirn	Bewegungskontrolle Handlungsausführung, Modulation von Emotionen
Serotonin	Raphe-Kerne	hemmende Wirkung auf Striatum und limbisches System
Noradrenalin	Hirnstamm (Locus coeruleus)	Vigilanz und Aufmerksamkeit
Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)	Cortex, Striatum, Rückenmark	hemmende Funktion in vielen Gehirnregionen

Aus diesen Zusammenhängen wird auch deutlich, warum in jüngerer Zeit fehlangepaßtes Verhalten bei Kindern und Jugendlichen unter der Perspektive einer zugrundeliegenden *emotionalen Dysregulation* neu aufgegriffen und re-interpretiert wird (vgl. Rubin, Coplan, Fox & Calkins, 1995). Auch die in den letzten Jahren wieder aufgegriffene Debatte über Temperamentsunterschiede bei Säuglingen und Kleinkindern wurde unter der Sichtweise von Emotionsregulationstheorien weitergeführt. Demnach scheinen Temperamentsunterschiede sich zum einen durch die *Auslöseschwelle* für positive und negative Emotionen („Emotionalität“) und zum anderen durch die *Regulationsfähigkeit* der ausgelösten Emotionen beschreiben zu lassen. Diese beiden – neurophysiologisch beschreibbaren – Konzepte scheinen somit die konstitutionelle Basis für *Temperament und Persönlichkeit im Kindesalter* zu sein.

Emotionen spielen eine bedeutende Rolle in der Organisation des gesamten menschlichen Verhaltens, wobei das „emotionale System“ – als Ganzes betrachtet – vorwiegend in seiner *motivierenden* Funktion erkennbar wird und – zusammen mit dem „kognitiven System“ – eine *organisierende* Funktion wahrnimmt (vgl. Cicchetti, Ackerman & Izard, 1995). Das emotionale System läßt sich wiederum in Teilkomponenten differenzieren, von denen neuronale Prozesse, das Ausdrucksverhalten, subjektive Erfahrungen und Gefühlszustände in der Vergangenheit häufig separat untersucht worden sind. Erst in jüngerer Zeit war die *Interaktion* kognitiver und emotionaler Komponenten der Verhaltenssteuerung Gegenstand intensiverer psychologischer Analysen (Armony & LeDoux, 1997; LeDoux, 1989, 1995). Heute wissen wir, daß das wechselseitige Verhältnis von Kognition und Emotion im Gesamtsystem der Verhaltenssteuerung *entwicklungsabhängig* ist, das heißt die (relative) Unabhängigkeit beider Systeme ist in der frühen Kindheit am größten und nimmt später ab. Dies erfordert zum einen eine *entwicklungspsychologische* Perspektive in der Untersuchung der Bedeutung des emotionalen Systems, es erfordert aber zum anderen auch eine Analyse der (sich verändernden) Interaktion von Emotion und Kognition. Nur so läßt sich die menschliche Verhaltensregulation in seiner wirklichen Komplexität annähernd erfassen.

Die derzeit diskutierten Annahmen über die emotionale Regulation werden unter dem in der Neuropsychologie bekannten *Modularitäts-Prinzip* zusammengefaßt. Dieses Prinzip geht von einer modularen Organisations- und Arbeitsweise aus, die eine hochspezifische Reaktionsweise auf jeden Reiz gewährleistet. Hierzu gehört unter anderem die relative Eigenständigkeit jedes Moduls – hier zum Beispiel des „emotionalen Systems“ im Verhältnis zum „kognitiven System“ – und das Vorhandensein hierzu erforderlicher neuronaler Strukturen (z. B. die Bahnung von basalen Emotionen durch Teile des limbischen Systems, vgl. Abb. 6).

Untersuchungen haben zeigen können, daß Emotionen, die eine Aktivierung (Bahnung) durch die Amygdala („Mandelkerne“) erfahren,

- zeitlich *vor* kognitiven Prozessen verarbeitet werden,
- ihre Umsetzung (beispielsweise als emotionaler Ausdruck) sehr schnell geschieht und
- ihre neuronalen Grundlagen bereits sehr früh in der Kindheit entwickelt werden.

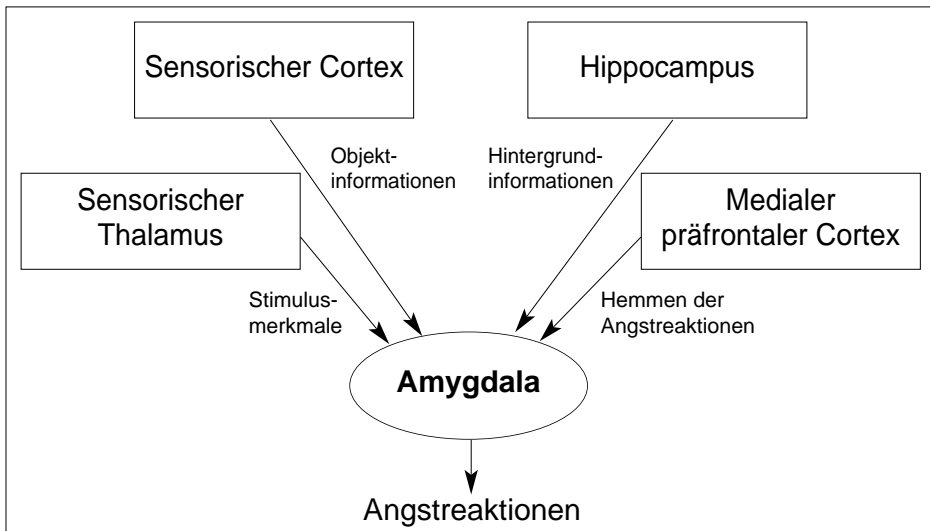


Abbildung 6:

Schema der verschiedenen parallelen Informationswege und Informationen bei der Entstehung von Angstreaktionen (nach Armony & LeDoux, 1997, S. 266).

Zudem weisen bereits frühere Untersuchungen darauf hin, daß der Ausdruck von Emotionen sowohl phylogenetisch als auch ontogenetisch bevorzugt und interkulturell invariant zu sein scheint. Insgesamt ergibt sich hieraus die Folgerung, die verschiedenen Mechanismen der Emotionsregulation auch aus einer entwicklungsneuropsychologischen Perspektive heraus zu beschreiben, um mißlungene Anpassungsprozesse gezielter modifizieren zu können.

Zu den besonders intensiv untersuchten und in ihren Wechselwirkungen vergleichsweise gut erforschten Feldern der Entwicklungspsychopathologie gehören die Auswirkungen von *Streß* auf die strukturelle und funktionelle Hirnreifung im Kindesalter (Burns & Arnold, 1990; Hüther, 1996; King, 1996; McEwen, 1998; Rothenberger & Hüther, 1997). Hierbei wird *Streß* als ein sehr weitgefaßtes Konzept verstanden, das aktuelle Abweichungen von bisherigen Entwicklungsbedingungen als „Störung“ definiert, die mit einer neuronalen *Streßreaktion*, etwa einer vermehrten Ausschüttung bestimmter

Neurotransmitter und Neuromodulatoren sowie der Aktivierung hormoneller Systeme, einhergeht. Obwohl die Streßreaktion eigentlich eine „Notfallreaktion“ darstellt, können häufige oder langanhaltende Störungen zu vielfältigen Veränderungen der neuronalen Struktur des sich entwickelnden Gehirns führen. So kann durch eine andauernde Streßreaktion die Genexpression von Nervenzellen, die Produktion und Abgabe von Wachstumsfaktoren, das Wachstum von Axonen und Dendriten und die Anzahl synaptischer Verbindungen verändert werden, die ihrerseits weitere neuronale Umstrukturierungen triggern (Rothenberger & Hüther, 1997). Die langfristigen (positiven oder negativen) Auswirkungen dieser Anpassungsprozesse hängen entscheidend davon ab, ob die Aktivierung streßsensitiver Systeme als Antwort auf eine *kontrollierbare Streßreaktion* (Herausforderung) oder auf eine *unkontrollierbare Streßreaktion* (Belastung) erfolgt.

Bei der kontrollierbaren Streßreaktion kommt es zu einer *kurzzeitigen* Aktivierung limbischer und kortikaler Hirnstrukturen und zu einer Stimulation des noradrenergen Systems. Die vermehrte Ausschüttung von Noradrenalin bewirkt durch spezifische metabolische Veränderungen unter anderem eine Stärkung dendritischer Endungen und eine vermehrte Synapsenbildung und somit insgesamt eine *Stabilisierung* und *Optimierung* des neuronalen Systems.

Unkontrollierte Streßreaktionen führen dagegen zu einer *langanhaltenden* Aktivierung kortikaler und limbischer Hirnregionen und des noradrenergen Systems, die anschließend zu einer Stimulierung des hypothalamo-hypophyséo-adrenokortikalen (HPA)-Systems und damit zu einer massiven Ausschüttung des Streßhormons Cortisol durch die Nebennierenrinde führen. Dies hemmt unter anderem die Bildung neurotropher Faktoren und das Axon-, Dendriten- und Synapsenwachstum, verstärkt zytotoxische Effekte im ZNS und *destabilisiert* damit insgesamt das neuronale System (Hüther, 1996; Rothenberger & Hüther, 1997).

Eine kurzfristige Cortisol-Ausschüttung erhöht die Leistungsfähigkeit des Organismus bei Belastung, indem die Herz- und die quergestreifte Muskulatur vermehrt durchblutet, Ausscheidungsfunktionen mobilisiert, die Verdauungstätigkeit gehemmt und Energiereserven mobilisiert werden. Dagegen führt eine streßinduzierte langanhaltende Cortisol-Freisetzung zu einer immunsuppressiven Wirkung und langfristig zu einer Begünstigung psychosomatischer Störungen (Hellhammer, Kirschbaum & Lehnert, 1996) und späteren aggressiven Verhaltens (King, 1996).

Die klinischen Auswirkungen eines pathologischen Hyperkortisolismus lassen sich sehr eindrucksvoll auch am *Cushing-Syndrom* beobachten, bei dem es neben körperlichen Stigmata und Organschädigungen häufig auch zu einer depressiven Symptomatik und zu Schlafstörungen kommt (Lehnert, Reschke & Hellhammer, 1996). Interessant sind in diesem Zusammenhang auch Untersu-

chungen über die Auswirkungen antisozialen Verhaltens von Müttern *während der Schwangerschaft* auf das kindliche Cortisol-Level. So konnte inzwischen auch in experimentellen Studien gezeigt werden, daß antisoziales Verhalten von jugendlichen Müttern deren Cortisol-Level verändert, wobei ein höheres Ausmaß an externalisierendem Verhalten während des dritten Schwangerschaftsdrittels eine geringere postpartale Cortisolkonzentration hervorrief und ein gesteigertes antisoziales Verhalten nach der Geburt zu einer erhöhten Cortisolkonzentration führte (Susman et al., 1996). Diese Befunde könnten eine unmittelbare Verbindung zwischen dem mütterlichen *Verhalten*, ihren psychophysiologischen Konsequenzen und den daraus resultierenden *Entwicklungsfolgen* für das Kind begründen, da bekannt ist, daß ein durch Streß erhöhtes mütterliches Cortisol-Level die Expression des *Corticotropin-Releasing-Factors* (CRH) stimuliert und es nach einer fortdauernden CRH-Freisetzung zu einer Schwächung der Immunabwehr und hierdurch in der Folge auch zu einem erhöhten Infektionsrisiko der Plazenta kommen kann (De Souza & Grigoriadis, 1995; Susman et al., 1996).

Für die Entwicklungspsychopathologie und damit auch für die Klinische Kinderneuropsychologie sind aber auch Versuche interessant, spätere Temperaments- und Verhaltensunterschiede bei Kindern durch pränatale Einflußfaktoren zu erklären und hierzu auch psychophysiologische Parameter heranzuziehen. Dem liegt die Beobachtung zugrunde, daß bereits Neugeborene in ihren ersten Lebenstagen deutliche Verhaltensunterschiede zeigen, die typischerweise als „Temperamentsunterschiede“ aufgefaßt werden. Verfolgt man den Lebensweg von Kindern weiter, so zeigt sich, daß diesen sehr frühen Temperamentsunterschieden offenbar eine prädisponierende Bedeutung zukommt, da zwischen den ersten gezeigten Äußerungen einer Verhaltensausrprägung und späteren Verhaltensweisen ein Zusammenhang zu bestehen scheint. Dabei kann das Temperament eines Neugeborenen in den ersten Lebenstagen nicht allein und vermutlich auch nicht in erster Linie durch soziale Faktoren, etwa den Erziehungsstil, bestimmt sein; vielmehr scheinen pränatale Einflüsse den gemeinsamen Faktor sowohl der frühen Temperamenteigenschaften als auch der späteren Verhaltensausrprägungen zu bilden.

Die Suche nach den bestimmenden Faktoren für Temperaments- und Verhaltensunterschiede in der Biographie von Kindern ist hierbei nicht allein eine theoretisch hochinteressante Frage, sondern hat auch pädagogische und möglicherweise auch therapeutische Konsequenzen: Mit großer Wahrscheinlichkeit ist in ihnen der Grund dafür zu suchen, daß Kinder im Verlauf ihres Lebens bestimmte Formen des *Lernens* präferieren und von anderen dagegen nicht oder kaum profitieren. Diese *Lernformpräferenzen* wiederum sind von größter Bedeutung für die Förderung verhaltensauffälliger Kinder, da die Wahl einer wirksamen Therapie oder einer erfolgversprechenden Pädagogik nicht zuletzt davon abhängig ist, welche Lernpräferenz ein Kind aufweist.

Als ein wichtiger physiologischer Parameter zur Prädiktion späterer Temperaments- und Verhaltensunterschiede hat sich hierbei wiederum das Stresshormon *Cortisol* erwiesen (Gunnar et al., 1995; Lewis & Ramsey, 1995). Da die adrenocortikale Reaktivität und hierbei vor allem der Ausstoß von Glucokortikoiden entwicklungsabhängigen und circadianen Veränderungen unterliegt und da auch eine Cortisol-Stressantwort auf den Geburtsvorgang selbst zu beobachten ist, sind erste zuverlässige Speichelcortisol-Messungen bei Neugeborenen etwa vom zehnten Lebenstag an möglich. Zu diesem Zeitpunkt haben auch die Hormone der Plazenta („Mutterkuchen“) ihre Wirkung verloren. Vorhersagen über das spätere Temperament eines Kindes lassen sich mit Einschränkungen frühestens zwischen dem vierten und sechsten Lebensmonat treffen, da der Cortisolwert erst zu diesem Zeitpunkt seine intraindividuelle Stabilität erreicht hat. Hierbei müssen auch geschlechtstypische Unterschiede beachtet werden. Untersuchungen zur Stressreagibilität haben gezeigt, daß bei Jungen der Cortisolwert etwa zehn bis 15 Minuten nach einer stressauslösenden Situation, beispielsweise einer kinderärztlichen Untersuchung oder einer Impfung, meßbar steigt, während dies bei Mädchen nicht der Fall ist.

Hinweis

Zusammengefaßt verdeutlichen die Untersuchungen zum Stresskonzept beispielhaft die Möglichkeiten, die sich aus einer immer differenzierteren Kenntnis neurophysiologischer, biochemischer, entwicklungspsychopathologischer und neuropsychologischer Zusammenhänge für die Klinische Kinderneuropsychologie ergeben können. Zum einen können – wie die Arbeiten zu den Auswirkungen von Stress auf die Hirnreifung gezeigt haben – spätere Verhaltensausrägungen retrospektiv nachvollzogen und Risikofaktoren erkannt werden, zum anderen lassen sich zukünftig möglicherweise unterschiedliche Lernformpräferenzen bei Kindern als Folge einer meßbaren individuellen Stressreagibilität mit Konsequenzen für die Herausbildung spezifischer Temperamente und Verhaltensstile früh identifizieren und sowohl pädagogisch wie auch therapeutisch gezielt nutzen.