

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen  
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

# **Peripartale Plastizität des Gehirns: Zum Zusammenhang von neuronalen, hormonellen und kognitiven Veränderungen während der Schwangerschaft und nach der Geburt**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Trost  
aus Tübingen

Datum der Promotion: 09.09.2016



# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	2
1. Einleitung – Theoretischer Hintergrund .....	4
1.1 Östrogene und ihre Wirkungen .....	4
1.1.1 Östrogene: Physiologie und Rezeptoren .....	4
1.1.2 Östrogene als neuroplastische Hormone .....	6
1.2 Schwangerschaft und Kognition.....	8
1.2.1 Exkurs: Das menschliche Gedächtnis und dessen strukturelle Korrelate...8	
1.2.2 Kognitive Leistungsfähigkeit während der Schwangerschaft.....	10
1.3 Neuroplastizität während und nach der Schwangerschaft .....	12
1.4 Abgeleitete Fragestellung .....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Einführung.....	16
2.1.2 Rekrutierung der Probandinnen .....	16
2.1.3 Studiendesign.....	18
2.2 Datenerhebung und Analysen.....	19
2.2.1 Hormone.....	19
2.2.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest.....	20
2.2.3 Fragebogen zum Befinden .....	21
2.2.4 Bildakquisition durch Magnetresonanztomographie (MRT).....	21
2.2.5 MRT-Bildaufnahmen.....	23
2.2.5 Bildbearbeitung - Grundlagen der voxelbasierten Morphometrie .....	23
2.3 Analyse der MRT-Daten – Statistische Auswertung .....	25
2.3.1 MRT: Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen .....	26

3. Ergebnisse .....	28
3.1 Studienkollektiv und deskriptive Analyse .....	28
3.2 Ergebnisse der Fragebogenerhebung.....	29
3.3 MRT-Daten zur neuronalen Plastizität .....	30
3.4 Daten zu den erhobenen Hormonwerten .....	34
3.5 Ergebnisse des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) .....	35
3.6 Korrelation der Hormonwerte mit strukturellen Veränderungen im Gehirn .....	36
3.7 Zum Zusammenhang des GM-Volumens von ACC/vmPFC mit kognitiven Leistungen .....	38
4. Diskussion .....	40
4.1 Postpartale neuronale Plastizität.....	41
4.2 Neuroplastizität im Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen.....	44
4.3 Verbales Kurzzeitgedächtnis.....	46
4.4 Neuronale Plastizität im Zusammenhang mit kognitiver Leistung .....	48
4.5 Stärken und Limitationen der MotherBrain -Studie .....	50
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick .....	50
5. Referenzen.....	52
Eidesstattliche Versicherung .....	59
Lebenslauf.....	60
Danksagung .....	61

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Studiendesign .....	18
<b>Abbildung 2:</b> Flowchart zur Gewinnung des Datensatzes.....	28
<b>Abbildung 4:</b> Brodmann-Areale.....	32
<b>Abbildung 3:</b> Zunahme des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen Hirnarealen .....	33
<b>Abbildung 5:</b> Volumenänderung des ACC/vmPFC von T1 zu T2 .....	34
<b>Abbildung 6:</b> Speichelöstrogenwerte .....	35
<b>Abbildung 7:</b> Leistung im VLMT zu T1 und T2.....	36
<b>Abbildung 8:</b> Korrelation der Östrogen- und ACC/vmPFC-Veränderungen nach der Geburt.....	37
<b>Abbildung 9:</b> Korrelation der Östrogenwerte und des ACC/vmPFC-Volumens zu T1 .....	38
<b>Abbildung 10:</b> Korrelation zwischen ACC/vmPFC Volumen und VLMT-Leistung (T1/T1A) .....	39

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Ergebnisse der Fragebogenerhebungen.....	30
<b>Tabelle 2:</b> Clustergröße der Areale mit GM- Volumenzunahme .....	31

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACC</b>	Anteriorer cingulärer Kortex
<b>DLPFC</b>	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
<b>ER<math>\alpha</math></b>	Östrogenrezeptor $\alpha$
<b>ER<math>\beta</math></b>	Östrogenrezeptor $\beta$
<b>FEF</b>	Frontales Augenfeld
<b>fMRT</b>	Funktionelle Magnetresonanz Tomographie
<b>FSH</b>	Follikelstimulierenden Hormon
<b>GM</b>	Grey matter = Graue Hirnsubstanz
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-releasing Hormon
<b>GPR30</b>	G-Protein gekoppelte Rezeptor 30
<b>HRT</b>	Hormonersatz Therapie
<b>mPOA</b>	Mediales präoptisches Areal
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>ROI</b>	Region of interest
<b>SHBG</b>	Sexualhormonbindendes Globulin
<b>SPM</b>	Statistical parametric mapping = statistische Hirnkartierung
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>T1A</b>	Erster Erhebungszeitpunkt (nur peripartale Gruppe)
<b>T1</b>	Erster (Kontrollgruppe) /Zweiter Erhebungszeitpunkt (peripartale Gruppe)
<b>T2</b>	Zweiter (Kontrollgruppe) /Dritter Erhebungszeitpunkt (peripartale Gruppe)
<b>TE</b>	Echozeit
<b>TR</b>	Repetitionszeit
<b>VBM</b>	Voxel based morphometry = voxelbasierte Morphometrie
<b>vmPFC</b>	Ventromedialer Präfrontaler Kortex
<b>VLMT</b>	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## Zusammenfassung

Während und nach einer Schwangerschaft kommt es zu grundlegenden Veränderungen im Leben jeder Frau. Sie ist mit Aufgaben konfrontiert, die ihre neue Rolle als Mutter mit sich bringt und ihr Körper unterliegt den stärksten hormonellen Schwankungen vor der Menopause. Dabei wird Östrogenen, die zu den wichtigsten Schwangerschaftshormonen zählen, neben ihrer bekannten Bedeutung für reproduktive Prozesse auch eine neuroplastische Wirkung zugesprochen. Wie in Tierstudien nachgewiesen werden konnte, besitzen Östrogene die Fähigkeit im Gehirn strukturelle Veränderungen zu bewirken. Bislang existieren lediglich zwei Humanstudien, die solche neuroplastischen Effekte im Gehirn von Frauen nach der Schwangerschaft untersuchten.

Die vorliegende Arbeit ist Teil der am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung durchgeführten prospektiven MotherBrain-Studie, bei der hormonelle, kognitive und hirnstrukturelle Daten bei peripartalen Frauen und einer Kontrollgruppe untersucht werden. Im Mittelpunkt der Arbeit stehen hormonelle Veränderungen während und nach einer Schwangerschaft und der Versuch, diese mit hirnstrukturellen Veränderungen in Verbindung zu setzen. Außerdem wird der Frage nachgegangen, ob ein Zusammenhang zwischen den mit einer Graviddität einhergehenden neuroplastischen Prozessen und der kognitiven Leistung besteht.

In die Studie eingeschlossen wurden 24 werdende Mütter, bei denen während der Schwangerschaft und zu zwei Messzeitpunkten nach Geburt des Kindes hormonelle und kognitive Parameter erhoben wurden. Postpartal wurden außerdem im Abstand von drei Monaten zwei Untersuchungen mit struktureller MRT-Messung durchgeführt. Entsprechende Daten wurden bei einer Kontrollgruppe mit ebenfalls 24 Frauen erhoben.

Zentrales Ergebnis ist eine signifikante Zunahme des Volumens der grauen Hirnsubstanz in bestimmten präfrontalen Arealen während der ersten Monate nach einer Schwangerschaft. Als Region mit der größten Volumenänderung erwies sich der anteriore cinguläre Kortex/ventromediale präfrontale Kortex (ACC/vmPFC), eine Struktur, die mit wichtigen Aufgaben im Zusammenhang mit den sogenannten exekutiven Funktionen assoziiert ist. Außerdem kommt es nach der Geburt zu einem drastischen Abfall der Östrogenwerte, die sich im Laufe der darauffolgenden Wochen wieder normalisieren. Dieser Anstieg der postpartalen Östrogenwerte und die Volumenzunahme korrelieren positiv miteinander. Beim ersten Messzeitpunkt zeigen Frauen, bei denen ein höherer Östrogenwert gemessen wurde, ein größeres Hirnvolumen. Kein

Unterschied besteht zwischen Kontrollgruppe und peripartaler Gruppe in der Leistung im Verbal Recall-Memory zu beiden Testzeitpunkten. Frauen mit größeren Hirnvolumina zeigten jedoch eine bessere Gedächtnisleistung zum ersten Messzeitpunkt. Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass es sich bei den gefundenen Veränderungen um einen postpartalen Prozess der Renormalisierung handelt. Sowohl die zuvor subnormalen GM-Volumina als auch die Östrogenwerte nähern sich wieder Werten an, die bei der Kontrollgruppe gemessen wurden. Insgesamt bieten die Daten weitere Evidenz für einen Zusammenhang zwischen hormonellen und neuroplastischen Veränderungen.

## **Abstract**

During and after pregnancy fundamental changes occur in life of every woman. She is confronted with the responsibilities of her new role as mother and her body experiences the strongest hormonal fluctuations before those of the menopause. Estrogens - which play a significant role during pregnancy - seem to exert a neuroplastic effect alongside the well-known significance they have for reproductive behaviour. As shown in animal studies, estrogens have the ability to cause structural brain changes. So far only two human studies have investigated the neuroplastic effects on women's brains following pregnancy.

This paper is part of the prospective MotherBrain-Study conducted at the Max Planck Institute for Human Development. The study examines the hormonal, cognitive and structural brain data of women following childbirth, alongside that of a control group. The study focuses on hormonal changes during and after pregnancy, aiming to relate these to structural changes in the brain. In addition, the study investigates whether any link exists between pregnancy-related neuroplastic processes and cognitive performance.

The study comprised 24 expecting mothers, whose hormonal and cognitive parameters were recorded both during pregnancy and twice following childbirth. Two postnatal examinations were performed three months apart using structural MRT measurement. Corresponding data was gathered from a control group which likewise comprised 24 women.

The principal finding is that grey matter volume significantly increases in certain prefrontal regions during the first months following pregnancy. The region which demon-



strated the largest change in volume is the anterior cingulate Cortex, ventromedial prefrontal Cortex (ACC/vmPFC), a structure that is associated with important tasks relating to so-called executive functions. Estrogens drop dramatically following birth, before normalising again over the following weeks. This increase in postnatal level of estrogens correlates positively with the increase in grey matter volume. Women for whom higher estrogen levels were recorded, already demonstrate a larger brain volume at the time of the first measurement. No difference was found between control- and pregnancy group regarding verbal recall memory performance at either of the two points of measurement. However, women with larger brain volumes demonstrated better memory performance at the time of the first measurement.

Overall, results suggest that the changes recorded represent a process of postnatal renormalisation, as both the GM volumes and the estrogen levels return from a sub-normal level to those recorded in the control group. In addition, the data provide further evidence for an association between hormonal and neuroplastic changes.

# 1. Einleitung – Theoretischer Hintergrund

In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang zwischen neuronalen, hormonellen und kognitiven Veränderungen während der Schwangerschaft und nach der Geburt untersucht werden. Im Folgenden wird zunächst die aktuelle Literaturlage dargestellt.

## 1.1 Östrogene und ihre Wirkungen

Diese Arbeit verfolgt u.a. das Ziel, die Wirkungsweise von Östrogenen während der Schwangerschaft zu untersuchen. Es wird dabei von der Hypothese ausgegangen, dass Östrogene nicht nur schwangerschaftsvorbereitende und -erhaltende Funktionen, sondern während der Gravidität auch unmittelbare Auswirkungen auf das Zentrale Nervensystem (ZNS) haben. Das würde bedeuten, dass auch psychische Funktionen wie das Gedächtnis und emotionale Verfassung von Östrogenschwankungen beeinflusst werden können. Um mit dieser Hypothese weiter auseinanderzusetzen, ist es notwendig, die grundlegenden Aspekte der Synthese und Funktionalität dieser Geschlechtshormone zu betrachten.

### 1.1.1 Östrogene: *Physiologie und Rezeptoren*

Östrogene sind die wichtigsten weiblichen Sexualhormone. Biochemisch handelt es sich um Steroidhormone mit 18 Kohlenstoffatomen, deren Grundlage das Cholesterolgerüst bildet. Insgesamt werden vier endogene Formen von Östrogenen unterschieden: Östradiol, Östron, Östriol und das nur während der Schwangerschaft von der fetalen Leber gebildete Estetrol. Dabei wird Östradiol, welches die stärkste biologische Wirkung entfaltet, vor allem in den Ovarien von den Theca- und Granulosazellen im heranreifenden Follikel synthetisiert (Hall und Chen 2012; Tulchinsky et al. 1972). Östron und Östriol werden hauptsächlich in der Leber und in der Nebennierenrinde, zu geringen Teilen auch im Fettgewebe durch das Enzym Aromatase gebildet (Gruber et al. 2002). Hauptaufgabe der Sexualhormone ist es, günstige Voraussetzungen für Konzeption, Schwangerschaft und Geburt zu schaffen.

Nach der Produktion werden die Hormone in den Blutkreislauf abgegeben, wo der größte Teil an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) und ein geringer Teil an Serumproteine wie Albumin gebunden werden. In gebundener Form sind die Östrogene biologisch inaktiv. Allein die frei zirkulierenden Steroidhormone sind biologisch aktiv, da sie nur in dieser Form lipophil sind und in die Zelle diffundieren können. In der Zelle binden die Östrogene an intrazelluläre nukleäre Rezeptoren, die als DNA-bindende Transkriptionsfaktoren wirken (Hall und Chen 2012).

Dabei werden zwei genomische Rezeptoren unterschieden: der ER $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ ) und der ER $\beta$  (estrogen receptor  $\beta$ ). Diese beiden Rezeptoren liegen in unterschiedlicher Verteilung in Geweben vor und aktivieren die Transkription verschiedener Zielgene (Gruber et al. 2002).

ER $\alpha$  wurde als erster Östrogenrezeptor entdeckt und ist in hohem Maße in Uterus, Vagina und Ovarien zu finden, aber auch in der Brustdrüse, den Endothelzellen und dem ZNS (Gruber et al. 2002). Bei Menschen konnten die Rezeptoren im Gehirn in postmortem durchgeführten Studien nachgewiesen werden (Gonzales et al. 2007; Österlund et al. 2000). Sie wurden auch in Gehirnregionen gefunden, die mit Gedächtnis und Emotion in Zusammenhang gebracht werden. So bestätigen zahlreiche Studien, dass Östrogene neben dem Einfluss auf das Fortpflanzungsverhalten auch eine Wirkung auf Gedächtnisbildung, Stimmungslage, psychische Befindlichkeit und die Entwicklung von Neuronen haben (Hara et al. 2015).

Weiterhin wurden auch Rezeptoren auf der Membranebene lokalisiert (Hall and Chen 2012; Pfaff und Ribeiro 2010). Solche Rezeptoren aktivieren intrazelluläre Signalkaskaden und können dadurch schnell Veränderungen herbeiführen und sind für geringe Hormonschwankungen sensibel. Ein solcher Rezeptor ist der G-Protein gekoppelte Rezeptor GPR30.

### *Östrogene während der Schwangerschaft*

Die Schwangerschaft stellt eine Ausnahmesituation im Hormonhaushalt einer jeden Frau dar, denn die Geschlechtshormone sind über mehrere Monate über den Normalwert erhöht. Während der ersten Wochen der Schwangerschaft wird Östradiol noch vom Corpus luteum produziert, danach übernehmen die Synzithotrophoblasten in der Plazenta die hauptsächliche Produktion der Östrogene (Gruber et al. 2002). Im Verlauf der Gravidität steigen deshalb die Östrogenwerte ab der neunten Woche stark an, wenn die Plazenta beginnt Östrogen zu produzieren und sie erhöhen sich bis zum Ende der Schwangerschaft stetig (Werny und Schlatt 2010). Während sich der Östradiolwert im Verlauf eines normalen Zyklus zwischen 0.1 ng/ml in der folliculären Phase, 0.1 ng/ml und maximal 0.4 ng/ml in der Lutealphase bewegt, können während der Schwangerschaft peripartal Werte bis zu 30 ng/ml gemessen werden (Tulchinsky et al. 1972).

Den Östrogenen kommt während der Schwangerschaft eine Vielzahl von Aufgaben zu. Sie erhalten die Schwangerschaft, bereiten den Körper für die Geburt vor und

regen die Drüsen der Brust zur Proliferation an. Direkt nach der Entbindung bewirkt der Verlust der Plazenta einen drastischen Abfall der Östrogenkonzentration im Blut auf subnormale Werte. Damit wird die Laktationsphase eingeleitet. Tatsächlich bleiben die Werte auch während der gesamten Stillzeit niedrig, da das Stillhormon Oxytocin den normalen Zyklus unterdrückt. Man könnte diese Phase also demnach als Östrogenmangelphase bezeichnen. Wenn nicht gestillt wird, normalisieren sich die Werte innerhalb einiger Monate wieder (Werny und Schlatt 2010).

### **1.1.2 Östrogene als neuroplastische Hormone**

#### *Literaturlage Tierstudien*

Belege für eine neuroplastische Wirksamkeit von Östrogenen stammen zunächst aus Tierstudien. Zunächst konnten in unterschiedlichen Teilen des Gehirns von Ratten das Vorhandensein der Östrogenrezeptoren ER $\alpha$  und ER $\beta$  nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte die Existenz des G-Protein gekoppelten Rezeptors GPR30 belegt werden (Hazell et al. 2009; McEwen et al. 2012). Während die ER $\alpha$  und ER $\beta$  intrazelluläre Rezeptoren darstellen, welche durch Liganden aktiviert werden können (Almey et al. 2012; Hussain, Shams, und Brake 2014; McEwen et al. 2012), findet sich der GPR30-Rezeptor zumindest teilweise auf Membranebene (Hazell et al. 2009). Die höchste Dichte von ER $\alpha$  und ER $\beta$  wurde im Vorderhirn der Ratten gefunden, dort vor allem im medialen präoptischen Areal (mPOA), im Hypothalamus, in der Amygdala und weniger ausgeprägt im Kortex und im Hippocampus (Behl 2002). Dies ist bemerkenswert, da diese Gehirnareale im Zusammenhang mit kognitiver Leistung und Emotion stehen. Alles deutet also darauf hin, dass Östrogene demzufolge nicht nur Wirkung auf das Reproduktionsverhalten entfalten, sondern auch die Informationsverarbeitung und höhere kognitive Funktionen beeinflussen. Während einer Schwangerschaft ist die Dichte der ER $\alpha$ -Rezeptoren in den genannten Hirnarealen deutlich erhöht (Byrnes, Babb, und Bridges 2009).

Weiterhin konnten mikroskopische Untersuchungen von Rattengehirnen belegen, dass sich Östrogenschwankungen sowohl funktionell als auch auf Ebene der Zellstruktur im Gehirn auswirken. Östrogene beeinflussen dabei ebenso die Zellzahl wie auch die Synapsen- und Dendritendichte (Gould et al. 1990; Woolley und McEwen 1992; Yankova et al. 2001). Dieses Phänomen konnte, bedingt durch die natürliche Fluktuation des Östrogenspiegels während des Zyklus, gefunden werden. So konnten Woolley und McEwen (1992) innerhalb des Zyklus einer Ratte, der sich in nur fünf Tagen abspielt, eine Änderung der Synapsendichte im Hippocampus finden. Höhere

Östrogendosen korrelierten jeweils mit höherer Synapsendichte und vermehrter Zellanzahl. Zusätzlich wurden die Ergebnisse durch die künstliche Erzeugung eines hohen Hormonlevels mittels gezielter Injektion von Östrogenen repliziert. In Studien an ovariectomierten Ratten, welche eine Hormonbehandlung erhielten, fand sich eine höhere Synapsendichte und Dendritenverzweigung zwischen Neuronen im Hippocampus im Vergleich mit unbehandelten Ratten (Gould et al. 1990; Woolley and McEwen 1992, 1994; Yankova et al. 2001). Zudem kommen Tanapat und Kollegen (1999) in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Östrogene im Tierversuch zu vermehrter adulter Neurogenese, also zur Neubildung von Neuronen beim erwachsenen Tier führen. Auch wenn diese Erkenntnisse nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind, so gelten sie doch als wichtiger Hinweis auf die neuroplastische Wirkung von Östrogenen. Bis in die 1990er-Jahre galt Neurogenese im menschlichen erwachsenen ZNS als ausgeschlossen, neuere Untersuchungen weisen jedoch nach, dass es auch beim erwachsenen Menschen zur Vermehrung neuronaler Stammzellen und zur Proliferation von Neuronen kommen kann (Eriksson et al. 1998). Die darin zum Ausdruck kommende kortikale Plastizität beim Menschen ist vor allem auf den Gyrus dentatus des Hippocampus konzentriert (Eriksson et al. 1998). Dieser ist eine Struktur, die eine zentrale Komponente des deklarativen, d.h. des bewussten Gedächtnisses darstellt und maßgeblich an der Ausbildung von Langzeiterinnerungen beteiligt ist (Kühn und Gallinat 2014; Squire und Kandel 2009).

#### *Literaturlage Humanstudien*

Erste Hinweise zur neuroplastischen Wirkung von Östrogenen beim Menschen gehen auf Studien zur Wirkung von Hormonersatztherapie (HRT) zurück. Auch wenn diese Therapie eine Zeit lang sehr zurückhaltend beurteilt wurde, da sie brustkrebsfördernde Nebenwirkungen haben kann, sowie das Thrombose und Embolierisiko erhöhen kann, wird sie heutzutage wieder vermehrt zur Linderung von Beschwerden in der Menopause eingesetzt. An einem entsprechenden Patientinnenkollektiv untersuchten Lord und Kollegen (2008) den Zusammenhang zwischen HRT und den Volumina von Hippocampus und Amygdala als Regionen, die bei der Gedächtnisbildung eine Rolle spielen. Die Autoren fanden größere Volumina des rechten Hippocampus bei Frauen mit HRT, verglichen mit Frauen, welche die HRT beendeten oder Frauen, die nie eine HRT erhielten. Eine negative Korrelation zeigen jedoch die Dauer der Anwendung der HRT und das Hippocampusvolumen. Die Wirkungskurve von Östrogen scheint also

nicht linear zu sein. Aber nicht nur externe Hormontherapie zeigt Effekte auf das Gehirn, auch die körpereigenen Schwankungen des Hormonspiegels verursachen Veränderungen im Gehirnvolumen (De Bondt et al. 2013; Franke et al. 2015; Hagemann et al. 2011; Lisofsky et al. 2015). Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Gehirnvolumen und den Schwankungen der körpereigenen Östrogene während des normalen Zyklus einer Frau zeigen, dass besonders in den Phasen des Zyklus in denen hohe Östrogen- und niedrige Progesteronwerte gemessen werden, die höchsten Volumina des Hippocampus zu beobachten sind (Lisofsky et al. 2015). Gebündelt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Hormonschwankungen zu strukturellen Veränderungen im Gehirn führen können und auch im Gehirn erwachsener Frauen nachweisbar sind.

## **1.2 Schwangerschaft und Kognition**

Ein zweite zentrale Fragestellung ist, ob sich die kognitiven Kompetenzen, insbesondere die Gedächtnisleistungen von Frauen während der Schwangerschaft verändern und inwiefern sich hierzu strukturelle Korrelate im ZNS identifizieren lassen.

Bevor aber darauf eingegangen wird, sollen zunächst in einem kurzen Exkurs die wesentlichen Elemente und die Funktionsweise des menschlichen Gedächtnisses geschildert werden, da diese Aspekte für das Verständnis der vorliegenden Studien sowie für die eigenen Untersuchungsergebnisse wichtig sind.

### ***1.2.1 Exkurs: Das menschliche Gedächtnis und dessen strukturelle Korrelate***

Das menschliche Gedächtnis setzt sich aus verschiedenen Speichern zusammen: dem Ultrakurzzeitgedächtnis oder sensorischen Speicher, dem Kurzzeitgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis (Parkin 2000, S.17).

Mit Ultrakurzzeitgedächtnis wird ein Speicher bezeichnet, der eng mit dem Wahrnehmungsprozess gekoppelt ist und dazu dient, auf den Organismus einströmende Reize innerhalb von Sekundenbruchteilen zu analysieren, zu bewerten und zu filtern und als wichtig erkannte Informationen an das Kurzzeitgedächtnis weiterzuleiten.

Das Kurzzeitgedächtnis lässt sich nochmals in das unmittelbare Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis unterteilen (Squire und Kandel 2009, S.85). Das unmittelbare Gedächtnis enthält Informationen, die momentan aufgenommen werden und im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit stehen. Dessen Kapazität ist sehr beschränkt und umfasst in der Regel sieben plus/minus zwei bedeutungstragende Informationseinheiten (chunks). Ohne Wiederholung wird die Information gewöhnlich in weniger als 30

Sekunden wieder gelöscht. Das Arbeitsgedächtnis und das unmittelbare Gedächtnis sind als Sammlung temporärer Gedächtniskapazitäten zu verstehen, die parallel arbeiten. Ein Teil des Arbeitsgedächtnisses, die sogenannte „phonologische Schleife“, verarbeitet sprachbezogene Informationen und bewahrt sie durch Wiederholungen vor dem Zerfall. Dadurch wird eine zeitweilige Speicherung gesprochener Wörter ermöglicht (Parkin 2000, S.41). Daneben besteht ein auf visuelle Informationen spezialisiertes Arbeitsgedächtnis, das als „visuell-räumlicher Notizblock“ die Funktion hat, mentale Bilder zu speichern und zu transformieren (Parkin 2000, S.131f).

Da es dem Arbeitsgedächtnis nicht möglich ist, zu viele Informationen gleichzeitig zu verarbeiten, besteht also die ständige Notwendigkeit, durch das Löschen von Information Kapazität für die Bearbeitung neuer Signale zu gewinnen. Dies beruht auf zwei für das Kurzzeitgedächtnis außerordentlich kennzeichnenden Aspekten: Zum einen ist die Dauer der Speicherung im Arbeitsgedächtnis zeitlich begrenzt und liegt zwischen wenigen Sekunden und maximal ca. 2 Minuten, wenn die Inhalte durch ständige Wiederholung aktualisiert werden. Zum anderen unterliegt das Arbeitsgedächtnis im Gegensatz zum sensorischen Gedächtnis einer ausgeprägten Kapazitätsbeschränkung.

Das Arbeitsgedächtnis ist vor allem im präfrontalen Kortex repräsentiert. So fanden zahlreiche Studien in diesem Bereich eine ausgeprägte Aktivität bei Aufgaben, die eine kurzzeitige Informationsspeicherung und einen unmittelbar daran anschließenden Wiederabruf erforderten (Curtis und D’Esposito 2003). Zudem werden dem präfrontalen Kortex die sog. „exekutiven Funktionen“ zugeordnet, Funktionen also, die den Menschen dazu in die Lage versetzen, die Aufmerksamkeit zu steuern, Handlungen zu planen und zu kontrollieren sowie verhaltenssteuernde Regeln anzuwenden und für aktuelle Ziele flexibel zu nutzen (Squire und Kandel 2009, S.88). Gestützt auf die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses erfolgt im frontalen Kortex also die Planung und Steuerung flexiblen intentionalen Verhaltens.

Das Langzeitgedächtnis kann großen Teilen des Kortex zugeordnet werden. Wobei zwischen einerseits expliziten, d.h. wissensbezogenen und bewussten und andererseits impliziten, d.h. fähigkeitsbezogenen und unbewussten Gedächtnisinhalten zu unterscheiden ist.

An der Überführung expliziter Gedächtnisinhalte aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis ist wesentlich der Hippocampus mit dem Papez-Neuronenkreis beteiligt. Die ersten Erkenntnisse dazu gehen auf die Fallbeschreibung des Patienten H. M. durch

Brenda Milner in den fünfziger Jahren zurück. Diesem Patienten wurde aufgrund einer schweren Epilepsie beidseitig die Innenfläche des Temporallappens einschließlich des Hippocampus entfernt. Daraufhin zeigte sich zwar eine deutliche Besserung der epileptischen Anfälle, H. M. litt jedoch unter einer anterograden Amnesie und konnte keine neuen expliziten Gedächtnisinhalte mehr ins Langzeitgedächtnis überführen (Squire und Kandel 2009, S.11).

Das implizite Gedächtnis ist je nach Spezialisierung mit verschiedenen Gehirnarealen verbunden: Das motorische Gedächtnis mit dem motorischen Kortex und dem Kleinhirn, im Zusammenhang mit dem prozeduralen Gedächtnis hat das Striatum eine wichtige Funktion für die Gewohnheitsbildung und dem limbischen System, dort insbesondere der Amygdala, kommt eine zentrale Rolle für das unbewusste emotionale Gedächtnis zu (Squire und Kandel 2009, S.178f).

### **1.2.2 Kognitive Leistungsfähigkeit während der Schwangerschaft**

#### *Literaturlage Tierstudien*

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und kognitiver Leistungsfähigkeit von Schwangeren wurde erstmals hergestellt, als in Tiermodellen eine Leistungssteigerung bestimmter Gedächtnisareale während und nach der ersten Schwangerschaft gefunden wurde. Wie oben erwähnt, beeinflussen Östrogene und Progesteron auch Hirnregionen, die mit höheren kognitiven Funktionen und dem Lernen in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise den Hippocampus.

Im Einzelnen kommt es bei den Tieren zu schnellerer räumlicher Orientierung und erhöhter Aufmerksamkeit (Kinsley et al. 1999) sowie zu verbesserter Stressadaptation (Maeng and Shors 2012). Mehrere Studien untersuchten das räumliche Lernverhalten von Ratten in einem sternförmigen Labyrinth. Bei diesem Test wurde in einigen Labyrintharmen Nahrung versteckt, die es möglichst schnell zu finden galt. Tiere, die schon Nachwuchs haben, schneiden signifikant besser ab als Ratten ohne Nachwuchs.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Schwangerschaft zu einem vorteilhaften Lern- und Merkverhalten führen kann und sich diese Fähigkeiten sogar von Geburt zu Geburt steigern (Gatewood et al. 2005; Kinsley et al. 1999). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass eine erhöhte kognitive Leistungsfähigkeit nicht die gesamte Schwangerschaft über konstant bleibt. Im letzten Trimester nimmt sie eher ab, was auf einen dosisabhängigen Effekt von Östrogenen hindeuten könnte (Galea et al. 2000). Diese



Annahme wird durch eine weitere Studie gestützt, die bei Ratten eine von der Östrogendosis-abhängige Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe beobachtete. Demnach verbessern geringe Dosen die Gedächtnisleistung, wohingegen hohe Dosen diese verschlechtern (Wide et al. 2004).

In jedem Fall scheint eine vorausgegangene Schwangerschaft langanhaltende Veränderungen im Gehirn einer Ratte zu bewirken. So finden Paris und Frye (2008), dass Ratten unabhängig von der Zyklusphase nach einer Schwangerschaft besser in Gedächtnisaufgaben abschneiden, als Ratten, die noch nie schwanger waren.

Anderson und Rutherford interpretieren diese Funde im evolutionären Sinn und weisen auf den Vorteil hin, den eine elterliche Ratte hat, wenn sie in kurzer Zeit Essen finden kann und das Nest nur kurzfristig unbewacht bleibt (Anderson and Rutherford 2012). Die verbesserten Fähigkeiten sind also ebenso relevant für das Überleben des Nachwuchses, wie für das Wohlergehen der Mutter.

#### *Literaturlage Humanstudien*

Während bei Tiermodellen in der Schwangerschaft eher eine Leistungssteigerung kognitiver Fähigkeiten beobachtet wurde, scheint beim Menschen eher gegenteilige Veränderung stattzufinden. Zumindest gilt dies für die subjektive Wahrnehmung, denn schwangere Frauen berichten häufig über ein bei sich selbst wahrgenommenes schlechteres Gedächtnis während und nach der Schwangerschaft (Logan et al. 2014). Jedoch muss sich die eigene Wahrnehmung nicht in Übereinstimmung mit tatsächlich gemessener Gedächtnisleistung befinden und kann auch Anzeichen für eine gesteigerte Selbstwahrnehmung sein (Crawley et al. 2007).

Allerdings bleibt auch nach den Ergebnissen der bisher vorliegenden Studien unklar, ob es während und nach der Schwangerschaft eine tatsächlich messbare Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten gibt (als Review zum Thema siehe Henry und Rendell 2007). Die Ergebnisse von Studien, die Gedächtnisleistungen während der Schwangerschaft testen, sind sehr heterogen und zeigen entweder keine objektiv messbare Veränderung (Christensen et al. 2010; Logan et al. 2014) oder eine Verschlechterung vor allem des verbalen Kurzzeitgedächtnis beispielsweise beim Wiederholen von Wortlisten (siehe u.a.: Glynn 2010; de Groot et al. 2006; Mickes et al. 2009; Wilson et al. 2011). Also eine Funktion, welche die Arbeitsweise des Arbeitsgedächtnisses widerspiegelt. Während eines normalen Zyklus beeinflussen die Östrogene die Funktionalität des Arbeitsgedächtnisses positiv (Hampson und Morley

2013), jedoch sind die Werte um ein Vielfaches geringer als während einer Schwangerschaft.

Zudem stellt die peripartale Zeit eine besonders vulnerable Zeit für die Psyche vieler Frauen dar. Immerhin sind 10 – 15 % der Frauen von einer postpartalen Depression betroffen (Reulbach et al. 2009; Schiller et al. 2015; Studd and Panay 2004). Depression wurde häufig mit einer schlechteren Merkfähigkeit in Verbindung gebracht (Hampson et al. 2015; Pio de Almeida et al. 2011). Ebenso könnten Schlafmangel, bedingt durch die körperlichen Veränderungen sowie die Befriedigung der Bedürfnisse des Neugeborenen wichtige Faktoren sein, welche die Gedächtnisleistung beeinflussen (Mu et al. 2005; Turner et al. 2007).

### **1.3 Neuroplastizität während und nach der Schwangerschaft**

Zu den wichtigsten Erkenntnissen der Neurowissenschaften jüngerer Zeit gehört die Einsicht, dass das Gehirn nach Abschluss der Hirnentwicklung im Kindesalter nicht unveränderlich ist, sondern über das gesamte Leben hinweg ein sich flexibel veränderndes Organ bleibt. Die adaptive Fähigkeit des Gehirns, sich an Erfahrungen, Einflüsse und Anforderungen der Umwelt durch funktionelle und strukturelle Veränderungen anzupassen sind Ausdruck der Plastizität des Nervensystems (vgl. Reichert 2000, 219). Dies gilt sowohl auf neuronal-synaptischer als auch auf kortikaler Ebene. Komplexe Mechanismen auf zellulärer Ebene führen zu Reorganisationsprozessen, die bis hin zur übergeordneten kortikalen Ebene plastische Veränderungen des Gehirns ermöglichen (Lövdén et al. 2013). Unterstrichen wird die Bedeutsamkeit von Umgebung und Anforderung durch Erkenntnisse aus Trainingsstudien, die Veränderungen der grauen Substanz in bestimmten Hirnarealen in der Folge neu erlernter Fähigkeiten dokumentieren (Driemeyer et al. 2008).

Der synaptischen Plastizität liegen Vorgänge wie Gewöhnung (Habituation) und damit eine synaptische Depression zugrunde, woraus eine Abnahme der Reizstärke eines Signals zwischen zwei Synapsen resultiert. Daneben gibt es die sogenannte Sensitivierung, die als eine Art Gegenstück zur Habituation zu verstehen ist und durch Aktivierung von Interneuronen schließlich zu einer vermehrten Transmitterausschüttung führt und somit eine entsprechend heftige Reaktion an der postsynaptischen Membran auszulösen vermag (vgl. Squire und Kandel 2009, 54). Diese Prozesse werden gemeinhin Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression genannt. Diese Prozesse vermögen also die Aktivität einer einzelnen Nervenzelle zu verändern.

Mit dem Begriff der kortikalen Plastizität wird die Anpassung ganzer Neuronennetze beschrieben, die auf synaptische Adaptationsprozesse, Neurogenese, sowie die Veränderung umgebender Zellen wie Gliazellen und Myelinscheiden zurückzuführen ist. So führt beispielsweise die vermehrte Stimulation eines Sinnesorgans zur Expansion des zugehörigen kortikalen Repräsentationsareals, während ein verminderter Gebrauch eine Invasion durch benachbarte Areale zur Folge haben kann, wie dies bei Patienten nach der Amputation eines Körperteils zu beobachten ist (Oelschläger et al. 2014). Die kortikale Plastizität bezieht sich demnach auf strukturelle Veränderungen des Kortex, wie auch subkortikaler Areale. Zudem scheint es Lebensphasen zu geben, in denen das Gehirn besonders „anfällig“ für Umstrukturierung ist, da es durch Hormonveränderungen dafür sensibel gemacht wird. Solche Phasen sind unter anderem die Gehirnentwicklung während der Pubertät oder auch die Peripartalzeit (Peper et al. 2009).

Um eine wissenschaftlich fundierte Aussage darüber treffen zu können, ob es sich in bestimmten Fällen tatsächlich um eine strukturelle Veränderung der grauen Hirnsubstanz handelt, ist es notwendig, die Gehirnentwicklung über die Zeit mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Denn auch ohne Training unterliegt das Gehirn einer täglichen Plastizität, wie das zum Beispiel an Frauen während des Menstruationszyklus beobachtet werden konnte (Lisofsky et al. 2015). Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die sichtbaren Ergebnisse aus MRT-Studien möglicherweise durch ganz unterschiedliche physiologische Prozesse zu erklären sind. Eine bildgebende Untersuchung also noch keine direkten Rückschlüsse auf die grundlegenden Mechanismen auf zellulärer Ebene liefert.

#### *Literaturlage Tierstudien*

Wie bereits gezeigt wurde, haben Östrogene Einfluss auf das Gehirn. Es liegt folglich die Annahme nahe, dass gerade die langanhaltend hohen Östrogendosen während der Schwangerschaft ebenfalls zu neuroplastischen Veränderungen im Gehirn führen. Entsprechend konnten in Versuchen mit Ratten verschiedene Veränderungen nachgewiesen werden: während der Schwangerschaft wurden erhöhte Zellproliferation, vermehrte Dendritenbildung und erhöhtes Zellvolumen gemessen. So konnten Kinsley und Kollegen (2006) bestätigen, dass bei Ratten in der Spätschwangerschaft eine

höhere Dendritendichte im Hippocampus zu beobachten ist als bei jungfräulichen Ratten, sogar im Vergleich mit Phasen des Zyklus mit hohen Östrogenwerten. Zudem konnte im Rahmen der Studie von Furuta und Bridges (2005) eine erhöhte Neurogenese in der subventrikulären Zone bei Ratten am 21. Tag der Schwangerschaft gefunden werden. Keyser-Marcus und Kollegen (2001) untersuchen bei Ratten in der Spätschwangerschaft die mPOA-Region, eine Region, die große Bedeutung für das Mutterverhalten hat, und fanden bei ihnen ein größeres Zellvolumen als bei nicht schwangeren Kontrollen. Da dieser Teil der Zelle hauptsächlich für Metabolismus und die Produktion von Neurotransmittern zuständig ist, spricht ein erhöhtes Volumen dieses Zellteils für erhöhte Aktivität. Ovariectomierte Ratten, die Hormonkapseln eingepflanzt bekamen, welche eine Schwangerschaft imitieren sollten, zeigten dieselben Veränderungen. Nach der Schwangerschaft passten sich die Zellgrößen denjenigen jungfräulicher Ratten wieder an (Keyser-Marcus et al. 2001).

#### *Literaturlage Humanstudien*

Im Bereich der Humanstudien wurden bis heute lediglich zwei Studien durchgeführt, die strukturelle Plastizität des Gehirns bei Schwangeren beziehungsweise peripartalen Frauen untersuchten (Oatridge et al. 2002; Kim et al. 2010). Nur das Team um Oatridge (2002) untersuchte Frauen schon während der Schwangerschaft. Dabei wurden MRT-Daten in einer Untersuchungsgruppe von neun gesunden Müttern und fünf präeklampsischen Müttern erhoben. Das Team machte T1-MRT Aufnahmen vor der Schwangerschaft, während der Schwangerschaft, sowie kurz nach Entbindung und 52 Wochen nach Entbindung. Sie fanden eine Abnahme des gesamten Hirnvolumens, mit den geringsten Werten bei der Entbindung. Das Volumen der Ventrikel nahm über die Schwangerschaft hinweg gegenläufig zum Gehirnvolumen zu. Sechs Monate nach Entbindung normalisierten sich die Werte wieder. Die Studie von Kim und Kollegen (2010) konzentrierte sich auf Volumenänderungen des Gehirns in den ersten Monaten nach der Schwangerschaft. Sie fanden einen Gehirnvolumenzuwachs in Regionen wie dem Hypothalamus, der Amygdala und im präfrontalen Kortex, also bei Strukturen, die maßgeblich mit hormonalen Steuerungsprozessen, der emotionalen Bewertung von Erfahrungen und Lernprozessen, sowie mit Handlungsplanung und auch der Integration von Gedächtnisinhalten und emotionalen Bewertungen in Zusammenhang stehen. Keine der beiden Studien verband jedoch die Bildgebung des Gehirns mit einer

Messung der begleitenden Hormonschwankungen sowie deren möglichen Wirkungen auf kognitiver Ebene. Ebenso fehlte in beiden Studien eine Kontrollgruppe.

#### **1.4 Abgeleitete Fragestellung**

Viele Fragen zur Ursache und Auswirkung der peripartalen Plastizität sind bis dato nicht abschließend geklärt. Von besonderem Interesse ist der Zusammenhang zwischen strukturellen Gehirnveränderungen und den hormonellen Schwankungen in der postpartalen Zeit.

Darum ergeben sich aus der dargestellten Literaturlage folgende Fragestellungen, für die weiterer Forschungsbedarf besteht:

- (1) Kommt es bei Frauen nach der Entbindung eines Kindes zu strukturellen Veränderungen im Gehirn?
- (2) Wenn ja, stehen diese Veränderungen in einem Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen?
- (3) Unterscheidet sich die Leistungsfähigkeit des verbalen Kurzzeitgedächtnisses einer peripartalen Gruppe von der einer Kontrollgruppe? Und falls ja, findet sich ein Zusammenhang mit den hirnstrukturellen Veränderungen in dieser Zeit?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Einführung

Im Zeitraum von Juni 2013 bis Januar 2015 wurde die MotherBrain-Studie am *Max Planck Institut für Bildungsforschung in Berlin* unter der Leitung von Simone Kühn durchgeführt. Sie fand in Zusammenarbeit mit der *Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité am St. Hedwig- Krankenhaus* statt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der deutschen Gesellschaft für Psychologie unter Berufung auf die Deklaration von Helsinki bewilligt.

Im Folgenden werden die Methoden zur Rekrutierung der in die Studie einbezogenen Patientinnen sowie das Studiendesign dargelegt. Daran schließt sich eine Erläuterung der Methoden der Datenerhebung und der Datenanalyse an.

#### 2.1.2 Rekrutierung der Probandinnen

Die Rekrutierung der peripartalen Gruppe erfolgte durch Kontaktaufnahme zu lokalen Frauenärzten. Einige Ärzte erklärten sich bereit die Frauen, die für eine Teilnahme an der Studie in Frage kamen, direkt anzusprechen und über die Studie aufzuklären. Zusätzlich wurden Flyer in den Wartezimmern ausgelegt, die über die Zielsetzung der Studie informierten und Kontaktmöglichkeiten für interessierte Frauen boten.

Außerdem wurden in den Ambulanzen der Frauenklinik am Virchowklinikum Berlin, in einigen Geburtshäusern und in der Mensa Nord in Berlin Mitte Plakate mit Informationen zur Studie ausgehängt sowie Informationsemails über universitäre Netzwerke verschickt. Der größte Zulauf erfolgte dabei über die Emailverteiler der Charité, der Humboldt-Universität und der Freien Universität. Auch die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte über diese Emailverteiler.

Mit Frauen, die sich für eine Teilnahme an der Studie interessierten, wurden in einem telefonischen Vorgespräch Umfang und Ziele des Vorhabens sowie die Vergütung erörtert. Gleichzeitig wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Als genaue **Einschlusskriterien** galten dabei:

- Peripartale Gruppe
  - Erste Schwangerschaft (davor nicht über die 8. SSW schwanger gewesen)
- Kontrollgruppe
  - Seit 6 Monaten keine hormonelle Verhütung
  - Keine Kupferspirale
  - Regelmäßiger Zyklus

- Noch nie über die 8. SSW schwanger gewesen

Die gemeinsamen **Ausschlusskriterien** waren:

- Alter unter 20 oder über 40 Jahren
- Hormonelle Erkrankungen
- Chronisch-degenerative oder entzündliche ZNS-Erkrankung
- Schwere kognitive oder auch neuropsychologische Beeinträchtigung
- Bekannte Epilepsie
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schwere andere Erkrankung
- Alkoholkrankheit oder Drogensucht
- Behandlung mit zentral wirksamen Medikamenten (Antipsychotika, Antiepileptika, Antidepressiva u.A.)

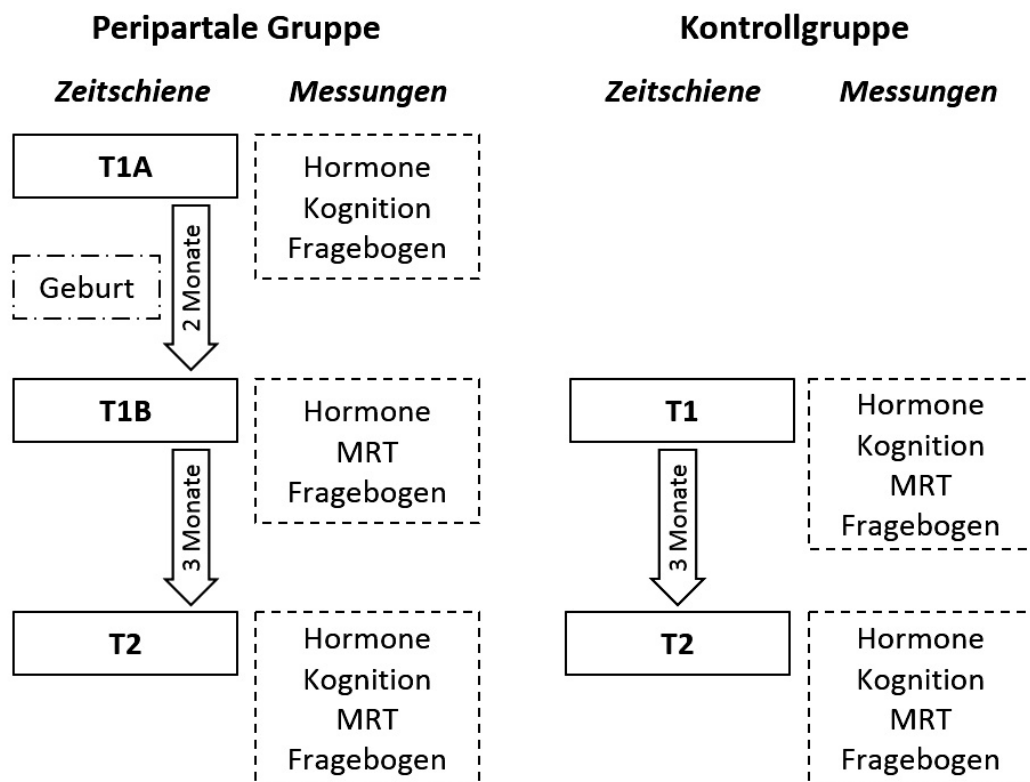
Ausschlusskriterien für die Bildgebung mittels MRT:

- Nicht entfernbare Metallteile (Aneurysmaclips, künstliche Gelenke, Klammern etc.) oder implantierte elektronische Geräte (Herzschrittmacher, Pumpen etc.)
- Klaustrophobie
- Akuter Infekt/Unwohlsein
- Tätowierungen oder Permanent-Make-up
- Nicht herausnehmbare Piercings

Von allen Probandinnen wurde eine Einverständniserklärung ausgefüllt, in der sie die freiwillige Teilnahme an der Studie bestätigten. Vor jedem MRT-Termin wurde mit jeder Probandin noch einmal das entsprechende Informationsblatt durchgegangen, um mögliche Änderungen der Ausschlusskriterien für das MRT zu prüfen und offene Fragen zu beantworten.

Die Probandinnen erhielten eine Aufwandsentschädigung von 10 €/h.

### 2.1.3 Studiendesign



**Abbildung 1:** Studiendesign

Das Studienkollektiv setzte sich aus einer peripartalen Gruppe und einer Kontrollgruppe mit jeweils 24 Frauen zusammen. Die peripartale Gruppe bezeichnet die Frauen, die zu Beginn der Studie schwanger waren und dann bis zum vierten postpartalen Monat begleitet wurden. Demnach wurden bei ihnen zu insgesamt drei Zeitpunkten (T1A, T1B, T2) Daten erhoben. Schon im letzten Trimenon der Schwangerschaft (T1A), genauer: 1 Monat vor Geburt erfolgte die Messung der Hormone sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit. Ca. zwei Monate später, also einen Monat nach Geburt des Kindes, wurden zum Zeitpunkt T1B wiederum die Hormone gemessen sowie die MRT-Untersuchung durchgeführt. Bei dieser Gruppe war es nötig, die Ersterhebungen über zwei Zeitpunkte vor und nach der Geburt zu verteilen, da im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie eine MRT-Untersuchung wegen der Gefahr von nicht vollständig auszuschließenden Folgeschäden für das ungeborene Kind nicht durchgeführt werden darf. Deshalb wurde die Datenerhebung bei der peripartalen Gruppe auf insgesamt drei Erhebungszeitpunkte, eine gesplittete Erstmessung zu den Zeitpunkten T1A und T1B sowie den Zeitpunkt T2 verteilt. Bei der Kontrollgruppe konnten hingegen alle



Messungen an jeweils einem Termin durchgeführt werden, deshalb gab es dort nur die Erhebungszeitpunkte T1 und T2.

Bei jedem Testzeitpunkt füllten die Probandinnen Fragebögen zum momentanen Befinden, zum Schlafverhalten und zur sozialen Unterstützung aus. Für beide Gruppen war der Testablauf identisch.

Alle Kontrollprobandinnen wurden in der ersten Woche ihres Menstruationszyklus, begonnen mit dem ersten Tag der Blutung, gemessen. Dadurch sollten Änderungen der Hormonkonzentration über den Zyklus hinweg möglichst gering gehalten werden.

## **2.2 Datenerhebung und Analysen**

### **2.2.1 Hormone**

Als reliables Maß für die Hormonaktivität gelten die im Speichel gemessenen Werte, da nur die biologisch aktiven ungebundenen Hormone in den Speichel diffundieren können (Quissell 1993; Read et al. 1990). Die Frauen wurden deshalb gebeten zu jedem Messzeitpunkt drei Speichelproben abzugeben. Für die Proben wurden Sali-Caps (IBL international) verwendet, die speziell für die Steroidhormonbestimmung vorgesehen sind. Jede Frau konnte dabei einen kleinen Strohhalm zu Hilfe nehmen. Die einzelnen Proben wurden mit einem Zahlencode versehen, der eine Zuordnung zur jeweiligen Probandin und zum Messzeitpunkt zuließ. Solange die Studie lief, wurden die Proben gemeinsam in einem Kühlschrank bei  $-20^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt und schließlich zusammen an das IBL International GmbH in Hamburg zur Analyse verschickt.

Im Labor wurden die drei Proben zu einer Gesamtprobe vermischt, um die Hormonkonzentration zu mitteln. Die Bestimmung der Östradiolkonzentration erfolgte mit Hilfe eines Festphasen-Enzymimmunoassay, wobei zunächst das Östradiol aus der Probe an eine Mikrotiterplatte bindet. Anschließend wurde eine Farblösung auf das Assay gegeben. Die Farbentwicklung ist umgekehrt proportional zur Östradiolkonzentration in der Probe und kann anhand eines Photometers quantifiziert werden.

#### *Analyse der Hormonwerte*

Die Hormonwerte wurden zunächst mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test und anhand von Histogrammen visuell auf Normalverteilung überprüft. Falls sich eine Abweichung von der Normalverteilung zeigte, wurden die Variablen vor der p-Wert-Bestimmung mit dem 10er-Logarithmus logarithmiert und anschließend mit den logarithmierten Werten weiter gerechnet. Die Werte der beiden Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

wurden anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben mit einem alpha-Niveau von 0.05 verglichen.

### **2.2.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest**

Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter und Durwen 1990) testet das verbale Kurzzeitgedächtnis bzw. Speicherprozesse im Arbeitsgedächtnis. Ebenso werden damit Prozesse der Langzeitkonsolidierung bzw. des Langzeitgedächtnisses erfasst (Müller et al. 1997).

Die Testdurchführung gestaltet sich folgendermaßen: Der Probandin wird eine Liste mit 15 semantisch voneinander unabhängigen Wörtern per Computer vorgelesen. Direkt nach dem ersten Durchgang müssen die Wörter frei reproduziert und in ein vorgegebenes Feld auf dem Bildschirm eingetippt werden. Die Reihenfolge der Wörter ist dabei nicht wichtig. Hat die Probandin alle Wörter notiert, an die sie sich erinnert, muss sie die gesamte Liste noch mehrmals abhören. Sie ist angewiesen, nach jedem Durchgang alle Wörter wiederzugeben, die sie sich merken konnte. Insgesamt gibt es fünf Lerndurchgänge, in denen die Wörter immer in der gleichen Reihenfolge vorgelesen werden und nach welchen die Probandin jedes Mal alle erinnerten Wörter reproduzieren muss. Nach dem fünften Durchlauf wird eine Interferenzliste mit 15 neuen Wörtern verlesen, die danach einmalig schriftlich abgefragt werden. Anschließend wird die Probandin erneut aufgefordert, die erste gelernte Wortliste wiederzugeben, ohne dass sie diese nochmals hört.

Zum Messzeitpunkt T2 wurde dieselbe Aufgabe erneut gestellt (mit den identischen Wörtern). Wegen der hohen Wahrscheinlichkeit, dass sich beide Gruppen von T1 zu T2 signifikant verbessern würden, da die Probandinnen sich teilweise noch an die verwendeten Wörter erinnern, wurde die Kontrollgruppe als Vergleich herangezogen, um abschätzen zu können welche Effekte tatsächlich auf die Schwangerschaft zurückzuführen sind und nicht durch die wiederholte Ausführung des Tests bedingt sind.

Für die Analyse der Leistungen in diesem Verfahren wurden die Ergebnisse als „VMLT 1. Abruf“ und „VLMT Mittelwert“ aufgezeichnet. VLMT 1. Abruf bezeichnet die erinnerten Wörter beim ersten Durchgang und der VLMT Mittelwert fasst die im Mittel erinnerten Worte über alle Durchgänge zusammen. Dabei wurden alle eingegebenen Wörter minus der falsch eingegebenen Wörter (das waren entweder Wörter, die doppelt eingegeben wurden oder Wörter die gar nicht in der Liste vorkamen) gezählt. Der Mittel-

wert wurde aus allen richtig erinnerten Wörtern aller Durchgänge berechnet. Die Verteilung wurde zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und danach anhand von Histogrammen visuell auf Normalverteilung untersucht. Anschließend wurden die Ergebnisse mittels unabhängiger t-Tests mit einem  $\alpha$ -Niveau von 0.05 miteinander verglichen.

### **2.2.3 Fragebogen zum Befinden**

Mit Hilfe von Fragebögen wurde die Stimmungslage der Frauen eruiert. Bei der peripartalen Gruppe wurde zu jedem Messzeitpunkt (T1A, T1B, T2) der Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) (Cox, Holden, und Sagovsky 1987) eingesetzt. Der Test beinhaltet 10 Fragen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten. Die Frauen wurden gebeten, diejenige Antwort auszuwählen, welche am besten ihre Befindlichkeit der letzten 7 Tage widerspiegelt. Die maximale Punktzahl, die erreicht werden kann ist 30, die minimale 0. Als Cut-off-Wert gilt eine Punktzahl über 13, ab der mit einer Wahrscheinlichkeit von 60-100% das Vorliegen einer Depression angenommen werden kann. Die Fragen sind neutral auf die Stimmungslage bezogen, so dass auch die Kontrollgruppe sie ausfüllen konnte. Die Frauen der Kontrollgruppe bekamen die Fragebögen sowohl zum Zeitpunkt T1 als auch zum Zeitpunkt T2 ausgehändigt.

Die Ergebnisse wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und anhand von Histogrammen visuell auf Normalverteilung geprüft. Aufgrund der starken Abweichung von der Normalverteilung und weil die Variablen Null enthalten, wurden in diesem Fall die Daten nicht logtransformiert, sondern mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test ein Gruppenvergleich für nicht normalverteilte Daten für die jeweiligen Zeitpunkte durchgeführt.

### **2.2.4 Bildakquisition durch Magnetresonanztomographie (MRT)**

Das Wort Tomographie kommt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie „Schnitt“, denn bei diesem bildgebenden Verfahren werden Schnittbilder des Inneren des Menschen hergestellt. Man macht sich dabei zunutze, dass die verschiedenen menschlichen Gewebe zu unterschiedlich großen Teilen aus Wasserstoffatomen bestehen.

Protonen im Kern vom Wasserstoffatomen (und allen anderen Atomen) besitzen einen sogenannten Eigendrehimpuls. Ohne magnetisches Feld haben die Protonen eine zufällige Ausrichtung im Raum, kommen sie in ein Magnetfeld, richten sie sich parallel

oder antiparallel längs der Feldlinien aus, wobei es einen Überschuss an parallel ausgerichteten Protonen gibt, weil dies energetisch günstiger ist. Nur dieser Überschuss ist die von außen messbare Magnetisierung. Die Kerne sind jedoch nicht gänzlich parallel oder antiparallel ausgerichtet, sie präzedieren vielmehr, d.h. bewegen sich wie ein Kreisel mit einer bestimmten Frequenz (Larmorfrequenz) um die jeweilige Ausrichtung. Atomkerne mit ungerader Anzahl an Protonen besitzen zudem einen magnetischen Moment, der durch die geladenen Teilchen in Bewegung generiert wird. Da ein Proton eine positive Ladung besitzt, entsteht durch die Bewegung der Ladung ein messbares magnetisches Moment. Nun wird durch einen Hochfrequenzimpuls ein magnetisches Wechselfeld angelegt, welches den Spin um  $180^\circ$  aus seiner ursprünglichen Lage kippen lässt, wodurch sich der Gesamtvektor um  $90^\circ$  verschiebt. Wird der Impuls abgeschaltet, drehen sich die Spins in die alte Position zurück. Je nach Gewebe können die Protonen schneller oder langsamer zurückkippen (Relaxation). Daraus entstehen charakteristische Signale, aus denen ein Bild errechnet werden kann. Die Stärke des Signals ist also von der Protonendichte/Wasserstoffatomdichte im jeweiligen Gewebe abhängig und somit lassen sich unterschiedliche Gewebe mit MRT Bildgebung unterscheiden.

Es gibt zwei Arten der Relaxation, die T1-(longitudinale) Relaxation und die T2- (transversale) Relaxation. Je nachdem wie die Repetitionszeit (TR), d.h. die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen und die Echozeit (TE), die Zeit zwischen Hochfrequenzimpuls und Messung des MR-Signals gewählt werden, entsteht ein Kontrast aufgrund unterschiedlicher Relaxationszeiten.

Bei einer Bildgebung wird eine Schicht mehrere Male durch den Hochfrequenzimpuls angeregt. Je nachdem, wie viel Zeit zwischen den einzelnen Impulsen gegeben wird (TR), sind noch nicht alle Spins in die ursprüngliche Position zurück gekippt, um bei der nächsten Anregung wieder voll reagieren zu können und dementsprechend ein Signal zu senden. So kommt es, dass Gewebe mit einer langsamen T1 in Bildern dunkel erscheinen und Gewebe mit schneller T1 hell (hyperintens) erscheinen. Da also Bilder mit einer geringen TR entstehen sollen, um genau diesen Kontrast zu bekommen, werden die TR und die TE so gewählt, dass die untersuchten Gewebe vor allem durch ihre T1-Relaxationszeit, und weniger durch ihre T2-Relaxationszeit differenziert werden. Man spricht dann von T1-gewichteten Bildern (Pabst 2013).

### **2.2.5 MRT-Bildaufnahmen**

Die MRT-Untersuchung wurde am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin durchgeführt. Das benutzte Gerät ist ein 3-Tesla Kernspintomograph (Siemens Medical Systems, Erlangen, Typ TIM-TRIO). Dieses Gerät ist nach den europäischen Richtlinien geprüft (CE-zertifiziert) und für klinische Studien zugelassen. Zum Zeitpunkt T1 wurden anatomische Aufnahmen des Gehirns der Probandinnen als T1-gewichtete Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE-) Sequenzen aufgenommen. Dafür wurde der Kopf der Frauen in einer 12-Kanal-Kopfspule gelagert.

Die Parameter waren wie folgt: 256×256×192 Erfassungsmatrix; Repetitionszeit = 2500 ms; Echozeit = 4,77ms; Kippwinkel = 7° (Winkel des Hochfrequenzimpuls); Sichtfeld= 256mm; 1.0 x 1.0 x 1.0 mm Voxelgröße.

### **2.2.5 Bildbearbeitung - Grundlagen der voxelbasierten Morphometrie**

Die strukturellen T1-MRT-Bilder der peripartalen Gruppe und Kontrollgruppe wurden mit der VBM8- Toolbox<sup>1</sup> ausgewertet. Diese Software ist Teil des SPM8 Softwarepackets<sup>2</sup>. Es wurden die Default-Einstellungen (Standardeinstellungen von Gaser) verwendet.

Ziel war es, mögliche Unterschiede des Volumens der grauen Hirnsubstanz zwischen der peripartalen Gruppe und der Kontrollgruppe zu erfassen. Dafür wurden die Gehirne volumetrisch verglichen, um regionale Strukturveränderungen zu identifizieren.

Bei den unterschiedlichen Bestandteilen des Gehirns wurden im Hinblick auf Graue Substanz (hauptsächlich Zellkerne), weiße Substanz (Axone und Dendriten) und Liquor jeweils ein Voxel – auch „Volumenpixel“ genannt – als ein Kubikmillimeter Gehirnmasse definiert. Jedes Voxel hat eine bestimmte Wahrscheinlichkeit Graue Substanz, Weiße Substanz oder Liquor zu sein. Dafür wurden die lokalen Konzentrationen der grauen Substanz voxelweise zwischen der peripartalen und der Kontrollgruppe zu beiden Messzeitpunkten verglichen. So können Gruppenunterschiede und Veränderungen über die Zeit herausgestellt werden. Das Ergebnis ist eine mittels parametrischer Statistik gewonnene Karte, die Regionen zeigt, in denen das Volumen der grauen Substanz signifikant zwischen beiden Gruppen unterschiedlich ist (Ashton

---

<sup>1</sup> Christian Gaser, University of Jena, Department of Psychiatry; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>

<sup>2</sup> Statistical Parametric Mapping software, SPM, Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>

und Friston, 2000). Diese Berechnungen können durchgeführt werden, ohne vorher bestimmte ROIs (regions of interest) zu definieren.

Um mit den Bildern Analysen rechnen zu können, müssen diese jedoch vorbearbeitet werden. Dies beinhaltet die verschiedenen Arbeitsschritte der räumlichen Normalisierung, der Segmentierung, der Modulation und der Glättung.

### *Räumliche Normalisierung*

Jedes Gehirn hat eine individuelle Ausprägung. Um einen interindividuellen Vergleich möglich zu machen, wird jedes Gehirn an ein Referenzhirn angepasst, das sogenannte Template (DARTEL Template IXI550 MNI 152). Dabei gibt es im Referenzhirn bestimmte Koordinaten, die mit korrespondierenden Punkten in den zu analysierenden Gehirnen in Übereinstimmung gebracht werden. Die Parameter der Deformierung beinhalten Stauchung und Vergrößerung. Nachdem diese bestimmt wurden, fließen sie als sogenannte Jacobi-Determinante in spätere Berechnungen mit ein.

### *Segmentierung*

Der normalisierte MRT-Datensatz wird mit Hilfe eines Gauß-Segmentierungsmodells in die verschiedenen Gewebetypen Graue Substanz, Weiße Substanz und Liquor unterteilt. Den unterschiedlichen Bildintensitäten werden dann Wahrscheinlichkeiten zugeordnet zu einem bestimmten Gewebetyp zu gehören. Somit können sie als graue oder weiße Substanz klassifiziert werden. Dabei wird das vorherige Wissen um die Verteilungsmuster der Gewebe mit einer „Gaussian mixture model“-Analyse verbunden, die den jeweiligen Intensitäten eines Voxels einen Gewebetyp zuordnet. So entstehen Gauß'sche Normalverteilungskurven, deren Maximalwerte die größte Wahrscheinlichkeit haben, tatsächlich graue oder weiße Substanz zu sein. Je weiter ein Voxel von diesem Maximalwert entfernt ist, desto geringer wird diese Wahrscheinlichkeit. Die Bereiche können sich aber auch überschneiden, die Wahrscheinlichkeiten sind also fließend.

In die weiteren Berechnungen gehen nur noch die segmentierten Bilder der grauen Hirnsubstanz ein.

### *Modulation*

Die segmentierten Wahrscheinlichkeitskarten der grauen Substanz werden nun voxelweise mit der Jacobi-Determinante, die aus den Werten der Stauchung und Vergrößerung der räumlichen Normalisierung stammt, multipliziert. Dieser Schritt wird vorgenommen, um exakte Volumina des vorher normalisierten Bildes zu bekommen.

### *Glättung (Smoothing)*

Die Wahrscheinlichkeitsbilder der grauen Hirnsubstanz werden mit einer Halbwertsbreite von 8mm Kernel geglättet. Dadurch kann das Bildrauschen reduziert werden, das durch die Normalisierung und Segmentierung entstanden ist. So kann die statistische Aussagekraft erhöht und Brechungsfehlern vorgebeugt werden, da die Daten exakter der Form der Normalverteilung angepasst werden können.

Das Ergebnis der Vorbearbeitung ist eine mittels parametrischer Statistik gewonnene Verteilungskarte der grauen Hirnsubstanz.

## **2.3 Analyse der MRT-Daten – Statistische Auswertung**

Die vorbearbeiteten Bilder enthalten die Voxelintensitäten, welche als Volumen oder als Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Gewebeklasse zugehören interpretiert werden können. Im Weiteren wurden sie mit Hilfe von VBM8 analysiert. Mit dieser Analyse wurden die Hirnvolumina der grauen Substanz zum einen zwischen peripartaler Gruppe und Kontrollgruppe verglichen und zum anderen innerhalb der jeweils gleichen Gruppe zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt. Der Vergleich der Hirnstruktur erfolgt dabei zunächst Voxel für Voxel (also voxelbasiert). Dazu wurde mit SPM eine ANOVA (Varianzanalyse) mit Messwiederholung, die innerhalb des verwendeten Programms „flexible factorial analysis“ heißt, gerechnet. Damit können auf das gesamte Hirnvolumen (whole brain) bezogene Unterschiede erfasst werden. Da Alter und totales intrakranielles Volumen als intervenierende Variable die Messergebnisse beeinflussen können, wurden diese als Kovariaten in die Analysen integriert. Damit können Regionen bestimmt werden, bei denen es eine Interaktion zwischen dem Faktor „Gruppe“ und dem Faktor „Zeit“ gab. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p=0.05$  FWE (family wise error corrected) festgelegt und damit eine minimale Clustergröße von  $>200$  Voxel bestimmt. Zudem wurde eine Korrektur für die unterschiedliche Glättung, eine sogenannte „non-stationary smoothness correction“ durchgeführt. Die Korrektur nach FWE (family wise error) ermöglicht die konservative Korrektur zum Ausschluss

falsch-positiver Voxel (*Typ 1 Fehler*). Hierdurch wird eine Bonferroni-ähnliche Korrektur erreicht, die multiple unabhängige Tests ermöglicht. Das Ergebnis dieser Analysen sind Statistical Parametric Maps (SPMs), wobei der Wert eines jeden Voxels einem statistischem Maß (z.B. einem T-Wert) entspricht und nur signifikante Voxel angezeigt werden.

Im Anschluss an die Ganzhirnanalysen wurden die signifikanten Voxelcluster mit Hilfe der REX Toolbox<sup>3</sup> extrahiert. Das Programm schreibt die jeweilige Wahrscheinlichkeit für graue Hirnsubstanz einer bestimmten Region bei jedem Probanden heraus, sodass mit diesen Werten weitere statistische Analysen gerechnet werden können. Mit diesen Werten kann darüber hinaus eine visuelle Darstellung der einzelnen Gehirnregionen und deren Entwicklung über die beiden Testzeitpunkte hinweg bei beiden Gruppen vorgenommen werden.

Die bildhafte Darstellung der Regionen erfolgte mit der Software MRIcon<sup>4</sup>. Die Ergebnisse wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und anhand von Histogrammen visuell auf Normalverteilung geprüft. Für Mittelwertvergleiche zwischen der peripartalen Gruppe und der Kontrollgruppe wurden t-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet. Korrelationsanalysen zwischen den MRT-Daten und hormonellen bzw. kognitiven Daten wurden mit ebenfalls mit SPSS (IBM Statistics) gerechnet.

### **2.3.1 MRT: Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen**

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der hormonellen Veränderung und den strukturellen Veränderungen zu erkennen, wurde für die Variablen eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet. Es wurde sowohl die Veränderung des ACC/vmPFC Volumens von T1 zu T2 mit der Veränderung der Östrogenwerte von T1 zu T2 korreliert, wie auch eine Korrelation beider Werte zum 1. Messzeitpunkt berechnet. Für diese Rechnung müssen die Daten normalverteilt sein. Zur Überprüfung der Verteilung der Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (KSA-Test) gerechnet. Da daraus keine Normalverteilung für die Östrogenwerte resultierte, wurden diese Daten einer log-normalen Transformation unterzogen.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Hirnstruktur und der Leistung im VLMT herauszustellen, wurden multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei

---

<sup>3</sup> Region of interest toolbox for SPM; <http://web.mit.edu/swg/software.htm>

<sup>4</sup>MRIcon: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>

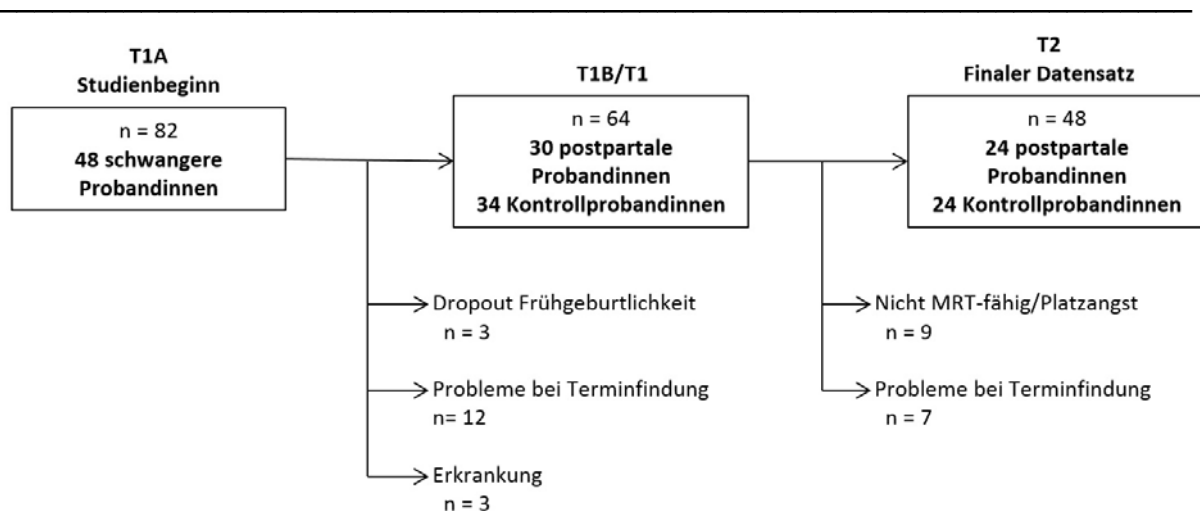


waren die VLMT-Leistung die abhängige Variable und das ACC/vmPFC-Volumen, Gruppe und Alter die unabhängigen Variablen. Es wurde in zwei Schritten vorgegangen, zunächst wurden zwei Modelle, eines mit ACC/vmPFC als unabhängige Variable und eines ohne ACC/vmPFC als unabhängige Variable berechnet. Im zweiten Schritt wurden sie anhand einer ANOVA verglichen, um herauszustellen, ob das Modell durch die Hinzufügung des ACC/vmPFC Volumens eine bessere Vorhersagekraft für die Leistung im VLMT erreicht.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv und deskriptive Analyse

Insgesamt konnten 48 Frauen in die Studie eingeschlossen werden. 24 davon waren Teil der peripartalen Gruppe und 24 Frauen gehörten zur Kontrollgruppe. Rekrutiert waren in der peripartalen Gruppe zunächst 48 schwangere Probandinnen und in der Kontrollgruppe 34 Probandinnen, jedoch lag schlussendlich nur von je 24 Frauen der Datensatz vollständig vor, da aus verschiedenen Gründen insgesamt 34 Probandinnen aus der Studie ausschieden. Nach dem Erhebungszeitpunkt T1A schieden 12 Frauen aus der Studie aus, weil sie nach der Entbindung keine Zeit mehr für die Teilnahme an dem Erhebungstermin erübrigen konnten. Bei drei Frauen trat eine behandlungsbedürftige Erkrankung auf, weitere drei Frauen hatten eine Frühgeburt. Nach dem ersten MRT-Termin (T1B) nahmen weitere 16 Probandinnen aus der peripartalen Gruppe nicht mehr an der Studie teil, weil sie im MRT Platzangst bekamen oder bei ihnen nach Geburt eine Kupferspirale eingesetzt wurde, was ein Ausschlusskriterium für das MRT darstellt (vgl. Abb. 2).



**Abbildung 2:** Flowchart zur Gewinnung des Datensatzes

Der erste Termin zur kognitiven Messung bei der peripartalen Gruppe (T1A) fand im Durchschnitt 22.27 ( $\pm 9.3$ ) Tage vor der Entbindung statt. Die erste MRT-Bildgebung (T1B) wurde im Mittel 33.5 ( $\pm 8.1$ ) Tage nach der Entbindung anberaumt. Also belief sich bei dieser Gruppe der Abstand zwischen Kognitionstermin und MRT-Bildgebung im Durchschnitt auf 55.77 ( $\pm 12.7$ ) Tage. Zum Erhebungszeitraum T2 konnten sowohl

die kognitive Messung, wie auch die MRT-Bildgebung bei beiden Gruppen, außer bei drei Probandinnen, innerhalb einer Woche durchgeführt werden.

Das Durchschnittsalter der peripartalen Gruppe betrug 28.4 ( $\pm 3.4$ ) Jahre. Die mittleren Bildungsjahre beliefen sich auf 19.2 ( $\pm 3.1$ ) Jahre. Der Altersdurchschnitt der Kontrollgruppe lag bei 25.4 ( $\pm 2.9$ ) Jahren. Im Mittel hatten diese Frauen bis zum Erhebungszeitpunkt 17.7 ( $\pm 2.7$ ) Bildungsjahre durchlaufen. Zum Vergleich dieser Werte wurden Zweistichproben-t-Tests gerechnet. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied für Bildungsjahre ( $t(38) = 1.69$ ;  $p = 0.1$ ), jedoch ein signifikanter Unterschied des Altersdurchschnitts ( $t(46) = 3.3$ ;  $p = 0.002$ ).

### **3.2 Ergebnisse der Fragebogenerhebung**

Die mittels einer Fragebogenerhebung bei allen Untersuchungsterminen gewonnenen Daten zur psychischen Befindlichkeit wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Dabei ergab sich für die Werte zu T1 in beiden Gruppen eine Normalverteilung (Peripartale Gruppe: T1A:  $p = 0.2$ ; T1B:  $p = 0.12$ ; Kontrollgruppe: T1:  $p = 0.11$ ), nicht jedoch für T2 (Peripartale Gruppe: T2:  $p = 0.01$ ; Kontrollgruppe: T2:  $p = 0.004$ ). Aufgrund der starken Abweichung von der Normalverteilung und weil die Variablen Null enthalten, wurden in diesem Fall die Daten nicht logtransformiert, sondern mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test ein Gruppenvergleich für nicht normalverteilte Daten für die jeweiligen Zeitpunkte durchgeführt.

Im Hinblick auf die psychische Stimmungslage der Frauen ergab sich nach der Überprüfung für keinen Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der peripartalen Gruppe (T1 ( $Z = -0.06$ ;  $p = 0.95$ ); T2 ( $Z = -1.21$ ;  $p = 0.23$ )).

Da die Normierung des EPDS vorgibt, dass ein Ergebnis ab dem Cut-off-Wert von 13 Punkten als depressive Stimmungslage zu bewerten ist, wird klar ersichtlich, dass bei den in die Studie einbezogenen Frauen keine entsprechende Symptomatik bestand. Bei der peripartalen Gruppe finden sich zu T1A durchschnittliche Werte von 5.91 und einen Monat nach Entbindung (T1B) Werte von 5.57. Vier Monate nach Entbindung (T2) sinkt der Wert sogar noch auf durchschnittlich 4.82. Die Kontrollgruppe liegt mit 5.90 Punkten zu T1 und 3.38 Punkten zu T2 ebenfalls deutlich nicht im Bereich der Depressivität (vgl. Tabelle 1).

	Peripartale Gruppe			Kontrollgruppe	
	T1				
Zeitpunkt	T1A	T1B	T2	T1	T2
EPDS	5.91 (3.91)	5.57 (4.46)	4.82 (4.33)	5.90 (4.65)	3.38 (3.65)

**Tabelle 1:** Ergebnisse der Fragebogenerhebungen (*Angaben in Mittelwerten, Standardabweichung*)

### 3.3 MRT-Daten zur neuronalen Plastizität

Beim Vergleich zwischen der peripartalen Gruppe und der Kontrollgruppe mittels VBM8 konnte bei der peripartalen Gruppe eine signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz (GM=grey matter) von T1 zu T2 in mehreren Regionen gefunden werden (mit einem Schwellenwert von  $k > 200$  und einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  FWE korrigiert). Es ließen sich also gruppenspezifische Veränderungen über die Zeit finden, eine Veränderung findet in der peripartalen Gruppe statt, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Tabelle 2 zeigt die MNI-Koordinaten (x,y,z) (Montreal Neurological Institute) der Voxel, die dem lokalen Maximum entsprechen.

Die Voxel-Cluster mit signifikanter Zunahme der grauen Substanz sind am ausgeprägtesten in Bereichen des präfrontalen Kortex, im anterioren cingulären Kortex (ACC) und dem ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) zu beobachten. Für ACC/vmPFC, eine verhältnismäßig großen Struktur, ergibt sich eine Clustergröße von 6.733 Voxel.

Ebenfalls signifikant, in Bezug auf die Volumenzunahme aber weniger ausgeprägt, lassen sich Veränderungen im orbitofrontalen Bereich der rechten Hemisphäre mit 1.463 Voxel, im frontalen Augenfeld der rechten Hemisphäre mit 473 Voxel, im dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) der linken Hemisphäre mit 162 Voxel und im Nucleus accumbens der linken Hemisphäre mit 156 Voxel nachgewiesen werden. Ebenso zeigen Areale im Kleinhirn, wie das Kleinhirnläppchen IV (543 Voxel) und der Kleinhirnschenkel II (157 Voxel) der linken Hemisphäre eine Zunahme des GM-Volumens (vgl. Tabelle 2).

Region	Gehirnhälfte	MNI Koordinate	Voxelcluster	Brodmann Areale
		(x, y, z)		
<b>ACC/vmPFC</b>	-	6,38,-12	6733	24, 25
<b>Orbitofrontaler Bereich</b>	R	44,57,-5	1462	10
<b>Kleinhirnläppchen VI</b>	L	-142	543	-
<b>Frontales Augenfeld</b>	R	27,33,38	473	8
<b>Dorsolateraler PFC</b>	L	-29,45,24	162	9, 10
<b>Kleinhirnschenkel II</b>	L	-147	157	-
<b>Nucleus accumbens</b>	L	-18,18,-17	156	34

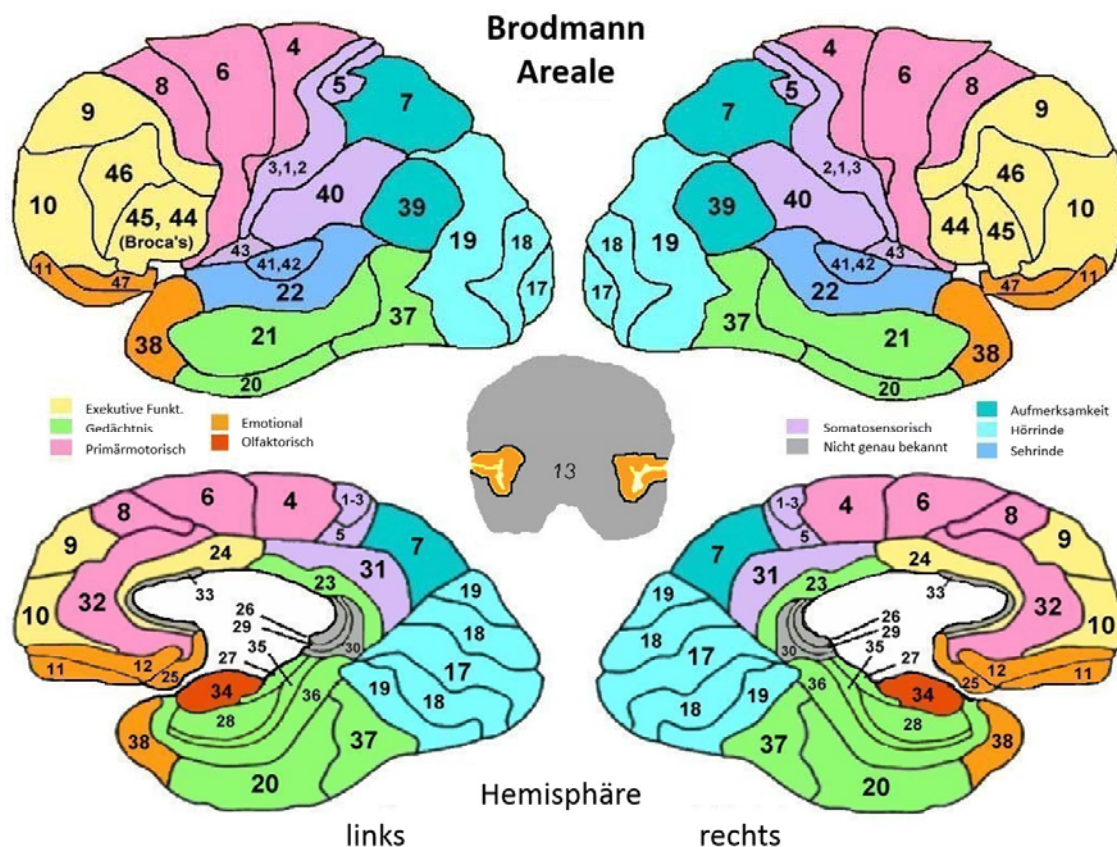
**Tabelle 2:** Clustergröße der von einer GM-Volumenzunahme betroffenen Areale bei der peripartalen Gruppe (*Volumenzunahme von T1B zu T2*)

Die Hirnregionen, in denen postpartal bei den untersuchten Probandinnen Volumenzunahmen festgestellt werden konnten, lassen sich entsprechend der von dem Neuroanatom Korbinian Brodmann vorgenommenen Unterteilung der Großhirnrinde bestimmten Arealen zuordnen. Im Einzelnen können sie wie folgt lokalisiert werden:

- ACC/vmPFC: Brodmannareale 24 und 25
- Orbitofrontaler Bereich: Brodmannareal 10
- Frontales Augenfeld: Brodmannareal 8
- Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC): Brodmannareale 9 und 10
- Nucleus accumbens: Brodmannareal 34.

Die Areale, die sich im Kleinhirn verändert haben (Kleinhirnläppchen IV und Kleinhirnschenkel II), unterliegen nicht der Brodmann-Kartographierung.

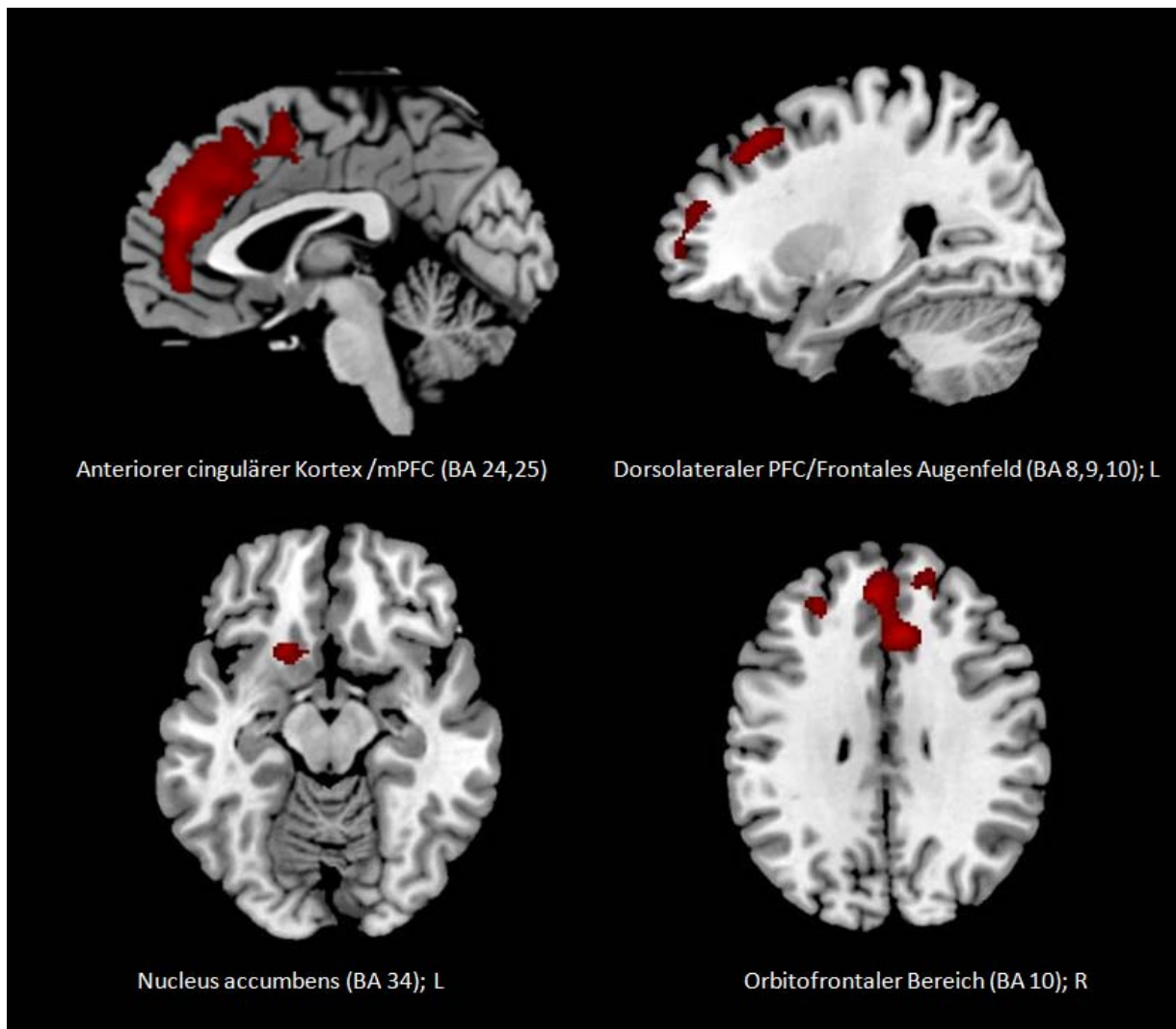
Die Unterteilung der Kortexareale, die Brodmann 1909 aufgrund deren zytologischen Architektur vornahm, wurde mittlerweile weiter spezifiziert und erweitert. Ergebnisse klinischer Forschung und neurowissenschaftliche Erkenntnisse haben wesentlich dazu beigetragen, dass heute die Areale auch funktionell unterschieden und den meisten von ihnen konkrete Funktionen zugeordnet werden können (vgl. Abbildung 3). Da die Strukturen, in denen eine Veränderung bei der peripartalen Gruppe auftritt, vor allem in Brodmannarealen zu finden sind, die zum präfrontalen Kortex gehören, ist davon auszugehen, dass sie wesentlich an den exekutiven Funktionen beteiligt sind (Bähr und Frotscher 2014; Squire und Kandel 2009).



**Abbildung 3:** Brodmann-Areale<sup>5</sup>

Die genaue Lokalisation der Volumenzunahmen und auch deren quantitative Ausdehnung kann den in Abbildung 4 zusammengestellten MRT-Aufnahmen entnommen werden. Die Schnittbilder, welche mithilfe von MRIcon gewonnen wurden, stellen die Projektionen einiger signifikanten Voxelcluster dar. Dabei sind die Areale mit signifikanter GM- Volumenzunahme von T1B zu T2 rot markiert. Die markierten Cluster zeigen eine Veränderung über die Zeit in der peripartalen Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe beim VBM-Ganzhirnvergleich. Auf den Bildern lässt sich außerdem erkennen, dass die Areale mit dem größten Zuwachs in präfrontalen Cortexregionen angesiedelt sind.

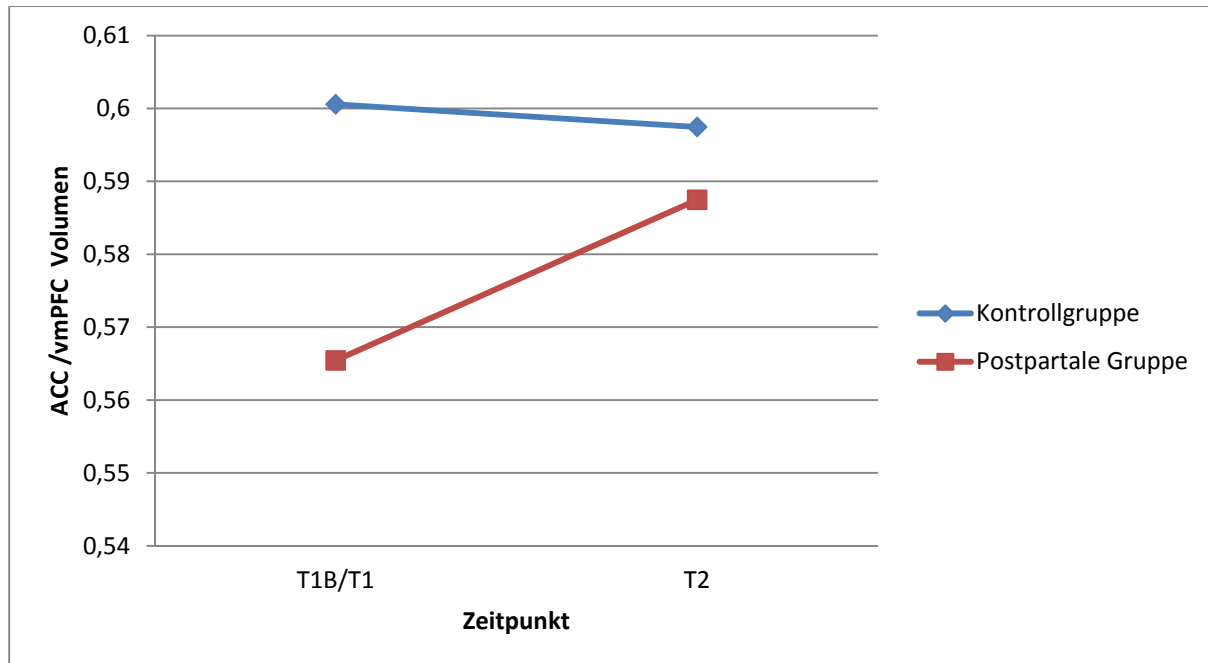
<sup>5</sup> Abbildung aus: [http://www.brainm.com/software/pubs/dg/BA\\_10-20\\_ROI\\_Talairach/Brodman%20Atlas-%20-%20Functions%20associated%20with%20area%20-%20CLICK%20ANY%20AREA%20to%20view-%20functions.htm](http://www.brainm.com/software/pubs/dg/BA_10-20_ROI_Talairach/Brodman%20Atlas-%20-%20Functions%20associated%20with%20area%20-%20CLICK%20ANY%20AREA%20to%20view-%20functions.htm) (entnommen und bearbeitet: 26.1.2016)



**Abbildung 4:** Zunahme des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen Hirnarealen der peripartalen Gruppe (Brodmann Areal, Gehirnhälfte)

Das Volumen der grauen Substanz in den betrachteten Hirnarealen war bei den Patientinnen der Peripartalgruppe zum Messzeitpunkt T1B, also 1 Monat post partum geringer als das Volumen der entsprechenden Strukturen bei der Kontrollgruppe. Es ergeben sich signifikante Volumenunterschiede zum Zeitpunkt der ersten Messung (T1B bzw. T1) zwischen den beiden Gruppen (Beispielhafte Rechnung der ACC/vmPFC Region und Vergleich mittels T-Test:  $p=0.007$ ). Bis zum Messzeitpunkt T2 gleicht sich durch die Volumenzunahme bei der peripartalen Gruppe das Volumen der untersuchten Strukturen an und ist zum Großteil nicht mehr signifikant unterschiedlich (Region ACC/vmPFC:  $p=0.11$ ). Bei der Kontrollgruppe zeigt das Gehirnvolumen in den entsprechenden Arealen im gleichen Messabstand nahezu keine Veränderung (Beispielhafte Rechnung der ACC/vmPFC Region (Vergleich mittels T-Test:  $p=0.1$ )).

Abbildung 5 verdeutlicht exemplarisch am Beispiel des ACC/vmPFC die Volumenzunahme der Struktur bei der peripartalen Gruppe im Vergleich mit der nur geringfügigen Volumenänderung bei der Kontrollgruppe.



**Abbildung 5:** Volumenänderung des ACC/vmPFC von T1 zu T2

### 3.4 Daten zu den erhobenen Hormonwerten

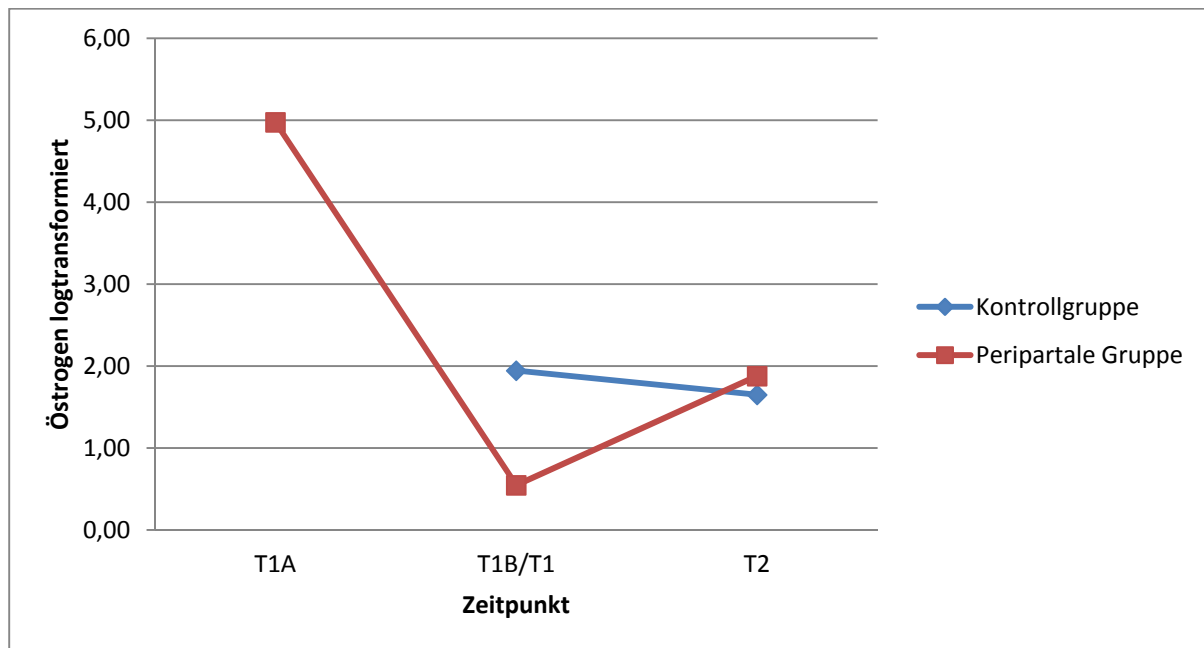
Die Daten der Hormonwerte wurden zunächst mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Dabei zeigte sich eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ( $p < .001$ ). Auch visuell wiesen die Daten eine stark schiefe Verteilung auf, weshalb sie mit dem 10er-Logarithmus logarithmiert wurden. Anschließend wurde mit den logtransformierten Daten weitergerechnet.

Im Durchschnitt sind die Östrogenwerte während der Schwangerschaft (T1A) um ein Vielfaches höher ( $M=4.98$ ;  $SE= 0.42$ ) als nach der Geburt ( $M=0.55$ ;  $SE=0.82$ ); ( $t(22)= 25.3$ ,  $p<0.05$ ). Beim zweiten Messzeitpunkt der peripartalen Gruppe (T1B), circa ein Monat nach Entbindung, liegen die Östrogenwerte deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe ( $t(44)=5.41$ ,  $p<0.001$ ). Zum dritten Messzeitpunkt (T2) nähert sich der Östrogenwert, dem der nicht schwangeren Kontrollgruppe an und ist nicht mehr signifikant unterschiedlich ( $t(43)=0.66$ ;  $p=0.51$ ). Bei der Kontrollgruppe hingegen gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen T1 ( $M=1.94$ ;  $SE=0.9$ ) und T2 ( $M=1.65$ ;  $SE=1$ ); ( $t(43)=1.04$ ;  $p=0.3$ ). Von zwei Probandinnen fehlten die hormonellen Daten wegen



Schwierigkeiten beim Speichelsammeln. In der Abbildung 6 sind die mittleren Östrogenwerte der aufeinander folgenden Messzeitpunkte dargestellt.

Außer zwei Frauen haben alle Probandinnen ihre Kinder zu T1B und T2 gestillt, was insofern erwähnenswert ist, als das Stillen eine Zyklusunterdrückung bewirkt und einen niedrigen Östrogenspiegel während der Stillzeit zur Folge hat. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass der Hormonspiegel über die Gruppe hinweg einer einheitlichen Beeinflussung unterliegt.



**Abbildung 6:** Speichelöstrogenwerte

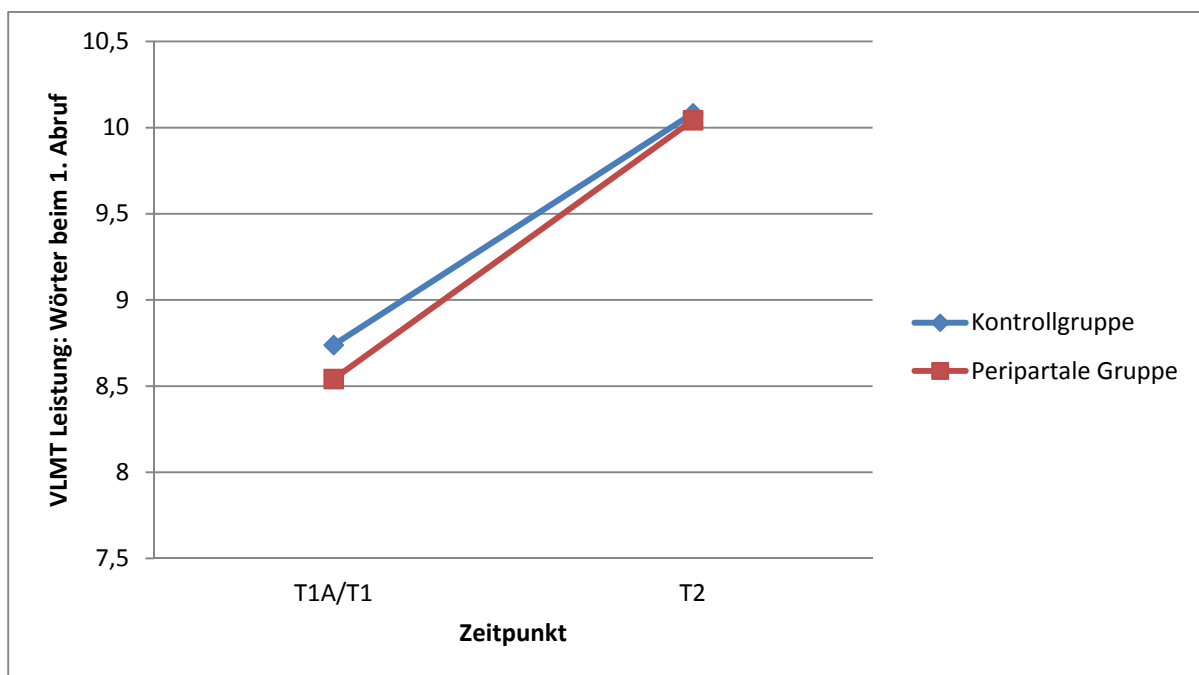
### 3.5 Ergebnisse des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Beide erhobenen Variablen zur Leistungsfähigkeit des Kurzzeitgedächtnisses, die mittlere Leistung im VLMT und die durchschnittliche Anzahl gemerkter Wörter im ersten Durchgang, wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Dabei ergab sich für die Werte zu T1 eine Normalverteilung (VLMT\_mean:  $p=0.1$ ; VLMT\_1. Abruf:  $p=0.05$ ), nicht jedoch für T2 (VLMT\_mean:  $p=0.03$ ; VLMT\_1. Abruf:  $p=0.05$ ). Die Verteilung wurde zudem auch anhand von Histogrammen visuell auf Normalverteilung untersucht, in welchen sie keine große Abweichung zeigten, weshalb mit den ursprünglichen Werten weitergerechnet wurde.

Es gab weder zu T1 noch zu T2 einen signifikanten Unterschied in der mittleren Leistung im VLMT und auch nicht der Leistung beim ersten Abruf zwischen peripartaler Gruppe und Kontrollgruppe ( $t(45)=0.02$ ;  $p=0.99$ ). Beide Gruppen verbessern sich sig-

nifikant von T1 zu T2 (vgl. Abb. 7) (Peripartale Gruppe:  $t(45)=2.51$ ;  $p=0.02$ ; Kontrollgruppe:  $t(45)=1.66$ ;  $p=0.11$ ). Die Daten des VLMT-Tests konnten bei einer Probandin aus der Kontrollgruppe zu T1 nicht ausgewertet werden, da die Betreffende jeweils nur die ersten drei Buchstaben der Wörter eingegeben hatte.

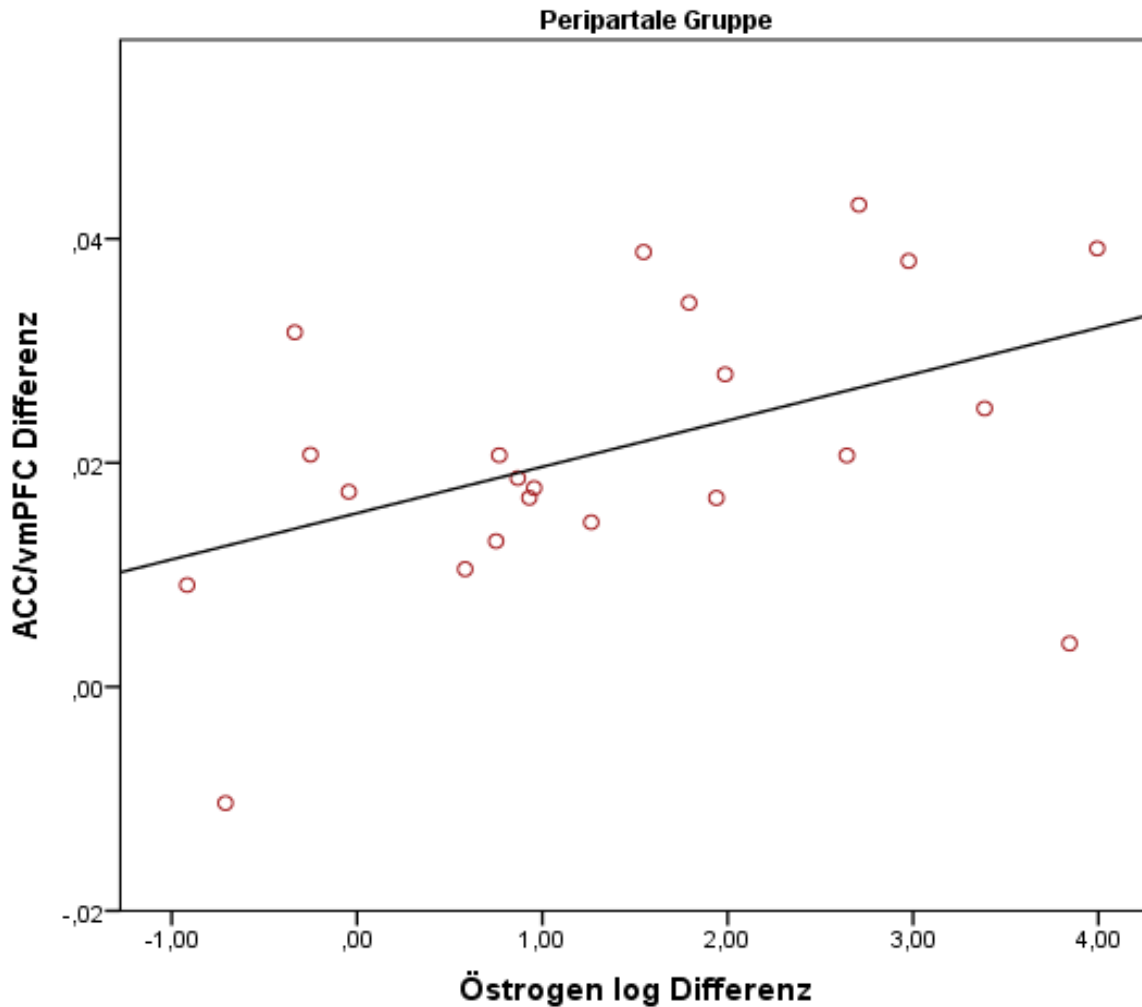
Die Frauen der peripartalen Gruppe merkten sich beim Messzeitpunkt T1A beim ersten Durchgang des VLMT im Mittel 8.5 Wörter, die Kontrollgruppe 8.7 Wörter. Beim zweiten Messzeitpunkt waren es in der peripartalen Gruppe im Durchschnitt 10.0 Wörter, ein Ergebnis, das die Probandinnen der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 10.1 Wörtern nahezu identisch erreichte (vgl. Abbildung 7). Der Mittelwert der gemerkten Wörter über die gesamte Aufgabe hinweg betrug bei der peripartalen Gruppe zu T1A 12.0 Wörter und zu T2 11.94 Wörter. Bei der Kontrollgruppe betrug die durchschnittlich gemerkten Wörter zu T1 12.01 und zu T2 12.52 Wörter.



**Abbildung 7:** Leistung im VLMT zu T1 und T2

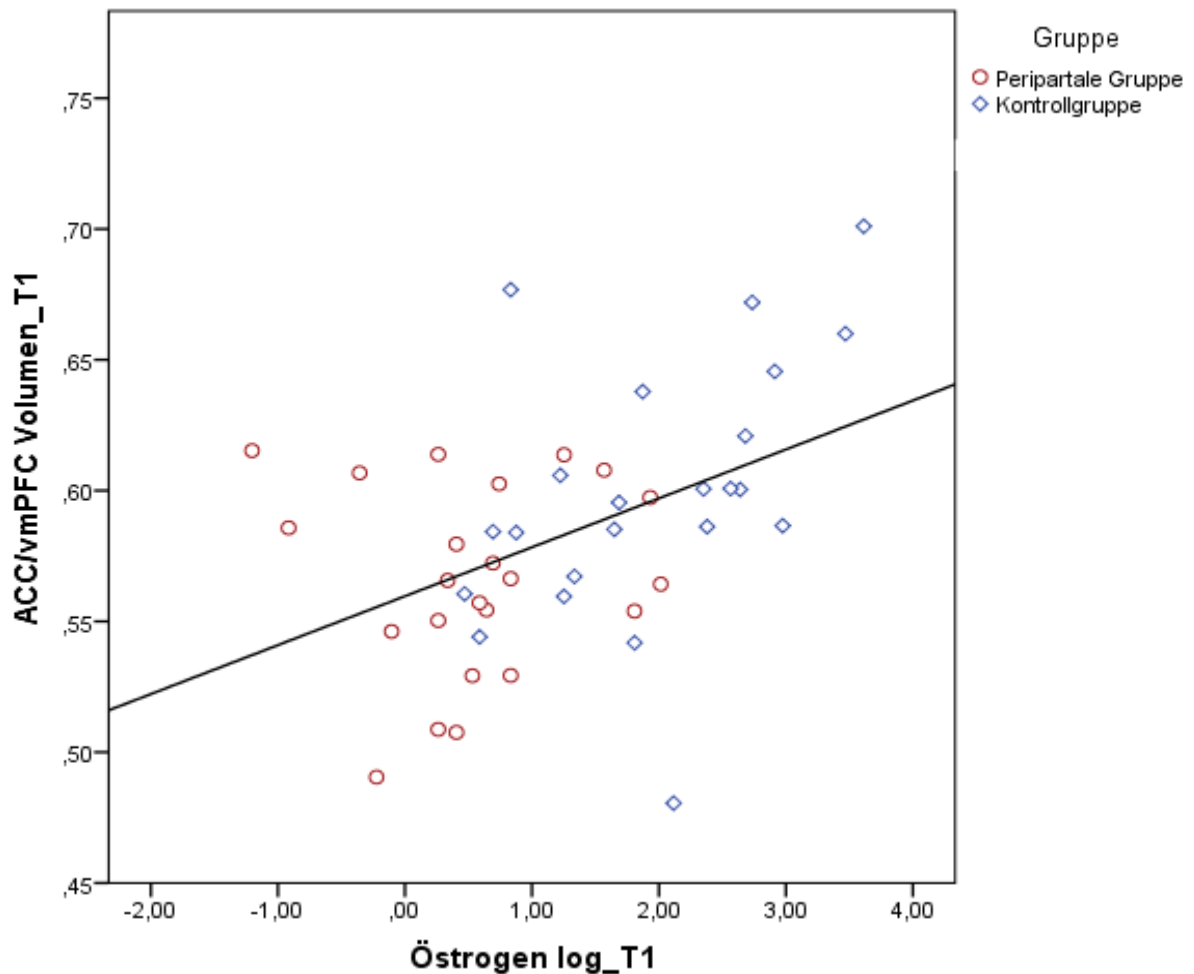
### 3.6 Korrelation der Hormonwerte mit strukturellen Veränderungen im Gehirn

Um eine mögliche Verbindung zwischen dem gleichzeitig postpartal auftretenden Anstieg des Östrogenwertes und der Zunahme des GM-Volumens herauszustellen, wurden zwischen dem größten Voxelcluster und dem Östrogenspiegel zu T1B und T2 Korrelationsanalysen berechnet. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Volumenzunahme im ACC/vmPFC und der Zunahme der postpartalen Östrogenwerte bei den Müttern nach Geburt ( $r=0.46$ ,  $p=0.03$ ) (vgl. Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Korrelation der Östrogenveränderungen (*Östrogen T2 – Östrogen T1*) und ACC-Veränderungen (*ACC Volumen T2 – ACC-Volumen T1*) nach der Geburt

Des Weiteren korrelierte zum ersten Messzeitpunkt, an denen beide Werte erhoben wurden (T1B), auch das Volumen der grauen Hirnsubstanz im ACC/vmPFC aller Probandinnen beider Gruppen positiv mit den gemessenen Östrogenwerten ( $r=0.45$ ,  $p=0.002$ ) (vgl. Abbildung 9). Bei Probandinnen mit einem höheren Östrogenspiegel war zu diesem Zeitpunkt auch ein größeres ACC/vmPFC-Volumen nachzuweisen. Die Korrelation ist auch dann noch signifikant, wenn man die Zugehörigkeit zur Gruppe (peripartale Gruppe/KG) kontrolliert.



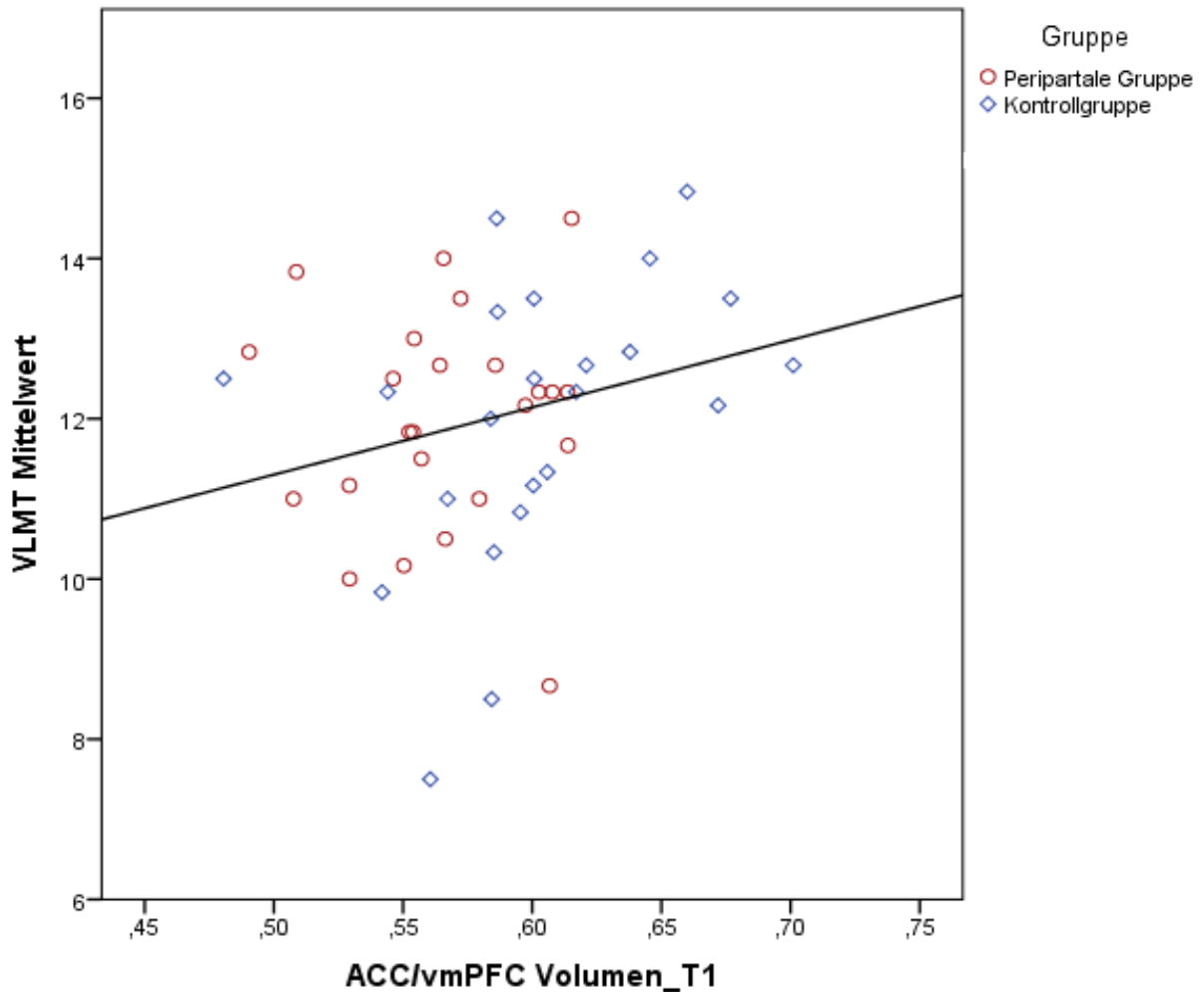
**Abbildung 9:** Korrelation der Östrogenwerte und des ACC/vmPFC Volumens zu T1

### 3.7 Zum Zusammenhang des GM-Volumens von ACC/vmPFC mit kognitiven Leistungen

Zwei multiple Regressionen wurden durchgeführt, um die mittlere Leistung im VLMT in Abhängigkeit von ACC/vmPFC-Volumen, Gruppe und Alter vorherzusagen. Die Variable Alter wurde deshalb in die Berechnung mit aufgenommen, weil das Alter sowohl mit Hirnvolumen als auch mit Gedächtnisleistung korreliert. Dazu wurden zwei Modelle angenommen: Ein Modell mit lediglich Alter und Gruppe als abhängigen Variablen und ein zweites Modell mit Alter, Gruppe und ACC/vmPFC-Volumen als abhängigen Variablen. Anschließend wurden die beiden Modelle mittels ANOVA verglichen ( $F(1,34)=3.22$ ;  $p=0.06$ ). Dabei zeigte sich, dass das Modell, das die Variable ACC/vmPFC mit einschloss, die Leistung im VLMT besser voraussagt. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass Frauen mit höherem ACC/vmPFC-Volumen zu T1

im Schnitt auch eine bessere Leistung im VLMT zeigten. Das Ergebnis ist mit  $p=0.06$  zwar nicht signifikant, jedoch als statistischer Trend zu bezeichnen.

Da Gruppe ( $p=0.8$ ) und Alter ( $p=0.6$ ) keinen signifikanten Einfluss auf die Leistung im VLMT zeigen, werden sie in der Abbildung nicht berücksichtigt (vgl. Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Korrelation zwischen ACC/vmPFC Volumen und VLMT-Leistung zum Messzeitpunkt T1A/T1

---

## 4. Diskussion

In der vorliegenden longitudinalen Studie wurde peripartale neuronale Plastizität sowie deren Zusammenhang zu hormonellen und kognitiven Veränderungen in der peripartalen Zeit untersucht. Dafür wurde die Veränderung der Gehirnstruktur einer Gruppe von Frauen kurz nach der Entbindung und weitere drei Monate später mit der Gehirnstruktur einer Kontrollgruppe verglichen. Betrachtet wurden ausschließlich Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz.

Bei der peripartalen Gruppe ließ sich für den Zeitraum zwischen einem Monat und vier Monaten nach der Geburt eine signifikante Zunahme der grauen Hirnsubstanz in einigen Arealen finden. Die Areale konzentrieren sich vor allem auf Regionen des präfrontalen Kortex, wie den anterioren cingulären Kortex mit dem ventromedialen präfrontalen Kortex (ACC/vmPFC), den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), den orbitofrontalen Bereich sowie das frontale Augenfeld. Zusätzlich zeigen Areale des Kleinhirns wie das Kleinhirnläppchen IV und der Kleinhirnschenkel II eine GM-Volumenzunahme nach Entbindung.

Die Verlaufskurve der Volumenänderung bei der peripartalen Gruppe, die zunächst deutlich unterhalb dem Wert der Kontrollgruppe liegt, sich diesem aber während der postpartalen Monate wieder annähert, lässt vermuten, dass es im Verlauf der Schwangerschaft zu einer Volumenabnahme in den vorher genannten Arealen kam, die nach Ende der Schwangerschaft wieder kompensiert wird. Was in der vorliegenden Studie beobachtet wird, ist also am wahrscheinlichsten als ein Normalisierungsprozess zu verstehen. Am Beispiel des ACC/vmPFC konnte exemplarisch gezeigt werden, dass einen Monat nach der Geburt das Volumen noch signifikant unter dem des entsprechenden Areals bei der Kontrollgruppe lag. Nach weiteren drei Monaten entsprachen sich die Volumina des ACC/vmPFC bei beiden Gruppen weitgehend.

In der Auswertung der erhobenen Daten wurden außerdem hormonelle Schwankungen, die eine Schwangerschaft begleiten, in Zusammenhang mit den hirnstrukturellen Veränderungen betrachtet. Die postpartale Volumenzunahme im ACC/vmPFC geht mit einer Zunahme des postpartalen Östrogenspiegels – der zunächst nach Verlust der Plazenta drastisch abfällt – einher und beide Variablen korrelieren positiv miteinander.

Entgegen der durch vorliegende Literatur gestützten Vermutung fanden sich trotz der beobachteten hirnstrukturellen Veränderungen zu keinem Zeitpunkt Unterschiede in

der mit einer verbalen Gedächtnisaufgabe überprüften kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen peripartaler und Kontrollgruppe. Es zeigte sich jedoch in beiden Gruppen ein positiver Trend des ACC/vmPFC-Volumens in Bezug auf die gemittelte Leistung im VLMT zum ersten Messzeitpunkt. Dies lässt auf einen schwachen Zusammenhang zwischen der ACC/vmPFC-Größe und der kognitiven Leistungsfähigkeit schließen.

#### **4.1 Postpartale neuronale Plastizität**

Wie oben dargelegt, ließ sich bei der peripartalen Gruppe für den Zeitraum zwischen einem und vier Monaten nach der Geburt eine signifikante Zunahme der grauen Hirnsubstanz in einigen Regionen nachweisen. Am Beispiel des ACC/vmPFC konnte jedoch gezeigt werden, dass einen Monat nach der Geburt das Volumen bei der peripartalen Gruppe noch signifikant unterhalb dem des entsprechenden Areals bei der Kontrollgruppe lag. Nach vier Monaten hatten sich die Werte wieder angenähert, die der peripartalen Gruppe entsprachen jedoch noch nicht ganz denen der Kontrollgruppe (der Unterschied ist jedoch nicht mehr signifikant).

Die gefundene Verlaufskurve legt nahe, dass es während der Schwangerschaft zunächst zu einer Volumenabnahme in bestimmten Arealen kommt, die mit einer erneuten Volumenzunahme nach Entbindung kompensiert wird. Für diese Annahme sprechen die Befunde aus einer Studie, die als einzige das Gehirn der Frauen schon während der Schwangerschaft mit bildgebenden Verfahren untersucht hat: Oatridge und Kollegen (2002) schildern, dass es zunächst über die Zeit der Schwangerschaft hinweg zu einer Gehirnvolumenabnahme bei einer gleichzeitigen Ausdehnung der Ventrikel kommt, wobei die niedrigsten Werte bei Entbindung zu beobachten sind. Danach findet sich eine postpartale Volumenzunahme, sodass die Werte sechs Monate nach Entbindung wieder den Werten vor der Schwangerschaft entsprechen. Die Untersuchung von Oatridge und Kollegen liefert somit eine wichtige Interpretationsgrundlage für die vorliegende Studie. Jedoch ist die Untersuchungsgruppe von Oatridge und Kollegen mit lediglich 9 Studienteilnehmerinnen sehr klein und außerdem wurden keine Daten einer Kontrollgruppe erhoben, was die Validität der Studie senkt. Auch methodisch lassen sich die Studien nicht direkt vergleichen, da Oatridge und Kollegen die MRT-Bilder visuell und volumetrisch, nicht jedoch mit VBM auswerteten. Schließlich wurde von den Autoren das gesamte Hirnvolumen beurteilt und nicht nur die graue Hirnsubstanz, wie dies in der Studie, über die hier berichtet wird, der Fall ist.

Auch mit einer weiteren Studie, die postpartale Plastizität untersucht, stehen die hier dargelegten Ergebnisse in Einklang. Kim und Kollegen (2010) finden ebenfalls einen postpartalen Volumenzuwachs der grauen Substanz im präfrontalen Kortex, dem Parietallappen sowie in Arealen des Mittelhirns. Die Ergebnisse scheinen vergleichbar, denn methodisch ähnelt diese Studie der vorliegenden sehr. Die jeweiligen Erhebungszeitpunkte sind gleich gewählt und die Analysen der Bilddaten wurden ebenfalls mit VBM durchgeführt. Als Einschränkung ist jedoch zu nennen, dass Mehrfachschwangere in die Studie von Kim und Kollegen eingeschlossen wurden. Aus Tierstudien ist bekannt, dass Mehrfachschwangerschaften zu langanhaltenden Veränderungen im Gehirn des Muttertieres führen (Bridges 2015; Kinsley et al. 1999). Insofern ist die Auswahl der Probandinnen in der Studie von Kim und Kollegen durchaus kritisch zu bewerten. Zudem wurden keine Daten einer Kontrollgruppe erhoben.

Dass die Volumina der untersuchten Hirnstrukturen zum Zeitpunkt T2 bei der peripartalen Gruppe noch geringer sind als bei der Kontrollgruppe, kann verschiedene Ursachen haben. Die wahrscheinlichste Erklärung dürfte sein, dass der Normalisierungsprozess vier Monate post partum noch nicht abgeschlossen ist, also mit dem Studiendesign nicht der gesamte Prozess der Ausbildung neuer Hirnstrukturen erfasst werden konnte. Laut Oatridge et al. (2002) entspricht die Größe der Gehirnvolumina erst sechs Monate nach der Geburt wieder dem Wert vor der Schwangerschaft.

Ein weiterer Grund für den Unterschied könnte in der unterschiedlichen Altersstruktur von peripartaler und Kontrollgruppe zu finden sein, denn die Frauen der peripartalen Gruppe sind im Durchschnitt 3 Jahre älter als die der Kontrollgruppe. In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass mit dem Alter das Volumen der grauen Hirnsubstanz abnimmt (Bourisly et al. 2015). Die geringeren Volumina der peripartalen Gruppe zu T2 könnten demnach auch dem bestehenden Altersunterschied geschuldet sein.

Die größten neuroplastischen Veränderungen nach Entbindung zeigen sich in der vorliegenden Studie hauptsächlich im Bereich des präfrontalen Kortexes. Das volumetrisch größte Areal, in dem eine postpartale Volumenzunahme gefunden wird, ist die Region des ACC/vmPFC.

Grundsätzlich gilt der präfrontale Kortex als Weichensteller für situationsangemessenes menschliches Verhalten. So beschreibt Thier (2006) den präfrontalen Kortex als „wesentliches Element in einem neuronalen System, das unter Berücksichtigung des



gegebenen Kontextes das jeweils adäquate Verhalten auswählt“. Gemeinhin gilt beim Menschen der ACC als Region der emotionalen Gedächtnisverarbeitung (Klimecki 2015; Mak et al. 2009).

Veränderungen in dieser Hirnregion stehen demnach in einem Zusammenhang mit der Verhaltenssteuerung und mit dem Erlernen neuer Verhaltensweisen. Während der Schwangerschaft und der postpartalen Zeit kommt es zu einem weitreichenden Wandel in der Stimmungslage und im Verhalten der werdenden Mutter. Ein dem Kind zugewandtes Verhalten rückt – zumindest für eine bestimmte Zeit – in den Mittelpunkt des täglichen Lebens. Es kommt zur Ausbildung eines bestimmten Mutterverhaltens, das den Schutz und die Fürsorge für das Neugeborene umfasst (Leckman und Herman 2002). Eine zur Mutter gewordene Frau muss vollkommen neue Verhaltensweisen adaptieren und die Bedürfnisse des Neugeborenen lesen lernen.

Das Neu-Erlernen von Verhaltensweisen wie das Mutter-Sein wird demnach die in die Verhaltenssteuerung involvierten Regionen des präfrontalen Kortex möglicherweise sehr beanspruchen. Es erscheint daher naheliegend, dass gerade in dieser Region während der postpartalen Zeit so deutliche Veränderungen zu beobachten sind. Tatsächlich existieren zahlreiche wissenschaftliche Befunde, die eine Beteiligung präfrontaler Strukturen und dabei insbesondere des cingulären Kortex an der Ausbildung von Mutterverhalten belegen (Fleming und Korsmit 1996; Salmaso et al. 2011; Slotnick und Nigrosh 1975). Studien mit Ratten zeigen, dass das Erlernen von Mutterverhalten mit strukturellen Veränderungen in Regionen wie mPOA, Amygdala, dem parietalen Kortex und dem präfrontalen Kortex einhergeht (Fleming und Korsmit 1996). In weiteren Studien fanden Salmaso und Kollegen (2011), dass bei Ratten bereits drei Stunden nach der Geburt eine strukturelle Veränderung im ACC stattfindet. Außerdem beobachteten beispielsweise Slotnick und Nigrosh (1975) in Läsionsstudien an Ratten nach Zerstörung des ACC ein desorganisiertes Mutterverhalten.

Auch beim Menschen sind bestimmte Hirnregionen für ein intaktes Mutterverhalten relevant. In Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), konnten Strukturen identifiziert werden, die bei Mutter-Kind-Interaktionen aktiviert werden. So berichten etwa Wan et al. (2014) in einer Studie zum Thema „The neural basis of maternal bonding“ eine höhere Aktivierung frontaler Regionen bei Müttern, wenn sie Videos mit ihrem eigenen Kind sahen, verglichen mit der Aktivierung beim Betrachten eines Videos mit einem fremden Kind. In einer Studie von Lorberbaum et al. (2002) wurden ebenfalls mit fMRT die aktiven Gehirnregionen untersucht, während Mütter

auditive Stimuli in Form des Schreiens des eigenen Kindes im Vergleich mit Kontrollgeräuschen zu hören bekamen (Lorberbaum et al. 2002). Eine erhöhte Aktivität beim Schreien der Kinder zeigten der cinguläre Kortex, präfrontale Areale, der orbitofrontale Kortex sowie die medialen thalamischen Kerne. Diese Funde wurden in weiteren Studien repliziert (Swain 2011).

#### **4.2 Neuroplastizität im Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen**

Bei der peripartalen Gruppe kann aufgrund der drei Zeitpunkte, zu denen Östrogenwerte gemessen wurden, eine prä- und postpartale Verlaufskurve der Hormonausschüttung beschrieben werden. Einen Monat vor der Entbindung liegen die Hormonwerte um ein Vielfaches über dem Normalniveau. Einen Monat nach Geburt sind sie auf subnormale Werte abgefallen, drei Monate später sind sie wieder auf Werte eines normalen Zyklus angestiegen. Die Werte des Östrogens der Kontrollgruppe bleiben zu beiden Messzeitpunkten nahezu konstant.

Betrachtet man lediglich die Messzeitpunkte T1B/T1 und T2, so zeigen die Hormonwerte der peripartalen Gruppe einen ähnlichen Verlauf wie die Entwicklung des Volumens der grauen Substanz in bestimmten Regionen des präfrontalen Kortex: Ein subnormaler Wert nähert sich im Sinne einer Renormalisierung wieder dem Normalniveau an.

Diese Parallelität der Veränderungen wird durch eine korrelative Analyse bestätigt: Zwischen dem postpartalen Anstieg der Östrogenwerte von T1B zu T2 und der Zunahme des GM-Volumens im selben Zeitraum zeigt sich ein positiver Zusammenhang. Zudem korreliert zu T1B das gemessene GM-Volumen positiv mit dem gemessenen Östrogenwert. Höhere Östrogenwerte sind also mit einem größeren GM-Volumen im ACC/vmPFC assoziiert. Wird das Gehirnvolumen postpartal tatsächlich von steigenden Hormondosen beeinflusst, so sollte auch ein Unterschied zwischen Frauen nachweisbar sein, bei denen der Anstieg der Östrogenwerte nach der Geburt unterschiedlich stark ist. Und genau das ist der Fall: Bei höheren Östrogendosen zum Messzeitpunkt T1, sind bei den betreffenden Frauen zu T1 auch bereits größere GM-Volumina des ACC/vmPFC zu beobachten.

Daraus ergibt sich ein Hinweis dafür, dass die während der Phase der Renormalisierung in der postpartalen Zeit zu beobachtende neuronale Plastizität mit prä- und postpartalen hormonellen Veränderungen assoziiert ist. Damit handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die erste Untersuchung, aufgrund deren Ergebnisse ein Zusam-

menhang zwischen der Ausschüttung von Östrogenen und peripartaler Neuroplastizität angenommen werden kann. Eine gewisse Nähe zu dieser Annahme haben die Ergebnisse von mehreren Untersuchungen, die sich mit der Frage nach Gehirnveränderungen während des Menstruationszyklus beschäftigt haben. Dabei konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Fluktuationen des Hormonspiegels während eines Menstruationszyklus mit Veränderungen der Gehirnstruktur einhergehen (De Bondt et al. 2013; Franke et al. 2015; Hagemann et al. 2011; Lisofsky et al. 2015). Allerdings ist die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie mit Erhebungen, die während eines normalen Zyklus durchgeführt wurden, deutlich eingeschränkt, denn während der Menstruation sind viel geringere Hormonschwankungen zu verzeichnen, als dies während einer Schwangerschaft der Fall ist. Außerdem ist die Literatur zu östrogenassoziierten hirnstrukturellen Veränderungen nicht einheitlich. Neben Studien, in denen Zyklusphasen mit hohen Östrogenwerten mit einer Zunahme des Hippocampusvolumen assoziiert werden (Lisofsky et al. 2015), existieren auch Studien, die in den Phasen hoher gemessener Östrogenwerte während des Zyklus ein geringeres GM-Volumen im ACC und in anderen Hirnarealen beobachten (De Bondt et al. 2013; Peper et al. 2009).

Betrachtet man die Datenlage zum Messzeitpunkt T1, also ca. einen Monat vor Geburt, an dem die Östrogenwerte um ein Vielfaches über dem Normalniveau liegen und zieht in Betracht, dass zwei Monate später (T1B) die gemessenen Hirnvolumina noch durchweg unterdurchschnittlich sind, legt sich die Hypothese nahe, dass während der Schwangerschaft die Zunahme der Hormonwerte mit einer Abnahme des Gehirnvolumens in bestimmten Regionen einhergeht: Besonders hohe Östrogenwerte scheinen also mit geringeren Hirnvolumina assoziiert zu sein. Die Annahme, dass es präpartal zu einer Gehirnvolumenabnahme kommt, wurde durch die bereits erwähnte Untersuchung von Oatridge und Kollegen (2002) bestätigt. Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass postpartal der Anstieg des Östrogenspiegels mit einer Volumenzunahme des ACC/vmPFC und von Strukturen in anderen präfrontalen Arealen einhergeht. Diese zunächst widersprüchlich erscheinenden Vorgänge werden erklärbar, wenn man davon ausgeht, dass je nach Wirkdauer und Wirkdosis der Effekt von Östrogenen auf das Gehirn unterschiedlich sein kann. Dass es solche nichtlinearen Effekte der Hormonausschüttung geben kann, dass also Dosiserhöhung und Wirkdauer nicht in jedem Fall zu einer Wirkungssteigerung führen, wurde bereits in der Einleitung am Beispiel der – sicherlich nur bedingt vergleichbaren – Folgen unterschiedlicher Dauer

und Intensität einer HRT-Anwendung gezeigt. Denn während HRT zunächst zu größeren Volumina des rechten Hippocampus führt, zeigt sich mit längerer Dauer der Anwendung eine negative Korrelation zum Hippocampusvolumen (Lord et al. 2008). Zumindest theoretisch ist also ein ähnliches Phänomen auch im Hinblick auf die prä- und postpartale Östrogenausschüttung denkbar.

Zu bedenken ist aber auch, dass eine einseitige bzw. ausschließliche Betrachtung der Östrogene wahrscheinlich wichtige Aspekte der Wirkung anderer Hormone wie etwa Progesteron und Cortisol während der Schwangerschaft vernachlässigt. Studien deuten beispielsweise darauf hin, dass der gemeinsame Effekt von Östrogenen und Progesteron zu einer Gehirnvolumenabnahme führt (Lisofsky et al. 2015; Woolley und McEwen 1993).

Zudem spielt in der peripartalen Zeit noch eine Vielzahl weiterer Faktoren eine Rolle, die in der vorliegenden Studie nicht betrachtet wurden und die ebenfalls an neuronaler Plastizität beteiligt sein könnten. So kommt es während der Schwangerschaft zur Erhöhung des Spiegels weiterer Hormone wie beispielsweise des Progesterons. Nach der Entbindung, zu Beginn der Stillzeit, werden verstärkt Hormone wie Prolaktin und Oxytocin ausgeschüttet. Aber auch Umwelteinflüsse wie die Mutter-Kind-Interaktion oder veränderte Schlafgewohnheiten können an den peripartalen neuroplastischen Veränderungen beteiligt sein.

Alle Informationen zusammenfassend könnte angenommen werden, dass die in der vorliegenden Studie gefundene schwangerschaftsassozierte Volumenveränderung der grauen Hirnsubstanz die Folge einer von Hormonen gesteuerten Umstrukturierung ist. Diese Umstrukturierung vollzieht sich im Bereich des ACC/vmPFC und anderer präfrontaler Regionen durch einen präpartalen Abbau und einen postpartalen Zuwachs des Gehirnvolumens.

#### **4.3 Verbales Kurzzeitgedächtnis**

Der durchgeführten Studie lag die Hypothese zugrunde, dass im Verlauf einer Schwangerschaft bei den werdenden Müttern Veränderungen kognitiver Fähigkeiten zu beobachten sind. Deshalb sollten die Probandinnen eine Lernaufgabe bearbeiten, die das Merken von Wörtern über einen Zeitraum von einigen Minuten erfordert und damit eine Leistung des Arbeitsgedächtnisses widerspiegelt. Im Mittelpunkt stand dabei die Frage, ob peripartale Einbußen in der Leistungsfähigkeit des verbalen Kurzzeitgedächtnisses auftreten. Dies konnte durch die Untersuchungsergebnisse nicht

bestätigt werden, denn die peripartale Gruppe unterscheidet sich hinsichtlich der Leistungsfähigkeit des verbalen Kurzzeitgedächtnisses nicht von der Kontrollgruppe. Sowohl die mittlere Leistung im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) als auch die Anzahl der gemerkten Wörter im ersten Durchgang waren in beiden Gruppen im Durchschnitt gleich. Bei der zweiten Testung verbesserten sich sowohl die Kontroll- als auch die peripartale Gruppe in gleicher Weise signifikant.

Die Mehrheit der bisherigen Studien beschreibt eine Verschlechterung des verbalen Gedächtnis bei Schwangeren (Glynn 2010; de Groot et al. 2006; Mickes et al. 2009; Wilson et al. 2011) und steht damit im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Dies könnte deshalb der Fall sein, weil in der durchgeführten Studie moderierende Variablen die Leistung bei der Testung des verbalen Arbeitsgedächtnisses beeinflusst haben könnten.

So könnte ein naheliegender Grund für das Ausbleiben kognitiver Leistungseinbußen in probandenspezifischen Größen zu sehen sein: Die untersuchten Frauen verfügen über ein überdurchschnittlich hohes Bildungsniveau. Die mittleren Bildungsjahre beliefen sich bei der peripartalen Gruppe auf 19.2, bei der Kontrollgruppe auf 17.7 Jahre. Berücksichtigt man dazuhin die Rekrutierung der Probandinnen über universitäre Netzwerke, so kann die lange Bildungszeit mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer Hochschulausbildung gleichgesetzt werden. Damit gehören die untersuchten Probandinnen zu den lediglich 20% der Frauen, die in der Altersgruppe von 25 – 30 Jahren in Deutschland über einen Hochschulabschluss verfügen (Autorengruppe Bildungsberichterstattung 2014, S. 237). Eine relative leichte Aufgabenanforderung wie sie der VLMT mit sich bringt, dürfte deshalb von dieser Personengruppe mit ihrem hohen Bildungsniveau und ihren automatisierten Lernstrategien ohne Probleme zu bewältigen gewesen sein. Dafür sprechen auch die von beiden Gruppen zu beiden Messzeitpunkten erzielten guten Ergebnisse.

Auch weitere personenbezogene Aspekte können von Bedeutung sein: Zum einen erbrachten die Ergebnisse des EPDS-Fragebogens keinerlei Anzeichen für eine depressive Stimmungslage bei den Frauen der peripartalen Gruppe. Zum anderen war das Design der vorliegenden Studie aufwendig und erforderte ein hohes Maß an Motivation der (werdenden) Mütter. Sie mussten an mehreren Untersuchungsterminen kurz um die Entbindung herum und teilweise auch mit ihrem Neugeborenen gemeinsam teilnehmen. Geht man davon aus, dass eine depressive Stimmungslage die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (Hampson et al. 2015; Pio de Almeida et al.

2011), , während Faktoren wie hohe Motivation und gute soziale Einbindung sie verbessern, so kann die Abwesenheit von negativen und das Vorhandensein positiv beeinflussender Faktoren eine Erklärung für die gute kognitive Leistungsfähigkeit der Probandinnen in der vorliegenden Studie sein. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung könnten in Bezug auf diesen Fall nicht auf die Grundgesamtheit generalisiert werden.

Allerdings sind auch einige Untersuchungen zu nennen, die unsere Ergebnisse stützen und ebenfalls keine Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit finden. Logan et al. (2014), deren Studie im Design der vorliegenden entspricht, untersuchten verschiedene Aspekte der Kognition und des Gedächtnisses von 21 peripartalen Frauen und 21 Kontrollprobandinnen. Zwischen der peripartalen Gruppe und einer Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied in der Messung kognitiver Parameter, obwohl die Gruppe der peripartalen Frauen subjektiv von größeren Gedächtnisproblemen berichtet. Die Autoren stellen deshalb die Hypothese auf, dass die fehlenden Unterschiede möglicherweise der nicht schwangerschaftsbezogenen Aufgabenstellung geschuldet sind. Auch mit einer weiteren Studie zur Überprüfung kognitiver Leistungen während und nach der Schwangerschaft stehen unsere Ergebnisse im Einklang: Christensen und Kollegen (2010) haben in einer breit angelegten Langzeituntersuchung an einer repräsentativen Stichprobe von Frauen während und nach der Schwangerschaft zeigen können, dass peri- und postpartal keine signifikanten Veränderungen kognitiver Fähigkeiten zu verzeichnen waren. Untersucht wurden Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis sowie sofortiger und verzögerter Abruf im California Verbal Learning Test, der dem VLMT stark ähnelt. Lediglich bei Frauen in der Spätschwangerschaft konnte eine Verschlechterung im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit beobachtet werden. Den Unterschied zwischen ihren Ergebnissen und den von Studien, die kognitive Leistungseinbußen feststellten, führen die Autoren auf Stichprobenverzerrungen zurück. Sie sehen die Hauptursache dafür in der Rekrutierung freiwilliger Untersuchungsteilnehmerinnen, die nicht den „durchschnittlichen“ schwangeren Frauen entsprechen, die sie in ihrer Studie hatten.

#### **4.4 Neuronale Plastizität im Zusammenhang mit kognitiver Leistung**

Zu den Zielen der durchgeführten Studie zählte auch die Suche nach einem Zusammenhang von hirnstrukturellen Veränderungen in der peripartalen Zeit mit kognitiven Leistungen. Es fanden sich vor allem Veränderungen in präfrontalen Hirnarealen, die

mit den sogenannten exekutiven Funktionen assoziiert sind. Die größte Veränderung in Form einer postpartalen Volumenzunahme zeigte sich im Bereich des ACC/vmPFC. Wie bereits dargelegt, erfüllen diese Strukturen wichtige Aufgaben im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis und sind zudem für weitere exekutive Funktionen wie Aufmerksamkeits- und Handlungssteuerung mitverantwortlich (D'Esposito 2007; Riley und Constantinidis 2016).

Auch die anderen Areale im präfrontalen Kortex, in denen sich Veränderungen fanden, wie der orbitofrontale Bereich und der dorsolaterale präfrontale Kortex tragen zur Regelung exekutiver Funktionen bei. So spielt der orbitofrontale Kortex eine zentrale Rolle bei der Entscheidungsfindung und der Überwachung sozialer Interaktionen, der DLPFC wird in vielen Studien als wichtige Struktur des Arbeitsgedächtnisses identifiziert (Barbey et al. 2013). In der durchgeführten Studie zeigen also genau diejenigen Hirnstrukturen neuronale Plastizität, die mit kognitiven Leistungen und insbesondere mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert sind. Insofern entsprechen die Ergebnisse der MRT-Untersuchung den Erwartungen. Allerdings besteht zum Messzeitpunkt T1B/T1 kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem postpartalen Volumen im ACC/vmPFC und der Leistung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses. Wohl aber ergab sich im Zuge einer multivariaten Analyse ein positiver statistischer Trend, wonach das GM-Volumen des ACC/vmPFC bei beiden Gruppen zu T1B/T1 mit der mittleren Leistung im VLMT-Test assoziiert ist. Demnach könnte davon ausgegangen werden, dass Frauen mit höherem ACC/vmPFC-Volumen im Schnitt auch eine bessere Leistung im VLMT zeigen. Dieses Ergebnis weist in die Richtung vorliegender Studien, die belegen konnten, dass Größenunterschiede im Bereich von Hirnstrukturen, die für das Arbeitsgedächtnis relevant sind, mit Unterschieden der kognitiven Leistungsfähigkeit korrelieren (Luerding et al. 2008).

Weshalb jedoch die peripartale Gruppe zum ersten Messzeitpunkt, wo genau diese Hirnstrukturen ja ein geringeres Volumen zeigen, keinen Unterschied zur Kontrollgruppe in der Gedächtnisleistung aufweisen, bleibt weiterhin offen und könnte in der vorliegenden Studie einem Selektionsfehler geschuldet sein (wie bereits dargelegt). Möglicherweise erfasst der VLMT nicht genau die Gedächtnisleistungen bzw. kognitiven Aufgabenfelder, die von den gefundenen Hirnstrukturen repräsentiert werden. Es ist also denkbar, dass die Wahl anderer Testverfahren bestehende Unterschiede hätte erfassen können. Allerdings ist ebenso zu bedenken, dass auch der breitere Untersu-

chungsansatz von Christensen und Kollegen (2010), der die Prüfung kognitiver Leistungsfähigkeit anhand vier verschiedener Testverfahren für Gedächtnis und Kognition beinhaltete, keine signifikanten Ergebnisse zur Folge hatte.

#### **4.5 Stärken und Limitationen der MotherBrain-Studie**

Die vorliegende Studie beinhaltet wichtige Ergänzungen zu vorangegangenen Studien wie beispielsweise die zusätzliche Erhebung von hormonellen Daten, sowie die Beschränkung auf erstgebärende Frauen, um einen Einfluss durch eine vorangegangene Schwangerschaft auszuschließen. Die durchgeführte Studie basiert demnach auf einem erweiterten Untersuchungsdesign, da die MRT-Bildgebung mit der Erhebung von Daten zu Hormonen und zur kognitiven Leistungsfähigkeit kombiniert wurde. Damit ist der Ansatz der MotherBrain-Studie breiter und erlaubt Schlussfolgerungen zu möglichen Zusammenhängen zwischen hormonellen Schwankungen und hirnstrukturellen Veränderungen während und unmittelbar nach einer Schwangerschaft. Zudem wurden die Daten einer Kontrollgruppe erhoben, die in wichtigen Parametern wie Gesundheit und Bildung übereinstimmten. Um weitere Einflüsse durch Hormone auszuschließen, wurden die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Kontrazeption selektiert: Sie durften mindestens sechs Monate nicht hormonell verhütet haben. Zudem war die Zyklusphase bei beiden Erhebungszeitpunkten bei allen Frauen der Kontrollgruppe gleich.

Als Limitation ist der relativ geringe, aber doch vorhandene Unterschied des Durchschnittsalters zwischen den Gruppen zu nennen. Gehirnvolumen wird durch Alter beeinflusst, deshalb wäre es für eine weitere Studie wünschenswert, die Ergebnisse mit altersgleichen Gruppen zu replizieren.

Aufgrund der hohen Selektivität der Gruppen mit der hohen Anzahl an Bildungsjahren der in die Studie einbezogenen Frauen und aufgrund der geringen Ausprägung depressiver Stimmungslagen während und nach der Schwangerschaft, können die Ergebnisse der Studie nicht für die Grundgesamtheit der schwangeren Frauen gelten. Weiterhin ist als Limitation des Studiendesigns zu nennen, dass es in der peripartalen Gruppe einen zeitlichen Unterschied zwischen kognitiver Messung (T1a) und MRT-Bildgebung (T1b) gab. Dieser Fakt war jedoch unvermeidbar, da es nicht möglich ist, bei schwangeren Frauen eine MRT-Bildgebung aufgrund von Studienzwecken durchzuführen. Als Folge dieser Beschränkung ergab sich ein Abstand von fünf Monaten



zwischen den Messungen zur Leistungsfähigkeit des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei der peripartalen Gruppe im Vergleich zu drei Monaten bei der Kontrollgruppe.

#### **4.6 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die MotherBrain-Studie erweitert die bisherige Datenlage zur peripartalen Plastizität des Gehirns, indem sie Hinweise auf eine hormonsensible Gehirnveränderung liefert. Trotz einer deutlichen Umstrukturierung des Gehirns bleibt die kognitive Leistungsfähigkeit konstant. Neben hormonellen Einflüssen könnten aber auch weitere physiologische wie psychologische Prozesse sowie Einwirkungen durch die Umwelt das Gehirn der neuen Mütter beeinflussen und das Wachstum bestimmter Hirnareale initiieren.

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen struktureller Plastizität und peripartalem Hormonspiegel besteht. Inwiefern sich die beiden Faktoren jedoch gegenseitig beeinflussen oder von weiteren Einflussgrößen verändert werden, sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

In der Zukunft könnten Studien zusätzlich das Design um interessante Aspekte erweitern: Die Erhebung weiterer schwangerschaftsassoziert erhöhter Hormone und die Hereinnahme zusätzlicher Aufgaben oder Tests, die kognitive Funktionen auf eine breite Weise überprüfen, wären hier an erster Stelle zu nennen. Schließlich sind die der Volumenänderung zugrundeliegenden zellulären Mechanismen spekulativ und bedürfen weiterer Forschung.

## 5. Referenzen

- Almey A, Edward JF, Milner T, Brake WG "Estrogen Receptors Are Found in Glia and at Extranuclear Neuronal Sites in the Dorsal Striatum of Female Rats: Evidence for Cholinergic but Not Dopaminergic Colocalization." *Endocrinology* 2012, 153: 5373–83.
- Anderson MV, Rutherford MD "Cognitive Reorganization during Pregnancy and the Postpartum Period: An Evolutionary Perspective." *Evolutionary psychology* 2012; 10(4): 659–87.
- Autorengruppe Bildungsberichterstattung. "Bildung in Deutschland 2014". Bertelsmann 2014: Bielefeld.
- Bähr M; Frotscher M "Neurologisch-Topische Diagnostik. Anatomie - Funktion - Klinik." ed. Thieme. 2014; Stuttgart.
- Barbey AK, Koenigs M, Grafman J "Dorsolateral Prefrontal Contributions to Human Working Memory." *Cortex* 2013; 49(5): 1195–1205.
- Behl, C "Oestrogen as a Neuroprotective Hormone." *Nature reviews. Neuroscience* 2002: 433–42.
- De Bondt T, Jacquemyn Y, Van Hecke W, Sijbers J, Sunaert S, Parizel PM "Regional Gray Matter Volume Differences and Sex-Hormone Correlations as a Function of Menstrual Cycle Phase and Hormonal Contraceptives Use." *Brain research* 2013; 1530: 22–31.
- Bourisly AK, El-Beltagi A, Cherian J, Gejo G, Al-Jazzaf A, Ismail M "A Voxel-Based Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study of the Brain Detects Age-Related Gray Matter Volume Changes in Healthy Subjects of 21–45 Years Old." *The neuroradiology journal* 2015; 5: 450–59.
- Bridges, RS "Long-Term Alterations in Neural and Endocrine Processes Induced by Motherhood in Mammals." *Hormones and Behavior* 2015: 1–11.
- Byrnes EM, Babb JA, Bridges R "Differential Expression of Oestrogen Receptor Alpha Following Reproductive Experience in Young and Middle-Aged Female Rats." *Journal of Neuroendocrinology* 2009; 21(1): 550–57.
- Christensen H, Leach LS, Mackinnon A "Cognition in Pregnancy and Motherhood : Prospective Cohort Study." *The British Journal of Psychiatry* 2010; 196: 126–32.
- Courtney SM, Petit L, Maisog J, Ungerleider LG, Haxby JV "An Area Specialized for Spatial Working Memory in Human Frontal Cortex." *Science* 1998; 279(5355): 1347–51.
- Cox JL, Holden JM, Sagovsky R "Detection of Postnatal Depression: Development of the 10-Item Edinburgh Postnatal Depression Scale." *British Journal of Psychiatry* 1987; 150: 782–86.

- Crawley R, Grant S, Hinshaw K “Cognitive Changes in Pregnancy: Mild Decline or Social Stereotype?” *Applied Cognitive Psychology* 2007: 22: 1142–62.
- Curtis CE, D’Esposito M “Persistent Activity in the Prefrontal Cortex during Working Memory.” *Trends in Cognitive Sciences* 2003: 7(9): 415–23.
- D’Esposito M “From Cognitive to Neural Models of Working Memory.” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2007: 362(March): 761–72.
- Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Büchel C, May A “Changes in Gray Matter Induced by Learning—Revisited” ed. David M. Eagleman. *PLoS ONE* 2008: 3(7): e2669.
- Eriksson PS, Erfilieva EP, Eriksson TB, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH “Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus.” *Nature Medicine* 1998: 4(11): 1313–17.
- Fleming AS, Korsmit M “Plasticity in the Maternal Circuit : Effects of Maternal Experience on Fos-Lir in Hypothalamic, Limbic , and Cortical Structures in the Post-partum Rat.” *Behavioral neuroscience* 1996: 110(3): 567–82.
- Franke K, Hagemann G, Schleussner E, Gaser C “NeuroImage Changes of Individual BrainAGE during the Course of the Menstrual Cycle.” *NeuroImage* 2015: 115: 1–6.
- Furuta M, Bridges RS “Gestation-Induced Cell Proliferation in the Rat Brain.” *Developmental Brain Research* 2005: 156(1): 61–66.
- Galea LAM, Ormerod BK, Sampath S, Kostaras X, Wilkie DM, Phelps MT “Spatial Working Memory and Hippocampal Size across Pregnancy in Rats.” *Hormones and Behavior* 2000: 37(1): 86–95.
- Gatewood JD, Morgan MD, Eaton M et al. 2005. “Motherhood Mitigates Aging-Related Decrements in Learning and Memory and Positively Affects Brain Aging in the Rat.” *Brain research bulletin* 2005: 66(2): 91–98.
- Glynn LM “Giving Birth to a New Brain : Hormone Exposures of Pregnancy Influence Human Memory.” *Psychoneuroendocrinology* 2010: 35(8): 1148–55.
- Gonzales M, Cabrera-Socorro A, Perez-Gercía CG, Fraser JD, Lopez FJ, Alonso R, Meyer G “Distribution Patterns of Estrogen Receptor alpha and beta in the Human Cortex and Hippocampus during Development and Adulthood.” *The Journal of comparative neurology* 2007: 503: 790–802.
- Gould E, Woolley CS, Frankfurt M et al. “Gonadal Steroids Regulate Dendritic Spine Density in Hippocampal Pyramidal Cells in Adulthood.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1990: 10: 1286–91.
- De Groot RHM, Vuurman EF, Hornstra G, Jolles J “Differences in Cognitive Performance during Pregnancy and Early Motherhood.” *Psychological medicine* 2006: 36: 1023–32.

- Gruber C, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC "Production and Actions of Estrogens." *The New England journal of medicine* 2002; 346(5): 340–52.
- Hagemann G, Ugur T, Schleussner E et al. "Changes in Brain Size during the Menstrual Cycle." *PLoS ONE* 2011; 6(2): 1–7.
- Halbreich U, Karkun S "Cross-Cultural and Social Diversity of Prevalence of Postpartum Depression and Depressive Symptoms." *Journal of Affective Disorders* 2006; 91: 97–111.
- Hall JE, Chen FC "Die Weiblichen Fortpflanzungsorgane, Infertilität Und Kontrazeption." In *Harrisons: Innere Medizin*, 2012: 18. Auflage, 3270–82.
- Hampson E, Phillips SD, Duff-Canning SJ, Evans KL, Merrill L, Pinsonneault JK, Sadee W, Soares CN, Steiner M "Working Memory in Pregnant Women: Relation to Estrogen and Antepartum Depression." *Hormones and Behavior* 2015; 74: 218–27.
- Hampson E, Morley EE "Estradiol Concentrations and Working Memory Performance in Women of Reproductive Age." *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(12): 2897–2904.
- Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH "Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health over the Lifecourse." *Physiological Reviews* 2015; 95(3): 785–807.
- Hazell GJ, Yao ST, Roper JA, Prossnitz ER, O'Carroll AM, Lolait SJ "Localisation of GPR30, a Novel G Protein-Coupled Oestrogen Receptor, Suggests Multiple Functions in Rodent Brain and Peripheral Tissues." *Journal of Endocrinology* 2009; 202: 223–36.
- Helmstaedter C, Durwen HF "VLMT: Verbaler Lern- Und Merkfähigkeitstest. Ein Praktikables Und Differenziertes Instrumentarium Zur Prüfung Der Verbalen Gedächtnisleistungen." *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1990; 1: 21–30.
- Henry JD, Rendell PG "A Review of the Impact of Pregnancy on Memory Function." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2007; 29(8): 793–803.
- Hussain D, Shams WM, Brake WG "Estrogen and Memory System Bias in Females across the Lifespan." *Translational Neuroscience* 2014; 5(1): 35–50.
- Keyser-Marcus L, Stafisso-Sandoz G, Gerecke K, Jasnow A, Nightingale L, Lambert KG, Gatewood J, Kinsley CH "Alterations of Medial Preoptic Area Neurons Following Pregnancy and Pregnancy-like Steroidal Treatment in the Rat." *Brain Research Bulletin* 2001; 55(6): 737–45.
- Kim P, Leckman JF, Mayes L, Feldman R, Wang X, Swain JE "The Plasticity of Human Maternal Brain: Longitudinal Changes in Brain Anatomy during the Early Postpartum Period." *Behavioral neuroscience* 2010; 124(5): 695–700.

- Kinsley CH, Amory-Meyer E "Motherhood Improves Learning and Memory." *Nature* 1999: 402(11): 137–38.
- Kinsley CH, Trainer R, Stafisso-Sandoz G, Quadros P, Marcus LK, Hearon C, Meyer EA, Hester N, Morgan M, Kozub FJ, Lambert KG "Motherhood and the Hormones of Pregnancy Modify Concentrations of Hippocampal Neuronal Dendritic Spines." *Hormones and behavior* 2006: 49(2): 131–42.
- Klimecki OM. "The Plasticity of Social Emotions." *Social neuroscience* 2015: 5(1): 466–473.
- Kühn S, Gallinat J "Segregating Cognitive Functions within Hippocampal Formation: A Quantitative Meta-Analysis on Spatial Navigation and Episodic Memory." *Human Brain Mapping* 2014: 35(4): 1129–42.
- Leckman, JF, Herman AE "Maternal Behavior and Developmental Psychopathology." *Biological Psychiatry* 2002: 3223(01).
- Lisofsky N; Martensson J, Eckert A, Lindenberger U, Gallinat J, Kühn S "Hippocampal Volume and Functional Connectivity Changes during the Female Menstrual Cycle." *NeuroImage* 2015: 118: 154–62.
- Logan DM, Hill KR, Jones R et al. "How Do Memory and Attention Change with Pregnancy and Childbirth? A Controlled Longitudinal Examination of Neuropsychological Functioning in Pregnant and Postpartum Women." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2014: 1–12.
- Lorberbaum JP, Newman JD, Horwitz A, Dubno JR, Lydiard RB, Hamner MB, Bohning DE, George MS "A Potential Role for Thalamocingulate Circuitry in Human Maternal Behavior." *Biological Psychiatry* 2002: 51: 431–445.
- Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC "Hippocampal Volumes Are Larger in Postmenopausal Women Using Estrogen Therapy Compared to Past Users, Never Users and Men: A Possible Window of Opportunity Effect." *Neurobiology of Aging* 2008: 29: 95–101.
- Lövdén M, Wenger E, Martensson J, Lindenberger U, Bäckman L "Structural Brain Plasticity in Adult Learning and Development." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013: 37(9): 2296–2310.
- Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T "Working Memory Performance Is Correlated with Local Brain Morphology in the Medial Frontal and Anterior Cingulate Cortex in Fibromyalgia Patients: Structural Correlates of Pain-Cognition Interaction." *Brain* 2008: 131(12): 3222–31.
- Maeng LY, Shors TJ "Once a Mother, Always a Mother: Maternal Experience Protects Females from the Negative Effects of Stress on Learning." *Behavioral Neuroscience*: 2012: 126(1): 137–41.
- Mak AKY, Wong MMC, Han S, Lee TM "Gray Matter Reduction Associated with Emotion Regulation in Female Outpatients with Major Depressive Disorder: A Voxel-Based Morphometry Study." *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009: 33(7): 1184–90.

- Maki PM, Rich JB, Rosenbaum RS "Implicit Memory Varies across the Menstrual Cycle : Estrogen Effects in Young Women." *Neuropsychologia* 2002; 40: 518–29.
- McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM "Estrogen Effects on the Brain:actions beyond the Hypothalamus via Novel Mechanisms." *Behavioral Neuroscience*: 2012: 126(1): 4–16.
- Mickes L, Wixted JT, Shapiro A, Scarff JM "The Effects of Pregnancy on Memory : Recall Is Worse but Recognition Is Not." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2009: 31(6): 754–61.
- Mu Q, Nahas Z, Johnson K , Yamanaka K, Mishory A, Koola J, Hill S, Horner MD, Bohning MD, George MS "Decreased Cortical Response to Verbal Working Memory Following Sleep Deprivation." *Sleep* 2005: 28: 55–67.
- Müller H, Hasse-Sander I, Horn R, Helmstaedter C, Elger CE "Rey Auditory-Verbal Learning Test: Structure of a Modified German Version." *Journal of Clinical Psychology* 1997: 53(7): 663–71.
- Numan M "Motivational Systems and the Neural Circuitry of Maternal Behavior in the Rat." *Developmental Psychobiology* 2006: 49: 165–71.
- Oatridge A, Holdcroft A, Saeed N, Hajnal JV, Puri BK, Fusi L, Bydder GM "Change in Brain Size during and after Pregnancy: Study in Healthy Women and Women with Preeclampsia." *AJNR. American journal of neuroradiology* 2002: 23(January): 19–26.
- Oelschläger M, Pfannmöller J, Langner I, Lotze M "Usage of the Middle Finger Shapes Reorganization of the Primary Somatosensory Cortex in Patients with Index Finger Amputation." *Restorative Neurology and Neuroscience* 2014: 32: 507–15.
- Österlund MK, Keller E, Hurd YL "The Human Forebrain Has Discrete Estrogen Receptor Alpha Messenger RNA Expression: High Levels in the Amygdaloid Complex." *Neuroscience* 2000: 95(2): 333–42.
- Pabst, C "Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie." *Universitätsklinikum Giessen und Marburg* 2013, Marburg.
- Paris JJ, Frye CA "Estrous Cycle, Pregnancy, and Parity Enhance Performance of Rats in Object Recognition or Object Placement Tasks." *Reproduction* 2008: 136(1): 105–15.
- Parkin AJ "Erinnern Und Vergessen. Wie Das Gedächtnis Funktioniert- Und Was Man Bei Gedächtnisstörungen Tun Kann" : Hans Huber Verlag 2000: 1. Auflage, Bern; Göttingen; Toronto; Seattle
- Peper JS, Brouwer RM, Schnack HG "Sex Steroids and Brain Structure in Pubertal Boys and Girls." *Psychoneuroendocrinology* 2009: 34: 332–42.

- Pfaff DW, Ribeiro AC "Theoretical Consequences of Fluctuating versus Constant Liganding of Oestrogen Receptor-Alpha in Neurones." *Journal of Neuroendocrinology* 2010: 22: 486–91.
- Pio de Almeida PD, Jansen K, Köhler CA, Pinheiro RT, da Silva RA, Bonini JS "Working and Short-Term Memories Are Impaired in Postpartum Depression." *Journal of Affective Disorders* 2012: 136(3): 1238–42.
- Protopopescu X; Butler T, Pan H, Root J, Altemus M, Polanecsky M, McEwen B, Silbersweig D, Stern E "Hippocampal Structural Changes across the Menstrual Cycle." *Hippocampus* 2008: 18(10): 985–88.
- Quissell D "Steroid Hormone Analysis in Human Saliva." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993: 694: 143–45.
- Read GF, Walker RF, Wilson DW, Griffiths K "Steroid Analysis in Saliva for the Assessment of Endocrine Function." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990: 595: 260–74.
- Reichert H "Neurobiologie." Thieme 2000: 2. neubearbeitete Auflage, Stuttgart.
- Reulbach U, Bleich S, Knörr J, Burger P, Fasching PA, Kornhuber J, Beckmann MV, Goecke TW "Pre-, Peri- and Postpartal Depression." *Neuro* 2009: 708–13.
- Ribeiro AC, Musatov S, Shteyler A, Simanduyev S, Arrieta-Cruz I, Ogawa S, Pfaff DW "siRNA Silencing of Estrogen Receptor- Expression Specifically in Medial Preoptic Area Neurons Abolishes Maternal Care in Female Mice." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012: 109(40): 16324–29.
- Riley MR, Constantinidis C "Role of Prefrontal Persistent Activity in Working Memory." *Frontiers in Systems Neuroscience* 2016: 9(1): 1–14.
- Salmaso N, Cossette MP, Woodside B "Pregnancy and Maternal Behavior Induce Changes in Glia, Glutamate and Its Metabolism within the Cingulate Cortex." *PLoS ONE* 2011: 6(9): 1–8.
- Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow, DR "The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression." *CNS Spectrums* 2015: (01): 48–59.
- Slotnick BM, Nigrosh BJ "Maternal Behavior of Mice with Cingulate Cortical, Amygdala, or Septal Lesions." *Journal of comparative and physiological psychology* 1975: 88(1): 118–27.
- Squire LR, Kandel ER "Gedächtnis: Die Natur des Erinnerns." Spektrum, Akad. Verl. 2009: 2. Auflage. Heidelberg.
- Studd J, Panay N "Hormones and Depression in Women." *Climacteric* 2004: 338–46.
- Swain JE "The Human Parental Brain : In Vivo Neuroimaging." *Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2011: 35(5): 1242–54.

- Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E "Estrogen Stimulates a Transient Increase in the Number of New Neurons in the Dentate Gyrus of the Adult Female Rat." *The Journal of neuroscience* 1999: 19(14): 5792–5801.
- Thier P "Die Funktionelle Architektur Des Präfrontalen Kortex." *Neuropsychologie* 2006: 471–500.
- Trepel M "Neuroanatomie: Struktur Und Funktion" Elsevier, Urban & Fischer 2008: München, Jena:
- Tulchinsky D, Hobel C, Yeager E, Marshall JR "Plasma Estrone, Estradiol, Estriol, Progesterone, and 17-Hydroxyprogesterone in Human Pregnancy." *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1972: . 112(8):1095-100
- Turner TH, Drummond SPA, Salamat JS, Brown CG "Effects of 42 Hr of Total Sleep Deprivation on Component Processes of Verbal Working Memory." *Neuropsychology* 2007: 21(6): 787–95.
- Ullsperger M und von Cramon Y "Funktionen Frontaler Strukturen." In *Neuropsychologie*, eds. Karnath HO und Thier P: Springer 2006: 479–88.
- Wan MW, Downey D, Strachan H, Elliott R, Williams SR, Abel KM "The Neural Basis of Maternal Bonding." *PLoS ONE* 2014: 9(3).
- Werny F und Schlatt S "Reproduktion." In "Physiologie Des Menschen", Schmidt RF; Lang F, Heckmann M, 2010: 470–73.
- Wide JK, Hanratty K, Ting J, Galea LA "High Level Estradiol Impairs and Low Level Estradiol Facilitates Non-Spatial Working Memory." *Behavioural Brain Research* 2004: 155: 45–53.
- Wilson DL, Barnes M, Ellett L, Permezel M, Jackson M, Crowe SF "Compromised Verbal Episodic Memory with Intact Visual and Procedural Memory during Pregnancy." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2011: 33(7): 680–91.
- Woolley CA und McEwen BS "Estradiol Mediates Fluctuation in Hippocampal Synapse Density during the Estrous Cycle in the Adult Rat." *The Journal of neuroscience* 1992: 12(7): 2549–54.
- Woolley CA und McEwen BS "Estradiol Regulates Hippocampal Dendritic Spine Density via an N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Dependent Mechanism." *The Journal of neuroscience* 1994: 14(12): 7680–87.
- Yankova M, Hart SA und Woolley CS. "Estrogen Increases Synaptic Connectivity between Single Presynaptic Inputs and Multiple Postsynaptic CA1 Pyramidal Cells: A Serial Electron-Microscopic Study." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001: 98(6): 3525–30.
- Zimbardo PG, Gerrig RJ und Graf R "Psychologie". 16., aktualisierte Auflage, Pearson Studium 2004: München, Boston u.a.



## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Laura Katharina Trost, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Peripartale Plastizität des Gehirns: Zum Zusammenhang von neuronalen, hormonellen und kognitiven Veränderungen während der Schwangerschaft und nach der Geburt*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Erhebung und Auswertung der Forschungsdaten tatkräftig unterstützt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat danke ich für die Vergabe des interessanten Promotions-themas und seine fachliche Betreuung der vorliegenden Doktorarbeit.

Allen voran gebührt der Dank meinen Betreuerinnen Simone Kühn und Nina Lisofsky. Sie ermöglichten mir das Mitwirken am Projekt und waren mir jederzeit fachlich, praktisch und auf persönlicher Ebene eine große Stütze.

Dem gesamten Team von „Structural plasticity“ des Max Planck Instituts für Bildungsforschung in Berlin gebührt mein Dank. Im Besonderen bedanke ich mich bei den studentischen Hilfskräften für die Hilfe bei der Datenerhebung, sowie für ihre praktische Hilfestellung zu jeder Zeit. Die Arbeit im Team hat mir viel Freude bereitet und mich für meinen weiteren beruflichen Weg bereichert.

Ein Dankeschön auch an das MRT-Team des MPI, vor allem an Sonali Beckmann und Nadine Taube.

Des Weiteren danke ich meiner Mitdoktorandin Eva Sedlin für die gute Zusammenarbeit.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester aussprechen, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mir in allen Lebenslagen mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Abschließend danke ich meinen Freundinnen und Freunden für die breite Unterstützung und die Kraft, die ich aus dem gemeinsam Erlebten ziehen konnte.