

# FRÜHKINDLICHE EMOTIONEN STEuern DIE FUNKTIONELLE REIFUNG DES GEHIRNS: TIEREXPERIMENTELLE BEFUNDE UND IHRE MÖGLICHE RELEVANZ FÜR DIE PSYCHOTHERAPIE

## JUVENILE EMOTIONS MODULATE THE FUNCTIONAL MATURATION OF THE BRAIN: ANIMAL STUDIES AND THEIR POSSIBLE RELEVANCE FOR PSYCHOTHERAPY

*Jörg Bock und Katharina Braun*

### Zusammenfassung

Frühkindliche emotional gesteuerte Lernprozesse, wie die Entstehung der Kind-Eltern-Beziehung, sind von grundlegender Bedeutung für die Ausbildung und Aufrechterhaltung funktioneller synaptischer Netzwerke im sich entwickelnden Gehirn. Klinische Befunde und tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Störungen dieser emotionalen Bindung zu Veränderungen der Gehirnorganisation und zu Defiziten nicht nur im emotionalen, sondern auch im kognitiven Bereich führen. Das Ziel unserer Forschungen ist es die zellulären und molekularen Mechanismen zu untersuchen, die der erfahrungsabhängigen Gehirnreifung zu Grunde liegen und herauszufinden inwieweit frühkindliche traumatische Erfahrungen diese Prozesse beeinflussen. In unseren Untersuchungen am Modell der Filialprägung des Haushuhnkükens und der Elterndeprivation bei der Strauchratte konnten wir zeigen, dass die Unterbrechung des Kind-Eltern-Kontaktes (Elternseparation) zu langfristigen spezifischen synaptischen Veränderungen in limbischen kortikalen Regionen führt, die bei emotionalem Verhalten, Lernen und Gedächtnisbildung eine grundlegende Rolle spielen. Zudem stellte sich heraus, dass es während der frühkindlichen Erfahrungen zu erheblichen Veränderungen des Gehirnstoffwechsels kommt, die möglicherweise ursächlich mit den beschriebenen Synapsenveränderungen korreliert sind. Weiterführende Untersuchungen stehen aus, um zu prüfen, inwieweit sich dieses Tiermodell für die experimentelle Analyse von entwicklungs- und umweltinduzierten psychischen Erkrankungen eignet.

### Schlüsselwörter

Frühkindliches Lernen – Elternseparation – Gehirnentwicklung – Tiermodelle – Limbisches System

### Summary

Juvenile, emotionally modulated learning events, such as the formation of an emotional bond between a newborn animal and its mother or both parents, are fundamental for the establishment and maintenance of synaptic networks in the developing brain. Clinical as well as animal studies revealed that disturbances of this emotional attachment leads to alterations of brain organisation and to deficits of emotional and cognitive capabilities. Our aim is to study the cellular and molecular mechanisms which underlie the experience-driven brain maturation and to analyze in which way juvenile traumatic experiences can influence such neurodevelopmental events. By using systematic experimental approaches in two different experimental models, filial imprinting in the domestic chick and parental deprivation in *Octodon degus*, we discovered that disturbances of the emotional bond between newborns and the parents induce specific synaptic changes in different regions of the limbic prefrontal cortex, which play important roles during emotional behavior, learning and memory formation. Moreover, juvenile positive or negative socio-emotional experiences dramatically alter brain glucose metabolism, whose long-term consequences may be the observed synaptic changes. Further studies will clarify in which way such animal models are suitable for the experimental analysis of developmental brain disorders.

### Keywords

Juvenile Learning – Parental Separation – Brain Development – Animal Models – Limbic System

### Einleitung

Frühkindliche emotional gesteuerte Lernprozesse, z.B. die Entstehung der Kind-Eltern-Beziehung, sind von grundlegender Bedeutung für das Entstehen und die Aufrechterhaltung funktioneller synaptischer Netzwerke im sich entwickelnden Gehirn. Ein sehr bekanntes und das wohl am besten untersuchte Beispiel für einen frühkindlichen Lernprozess ist die so genannte Filialprägung (Lorenz 1935; Gray, 1958; Hess, 1959). Prägungsvorgänge unterscheiden sich von adultem

Lernen durch einige charakteristische Merkmale; so finden sie beispielsweise innerhalb bestimmter "sensibler Phasen" des Lebens statt (Immelmann und Suomi, 1982). Der Zeitpunkt solcher sensiblen Phasen ist größtenteils genetisch determiniert, während der Abschnitt, in dem diese Zeitfenster geöffnet sind, in hohem Maße von Umwelteinflüssen bestimmt wird. Ein weiteres Merkmal von Prägungsprozessen ist, dass bereits eine kurze Erfahrung mit dem zu lernenden Reiz, Ob-

jekt oder Situation genügt, um dauerhaft im Gedächtnis verankert zu werden. Zu den bekanntesten Beispielen von Prägungslernen gehören die Nachlaufprägung bei nestflüchtenden Vogelarten (Lorenz, 1935; Hess, 1959) sowie die Sexualprägung und das Gesangslernen bei Singvögeln (Immelmann, 1972; Bolhuis, 1991). Aber auch bei Säugern sind Prägungsphänomene unter anderem beim Meerschweinchen und bei der dem Meerschweinchen verwandten Strauchratte beschrieben und untersucht. So prägen sich Degujunge im Verlauf ihrer Postnatalentwicklung auf einen von der Mutter geäußerten Laut und zeigen in Verhaltenstests eine starke Präferenz für diesen Laut gegenüber Alternativtönen (Braun und Scheich, 1997; Poeggel und Braun, 1997). Auch beim Menschen sind olfaktorische und akustische Prägungsphänomene beschrieben. Beispielsweise bevorzugen Säuglinge im Vergleich mit anderen Gerüchen (MacFarlane, 1975) und dem Geruch anderer Frauen den Brustgeruch ihrer Mutter, während mit der Flasche aufgezogene Säuglinge eine solche Präferenz nicht zeigen (u.a. Cernoch und Porter, 1985). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass Säuglinge eine frühe Präferenz für die Stimme ihrer Mutter entwickeln (DeCasper und Fifer, 1980). Die Charakteristika solcher frühkindlichen Lern- und Erfahrungsprozesse lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Grad der frühkindlichen geistigen Förderung und der Qualität des emotionalen Umfelds und den späteren intellektuellen und sozioemotionalen Fähigkeiten vermuten (Abb. 1) (Grossmann, 1977; Ernst, 1993; Egle et al., 1997; Furukawa et al., 1998, 1999; Kächele, 2000).

Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Arbeiten, sowie durch systematische Beobachtungen an Heimkindern bestärkt. So zeigt sich, dass das Fehlen adäquater Umweltbedingungen während sensibler Entwicklungsphasen schwerwiegende und nur unvollkommen reparable Defizite der intellektuellen und emotionalen Kompetenzen verursacht. Heimkinder, die ohne echte Bezugsperson aufwuchsen (Goldfarb, 1943; Spitz, 1945; Klaus und Kennell, 1976; Rutter, 1991, Rutter et al., 2001), sozial depriviert aufgewachsene Affen (Harlow und Harlow, 1962, Röder et al., 1989; Suomi 1991) und Nager (Hall, 1998) entwickeln Verhaltensstörungen und verminderte Lernleistungen. In einer Langzeitstudie an Heimkindern konnte Skeels (1966) nachweisen, dass neben einer mangelhaften intellektuellen Förderung vor allem die emoti-

onale Deprivation für diese Defizite verantwortlich ist. Studien von O'Connor und Rutter (2000) an rumänischen Heimkindern weisen in ähnliche Richtung. Hier zeigte sich nach Adoption, dass die Schulbildung und der Sozialstatus der Adoptiveltern keinen signifikanten Einfluss auf die bei den Adoptivkindern nachweisbaren Verbesserungen der intellektuellen und emotionalen Leistungen haben. Offenbar ist es eher die stabile emotionale Beziehung zu einer oder mehreren Bezugspersonen, die die Verbesserung der kognitiven und sozioemotionalen Entwicklung der Kinder bewirkt.

Die für frühe Lernprozesse charakteristische enorme Stabilität des Erlernten/Erfahrenen und dessen Auswirkungen auf viele Aspekte des späteren Lebens lassen vermuten, dass solchen Lernprozessen, die in einem noch nicht vollständig ausgereiften und gewissermaßen noch "naiven" Gehirn verarbeitet werden, neuronale Mechanismen zu Grunde liegen, die im adulten und "erfahrenen" Gehirn nicht mehr in dieser Form auftreten. Ähnlich wie bei der psychischen Entwicklung lassen sich auch bei der Hirnentwicklung sensible Phasen, d.h. Zeitfenster erhöhter neuronaler Plastizität, identifizieren. Ganz analog zur Entwicklung der sensorischen Cortices scheinen die Neurone in den assoziativen präfrontalen Cortexbereichen während bestimmter Entwicklungsphasen in Bezug auf die Veränderbarkeit ihrer synaptischen Verschaltungen besonders plastisch, d.h. "lernfähig" zu sein. Jede Cortexregion zeigt charakteristische Phasen der Synapsenvermehrung und der Synapsenverminderung (Huttenlocher, 1979; Wolf und Missler, 1993), und diese Phasen der synaptischen Reorganisation korrelieren zeitlich höchstwahrscheinlich mit den sensiblen Phasen für frühkindliche Lern- und Erfahrungsprozesse. In Anbetracht des enormen Einflusses frühkindlicher Lern- und Erfahrungsprozesse auf die normale psychische Entwicklung beim Menschen ist seitens der neurobiologischen Forschung damit begonnen worden, die neuronalen Grundlagen früher Lernprozesse an Tiermodellen experimentell zu untersuchen. Nur über eine systematische tierexperimentelle Analyse der lern- und erfahrungsbedingten neuronalen Veränderungen im juvenilen Gehirn wird man in Zukunft die Frage zu beantworten können, weshalb gerade frühkindliche Erfahrungen zu oft nahezu unveränderbaren Verhaltensweisen führen und daher möglicherweise auch zur Entstehung psychischer Störungen beitragen.

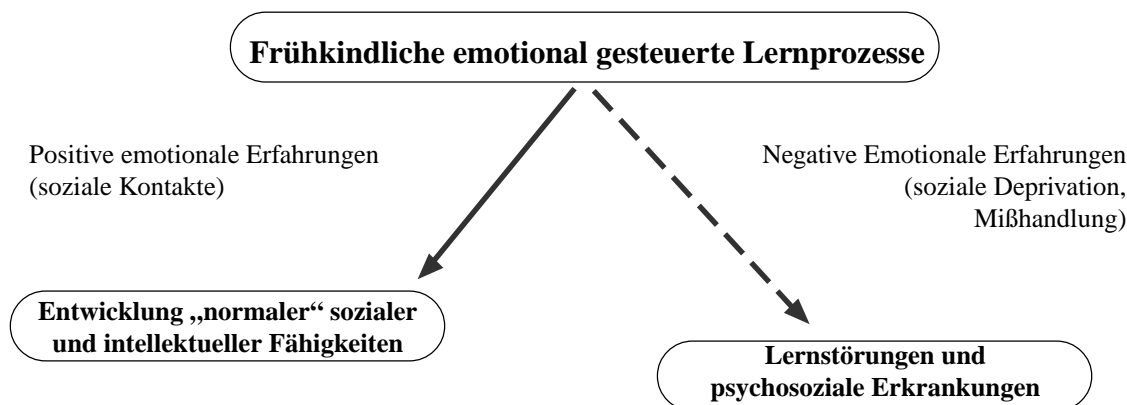


Abb. 1: Hypothese über den Einfluss frühkindlicher Lernprozesse auf die Entwicklung intellektueller und sozioemotionaler Fähigkeiten

Aufbauend auf den Beobachtungen beim Menschen und basierend auf experimentellen Befunden an verschiedenen Tiermodellen haben wir die Hypothese aufgestellt, dass frühe Erfahrungs- und Lernprozesse eine erste grundlegende Reorganisation von initial noch unspezifisch organisierten neuronalen Verschaltungen im Gehirn induzieren, wodurch es allmählich zur Ausformung eines synaptischen Netzwerks kommt, das die neuronale Basis für spätere Verhaltensweisen bildet.

## Tierexperimentelle Befunde

Experimentelle Befunde an einfachen Tiermodellen zur Entstehung der Kind-Mutter-Bindung (Filiälpprägung bei Haushühnküken, Elterndeprivation bei Strauchratten unterstützen diese Hypothese) machen deutlich, dass die verwendeten Tiermodelle ideal geeignet sind, um sowohl längerfristige Auswirkungen als auch die akuten Mechanismen positiver und negativer emotionaler frühkindlicher Lernprozesse zu untersuchen.

### Akute hirnmetabolische und molekulare Veränderungen

Die weiter unten beschriebenen synaptischen Veränderungen sind in der Regel längerfristige Effekte, die sich meist erst nach mehreren Tagen manifestieren. Es stellt sich daher die Frage, welche Mechanismen akut, also während solcher frühkindlichen Lern- und Erfahrungsprozessen induziert werden, die wiederum ihrerseits als Auslöser für die synaptischen Veränderungen dienen. Am Beispiel der Filiälpprägung des Haushühnkükens konnten wir durch hirnmetabolische Untersuchungen zunächst die Gehirngebiete identifizieren, die während dieses emotionalen Lernprozesses aktiviert werden beziehungsweise eine erhöhte Aktivierbarkeit als Antwort auf den erlernten, emotional bedeutungsvollen Reiz zeigen (Wallhäuser und Scheich, 1987; Bock et al., 1996; Bock et al., 1997). Anschließende pharmakologische Untersuchungen ergaben dann, dass eine Blockade der glutamatergen Transmission in den betreffenden Hirngebieten während des initialen Lernprozesses sowohl die als Hinwendungsreaktionen zum erlernten emotionalen Reiz bezeichneten Verhaltensreaktionen als auch die später auftretenden morphologischen Veränderungen unterbindet (Bock und Braun, 1999a). Auf molekularer Ebene zeigte sich schließlich, dass es im Verlauf der Filiälpprägung zu einer signifikanten Zunahme der mRNA und der zugehörigen Proteine verschiedener Immediate-Early-Genes (IEGs) kommt. Von diesen IEGs wiederum nimmt man an, dass sie am Anfang einer intrazellulären molekularen Reaktionskaskade stehen, die letztendlich bei der Abspeicherung einer erlernten Information und bei den in diesem Zusammenhang beobachteten synaptischen Veränderungen (siehe nächstes Kapitel) eine, wenn auch noch relativ ungeklärte, Rolle spielen. Auch im Verlauf der Elterndeprivation von Jungtieren der Strauchratte (*Octodon degus*) wurde eine Induktion verschiedener IEGs im limbischen anterioren cingulären Cortex (ACd) gemessen. Hirnmetabolische Untersuchungen an *Octodon degus* zeigen zudem eine deutliche Veränderungen des Gehirnstoffwechsels unmittelbar während der Elterndeprivation. Diese äußert sich in einer signifikant reduzierten Gehirnaktivität in präfrontalen Cortexarealen und im Hippocampus, während sich in anderen Regionen des limbischen Systems, z.B. in der Amygdala, keine Veränderungen zeigen.

### Langfristige synaptische Veränderungen

Bei der Filiälpprägung von Haushühnküken zeigte sich, dass es im Verlauf dieses stark emotional gesteuerten Lernprozesses in verschiedenen assoziativen Vorderhirngebieten zu Veränderungen der metabolischen, physiologischen und anatomischen Eigenschaften von Neuronen und ihrer synaptischen Verbindungen kommt (Braun, 1996, Horn et al., 2001). So zeigt sich in einer dem Präfrontalcortex analogen Region initial, d.h. bereits innerhalb von 90 Minuten, eine Vermehrung von synaptischen Kontakten (S. Jiang, unveröffentlichte Befunde), während im weiteren Verlauf dieses Lernvorgangs und bei länger anhaltender emotionaler Erfahrung mit der Mutter ein Verlust von Synapsen erfolgt, der sich etwa ab dem 8. Lebenstag manifestiert (Wallhäuser und Scheich, 1987; Bock und Braun, 1998; 1999a,b). Dieser Synapsenverlust ist höchstwahrscheinlich das Ergebnis einer spezifischen Synapsenselektion (s.u.) (Scheich et al., 1991; Braun, 1996). Bei sozial depriviert aufgezogenen Tieren, d.h. Tieren, die keinerlei Sozialkontakt zu einer Mutter oder einem anderen Artgenossen hatten, fehlen die Auslöser für diese synaptische Selektion, und es entwickeln sich unvollständige oder fehlverschaltete neuronale Netzwerke, woraus wiederum eine veränderte Kapazität für kognitive Leistungen und Verhaltensweisen vermutlich auch noch im erwachsenen Individuum resultieren kann. Auch bei unseren Untersuchungen an Strauchratten (*Octodon degus*) zeigte sich in Regionen des Präfrontalcortex ein solcher Selektionsprozess. Während der normalen Hirnentwicklung kommt es zunächst zu einer Vermehrung von synaptischen Verbindungen (C. Helmeke, unveröffentlichte Befunde), die dann im weiteren Entwicklungsverlauf teilweise wieder abgebaut werden. In diesem Selektionsverfahren werden vermutlich redundante und nicht oder selten genutzte Synapsen eliminiert, zu Gunsten von häufig genutzten Synapsen, die im Netzwerk verbleiben und deren Übertragungsstärke erhöht wird (Abb. 2). Diese Synapsenselektion wird in nicht unerheblichem Ausmaß über Lern- und Erfahrungsprozesse gesteuert, vergleichbar mit der Vorgehensweise eines Bildhauers, der aus einem groben, ungeformten Stein durch gezielte Wegnahme von Material erst eine interpretierbare Struktur erschafft. Der biologische Vorteil solcher erfahrungsgesteuerten Selektionsprozesse liegt darin, dass die dabei entstehenden neuronalen Schaltkreise eine selektivere und damit effizientere Verarbeitung von Umweltreizen gewährleisten können und damit eine wichtige Voraussetzung für die Etablierung von umweltangepassten Verhaltensstrategien darstellen. Das Gehirn gleicht sich im Verlauf der frühen Postnatalentwicklung quasi in seinen Funktionen an die jeweilige Umwelt an und sichert dem Individuum dadurch eine optimale Überlebensstrategie. Bedeutsam für diese Synapsenselektion sind nicht nur die sensorischen Reize, sondern im Falle des limbischen Systems, dem Hirnsystem, das bei Lernen und Gedächtnisbildung, aber auch bei der Perzeption und Steuerung emotionaler Verhaltensweisen beteiligt ist, vor allem die emotionalen Reize. Kommt es zu emotionaler Deprivation oder treten Negativerlebnisse auf, so könnte es zu Störungen bei der selektiven Eliminierung von Synapsen kommen, die zu Fehlverschaltungen und letztendlich zu einem in seiner Leistungsfähigkeit eingeschränkten bzw. veränderten Netzwerk führen, welches dann unter Umständen

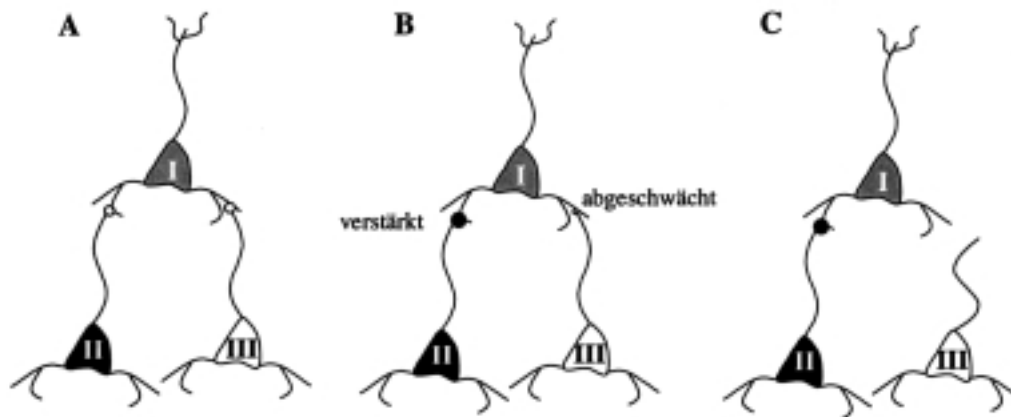


Abb. 2.: Synapsenselektionshypothese. A) Initial sind unreife synaptische Verbindungen (Kreise) vorhanden; B) Während eines Lern-/Erfahrungsprozesses aktivierte Synapsen werden verstärkt, nicht aktivierte Synapsen werden abgeschwächt; C) Nach dem Lern-/Erfahrungsprozess bleiben aktivierte und gleichzeitig verstärkte Synapsen erhalten, während nicht aktivierte Synapsen abgebaut werden.

den die Ursache für nicht optimal an die Umweltbedingungen angepasste Verhaltensweisen ist. Bei Störungen der geschichteten Synapsenselektion sollte man erhöhte Synapsendichten erwarten. In der Tat bestätigen Untersuchungen an deprivierten Strauchratten (*Octodon degus*) diese Vermutung. Hier zeigt sich, dass wiederholter stundenweiser Elterntzug während der ersten Lebenswochen zu einer Verschiebung der Synapsengleichgewichte im limbischen anterioren cingulären Cortex (ACd) führt. Pyramidenzellen im ACd deprivierter Tiere zeigen im Alter von 45 Tagen (d.h. kurz vor der Geschlechtsreife) eine signifikant erhöhte Dichte von Spinesynapsen (Helmeke et al., 2001a,b). Darüber hinaus ist bei den deprivierten Tieren eine veränderte Balance zwischen verschiedenen Synapsentypen festzustellen: zwar eine erhöhte Anzahl Spinesynapsen (erregend), aber gleichzeitig auch eine Abnahme von Shaftsynapsen (erregend oder hemmend).

### **Mögliche Relevanz für die Entstehung und Therapie von Verhaltens- und Lernstörungen und von psychischen Erkrankungen?**

Es stellt sich nun natürlich die Frage, ob die beschriebenen, durch frühkindliche emotionale Lernprozesse hervorgerufenen Befunde, speziell die teilweise dramatischen synaptischen Umstrukturierungen, tatsächlich eine Auswirkung auf Lern- und Sozialverhalten in späteren Lebensphasen haben oder gar Ursache bestimmter psychischer Erkrankungen sind. In der Tat gibt es einige Hinweise dafür, dass Störungen dieser synaptischen Umstrukturierungsprozesse im Verlauf der postnatalen Hirnentwicklung eine der Ursachen z.B. für Neurosen oder Psychosen sein könnten (Keshavan et al., 1994; Bogerts, 1996). So werden bei der Pathogenese solcher Erkrankungen prä- und/oder postnatale Schädigungen bzw. Fehlentwicklungen von Emotionsschaltkreisen im Gehirn angenommen (Maeda, 1994). Die neuronale Grundlage der postnatal durch pathogene Umweltbedingungen ausgelösten Erkrankungen könnte demnach in einer fehlerhaft verlaufenden

synaptischen Reorganisation zu suchen sein, die den Prinzipien der im Tierexperiment gefundenen erfahrungsgesteuerten synaptischen Reorganisation während früher Entwicklungsphasen folgt. Indem die Reifung des Gehirns durch die im jeweiligen familiären Umfeld immer wiederkehrenden emotionalen Erlebnisse moduliert und seine Funktionsweise und die dadurch gesteuerten Verhaltensweisen beim heranwachsenden Individuum optimal an diesen Lebensraum angepasst werden, können bei gestörten familiären Bedingungen Anpassungen stattfinden, die dann jedoch nicht mehr in ein normales soziales Umfeld "passen" und somit zu einer gestörten sozioemotionalen Interaktion mit der Umwelt führen.

Darauf aufbauend stellt sich wiederum die Frage, ob die durch negative oder traumatische Erfahrungen hervorgerufenen "fehlerhaften" synaptischen Verschaltungen und die damit verbundenen Verhaltensdefizite potenziell rückgängig zu machen sind, etwa durch Nach- oder Umlernen in der Verhaltenstherapie oder durch medikamentöse Behandlung. Die hier dargestellten tierexperimentellen Modelle könnten ein geeigneter Ansatzpunkt sein, um diese Fragen möglicherweise in gemeinsamen neurobiologischen und psychotherapeutischen Forschungsprojekten eingehender zu untersuchen.

### **Literatur**

- Bock J, Wolf A, Braun K: Influence of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist DL-2-amino-5-phosphono valeric acid on auditory filial imprinting in the domestic chick. *Neurobiol Learn Mem* 1996;65: 177-188
- Bock J, Schnabel R, Braun K: The role of the dorso-caudal neostriatum in filial imprinting of the domestic chick: A pharmacological and autoradiographical approach focused on the involvement of NMDA-receptors. *Eur J Neurosci* 1997;9(6):1262-1272
- Bock J, Braun K: Differential emotional experience leads to pruning of dendritic spines in the forebrain of domestic chicks. *Neural Plasticity* 1998;6:17-27
- Bock J, Braun K: Blockade of N-methyl-D-aspartate receptor activation suppresses learning-induced synaptic elimination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999a;96(5):2485-2490

- Bock J, Braun K: Filial imprinting in domestic chicks is associated with spine pruning in the associative area, dorsocaudal neostriatum. *Eur J Neurosci* 1999b;11:1-5
- Bogerts B: Plastizität von Hirnstruktur und -funktionen als neurobiologische Grundlage der Psychotherapie. *Z Klin Psychol Psychiatr Psychother* 1996;44(3):243-252
- Bolhuis JJ: Mechanisms of avian imprinting: A review. *Biol Rev* 1991;66:303-345
- Braun K: Akustische Filialprägung beim Haushuhnküken als experimentelles Modell für frühkindliche Lernprozesse. In: Brähler E, Kasten E (Hrsg.): *Biologische Grundlagen der Neuropsychologie*. Göttingen: Hogrefe Verlag, 1996
- Braun S, Scheich H: Influence of experience on the representation of the mothering-call in auditory and other cortices of pups of the rodent *Octodon degus*: a FDG mapping study. *J Comp Physiol* 1997;181:697-709
- Cernoch JM, Porter RH: Recognition of maternal auxiliary odors by infants. *Child Dev* 1985;56:1593-1598
- DeCasper AJ, Fifer WP: Of human bonding: newborns prefer their mother's voices. *Science* 1980;208:1174-1176
- Egle UT, Hoffmann SO, Steffens M: Psychosoziale Risiko- und Schutzfaktoren in Kindheit und Jugend als Prädisposition für psychische Störungen im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 1997;68:683-695
- Ernst C: Frühe Lebensbedingung und spätere psychische Störungen. *Nervenarzt* 1993;64:553-561
- Furukawa T, Mizukawa R, Hirai T, Fujihara S, Kitamura T, Takahashi K: Childhood parental loss and schizophrenia: evidence against pathogenic but for some pathoplastic effects. *Psychiatr Res* 1998;81:353-362
- Furukawa TA, Ogura A, Hirai T, Fujihara S, Kitamura T, Takahashi K: Early parental separation experiences among patients with bipolar disorder and major depression: a case-control study. *J Affect Disord* 1999;52:85-91
- Goldfarb W: The effects of early institutional care on adolescent personality. *Journal of Experimental Education*, 1943;12:106-129
- Gray PH: Theory and evidence of imprinting in human infants. *J Psychol* 1958;46:155-166
- Grossmann K: Frühe Einflüsse auf die soziale und intellektuelle Entwicklung des Kleinkinds. *Zeitschrift für Pädagogik* 1977; 23:847-880
- Hall FS: Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Crit Rev Neurobiol* 1998;12:129-162
- Harlow HF, Harlow MK: Social deprivation in monkeys. *Sci Am* 1962;207:137-146
- Helmeke C, Ovtcharoff jr W, Poeggel G, Braun K: Juvenile emotional experience alters synaptic composition in the anterior cingulate cortex. *Cereb Cortex* 2001;11:717-727
- Helmeke C, Poeggel G, Braun K: Differential emotional experience induces elevated spine densities on basal dendrites of pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex. *Neuroscience* 2001;104:927-931
- Hess EH: Imprinting. *Science* 1959;130: 135-141
- Horn G, Nicol AU, Brown MW: Tracking memory's trace. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(9):5282-5287
- Huttenlocher PR: Synaptic densities in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163:195-205
- Immelmann K, Suomi SJ: Sensible Phasen der Verhaltensentwicklung. In: Immelmann K, Barlowe GW, Petrinovich L, Main M (Hrsg.): *Verhaltensentwicklung bei Mensch und Tier*. Berlin, Hamburg: Verlag Paul Parey, 1982, 508-543
- Immelmann K: Sexual and other long-term aspects of imprinting in birds and other species. In: Lehrmann DS, Hinde. RA, Shaw E (eds.): *Advances in the Study of Behavior*. Vol. 4. New York: Academic Press, 1972
- Kächele H, Buchheim A, Schmücker G, Brisch KH: Entwicklung, Bindung, Beziehung – Neuere Konzepte zur Psychoanalyse. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P (Hrsg.): *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer, 2000, 606-630
- Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW: Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 1994;28:239-265
- Klaus MH, Kennell JH: *Maternal-infant bonding: The impact of early separation or loss on family development*. St. Louis: Mosby, 1976
- Lorenz K: *Der Kumpan in der Umwelt des Vogels*. *Journal für Ornithologie* 1935;83:137-413
- MacFarlane AJ: Olfaction in the development of social preferences in the human neonate. *Ciba Found Symp* 1975; 33:103-117
- Maeda H: A theoretical and neurophysiological consideration on the pathogenesis of positive symptoms of schizophrenia: implications of dopaminergic function in the emotional circuit. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1994;48: 99-110
- O'Connor TG, Rutter M: Attachment disorder behavior following early severe deprivation: extension and longitudinal follow-up. English and Romanian Adoptees Study Team. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):703-712
- Poeggel G., Braun K: Early auditory filial learning in *degus* (*Octodon degus*): behavioral and autoradiographic studies. *Brain Res* 1997;743:162-170
- Röder EL, Timmermans PJA, Vossen JMH: Effects of rearing and exposure condition upon the acquisition of phobic behaviour in cynomolgus monkeys. *Behav Res Therapy* 1989;27:221-231
- Rutter M: Childhood experiences and adult psychosocial functioning. In: *The childhood Environment and Adult Disease*. Ciba Foundation Symposium. Chichester: Wiley, 1991, 189-208
- Rutter M, Pickles A, Murray R, Eaves L: Testing hypotheses on specific environmental causal effects on behavior. *Psychol Bull* 2001, 127:291-324
- Scheich H, Wallhäußer-Franke E, Braun K: Does synaptic selection explain auditory imprinting? In: Squire LR, Weinberger NM, Lynch G, McGaugh JL (eds.): *Memory: Organization and Locus of Change*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1991, 114-159
- Skeels HM: Adult status of children with contrasting early life experiences: a follow-up study. *Monogr Soc Res Child Dev* 1966;105, 31(3): 1-65
- Spitz RA: Hospitalism. *Psychoanal Study Child* 1945;1:53-74
- Suomi SJ: Early stress and adult emotional reactivity in rhesus monkeys. *Ciba Found Symp* 1991;156:171-188
- Wallhäußer E, Scheich H: Auditory imprinting leads to differential 2-deoxyglucose uptake and dendritic spine loss in the chick rostral forebrain. *Dev Brain Res* 1987;31:29-44
- Wolf JR, Missler M: Synaptic remodelling and elimination as integral processes of synaptogenesis. *APMIS Suppl.* 40 1993;101: 9-23

**Dr. rer. nat. Jörg Bock**

**Prof. Dr. rer. nat. Katharina Braun**

Institut für Biologie (i.G.), Zoologie/  
Entwicklungsbiologie

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

c/o Leibniz Institut für Neurobiologie

Postfach 1680, 39008 Magdeburg

Tel: 0391-6263617, Fax: 0391-6263618

bock@nat.uni-magdeburg.de

**Karger**

---