

**“The impact of prenatal stress and neonatal
handling on neuronal development in the
limbic system”**

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat)

genehmigt durch

**die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-Von-Guericke-Universität Magdeburg**

**Von M.Sc. Meena Sriti Murmu
geb. am. 22 March 1978 in Godda, India**

Zusammenfassung

Die Art und Weise, in der Erfahrung die sich entwickelnden neuronale Schaltkreise formt, ist eine der faszinierendsten Fragen der Entwicklungsneurobiologie. Es mehren sich die Beweise dafür, dass epigenetische Faktoren die Hirnentwicklung und das Verhalten viel stärker beeinflussen als bisher angenommen. Der zelluläre Mechanismus, der solchen erfahrungsgesteuerten Entwicklungsänderungen zu Grunde liegt, ist jedoch bei weitem noch nicht geklärt. Die gegenwärtige Studie präsentiert die ersten Hinweise darauf, dass Stress *in utero* einen epigenetischen Faktor darstellt, der die Entwicklung der neuronal Morphologie im limbischen System von Nagern beträchtlich stören kann.

In den letzten Jahren hat die Psychobiologie eine zunehmend größere Bedeutung für das Verstehen abnormalen Verhaltens erlangt. Man ist sich zunehmend bewusst geworden, dass verschiedene Formen pathologischen Verhaltens bei Menschen das Ergebnis von widrigen oder traumatischen Erfahrungen wie z.B. frühzeitig im Leben auftretender Stress sein könnten. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass der Stress, den eine Mutter während der Schwangerschaft erfährt, einen prädisponierenden Risikofaktor für die Entwicklung von Störungen wie Hyperaktivitätsaufmerksamkeitsdefizit Schizophrenie, Depression oder Autismus in der Nachkommenschaft darstellt. Gleichermaßen gibt es eine beträchtliche Zahl von Befunden, die besagen, dass die Trennung des Säuglings von der Mutter während der ersten Wochen ihres Lebens zu Verhaltensproblemen beim Erwachsenen führen kann. Wir postulieren in unserer Arbeitshypothese, dass Stress während kritischer Entwicklungsperioden die Entwicklung der neuronalen Morphologie und den Aufbau und die Verbesserung synaptischer Verschaltungen stört. Gestützt auf diese Hypothese war das Ziel meiner Studie, den Einfluss pränatalen Stresses und des Berührens der Neugeborenen auf die Entwicklung von Neuronen und ihrer synaptischen

Netzwerke im limbischen System von Nagern nachzuweisen. Das limbische System ist ein Ziel für Hormone, die in die Stressantwort involviert sind und ist an mehreren psychiatrischen und Verhaltensstörungen beteiligt, die durch Stress ausgelöst oder verschlimmert werden. Daher kann die Untersuchung der Auswirkungen von Stress auf das limbische System wichtige Implikationen für die Ursachen und die Verhinderung von Störungen haben, die auf einer Dysfunktion des limbischen Systems beruhen.

Quantitative Analyse offenbart ausgeprägte Änderungen in der dendritischen Morphologie der pyramidalen und granular Neuronen als Reaktion auf den pränatalen Stress. Pränatalen Stress ergab signifikant geringere Spine dichte in den orbitofrontalen und anterioren cingulate cortices gegenüber unbehandelten Tieren. Zusätzlich, gab es eine signifikante Reduktion in der totalen Dendritenlänge and der Verzweigung in den orbitofrontalen und anterioren cingulate kortizes der männlichen Tiere, CA1 and CA3 hippocampal Bereichen von beiden Geschlechtern, sowie im basolateralen Nukleus der männlichen Tiere. Die Vorliegende Untersuchung liefert auch den Beweis, daß der Effekt des pränatalen Stresses sexuell-dimorph ist. Die neuronale Morphologie der männlich und weiblichen Tieren werden unterschiedlich durch pränatalen Stress geändert. Dieses Studie zeigt weiter, daß die neuronalen Änderungen, die durch pränatalen Stress verursacht werden, durch pränatalen Behandlung Neugeborener verhindert oder aufgehoben werden. Neugeborenenbehandlung verhindert Stress-induzierte neuronale Änderungen in einem Geschlecht, Region und in einer dendritischen-spezifischen art und Weise. Vorliegende Untersuchung zeigte auch, aus die Trennung der Kinder von der Mutter während der frühen Wochen des Lebens bedeutende Änderungen in der Spine dichte und in der dendritischen Morphologie der pyramidalen und granular Neuronen verursachte, die sich deutlich zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Schliesslich deckte diese Studie auf, dass es beträchtliche

Geschlechtsunterschiede bezüglich der neuronalen Morphologie der unbehandelten Kontrollierten gibt. Die Spine dichte und die dendritische Morphologie der pyramidalen und granular Neuronen werden anders als in den Gehirnen der unbehandelten männlichen und weiblichen Ratten organisiert. Die Entdeckungen dieser Studie zeigt ein neuroanatomisches Substrat für das Verhaltensdefizit das in pränatalen gestresst und behandelten Tieren beschrieben wird. Stress-induzierte morphologische Änderungen konnten zugrunde liegen, oder zu den Stress verursachten Verhaltensbeeinträchtigungen beitragen.