

Aus der Klinik für Psychiatrie des St. Hedwig-Krankenhauses  
– Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Postpartale Dynamik der grauen Substanz  
im mütterlichen Groß- und Kleinhirn  
bei Erstgebärenden**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Sedlin

aus Aschaffenburg

Datum der Promotion: 22.09.2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung und Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Einführung und Fragestellungen</b> .....	<b>8</b>
2.1 Neuroplastizität.....	8
2.2 Neuroplastizität in Schwangerschaft und Postpartalzeit .....	10
2.2.1 Gehirnstrukturelle Erkenntnisse aus Tierexperimenten .....	11
2.2.2 Bildgebung zu strukturellen Veränderungen im mütterlichen Gehirn .....	12
2.3 Der mütterliche neuronale Regelkreis .....	14
2.3.1 Erkenntnisse aus Tierexperimenten .....	15
2.3.2 Erkenntnisse aus fMRT-Forschung am Menschen .....	16
2.4 Erarbeitung der Fragestellungen und Kernhypothese.....	18
<b>3. Methodik</b> .....	<b>21</b>
3.1 Ablauf der MOTHERBRAIN-Studie .....	22
3.2 Studiendesign.....	22
3.3 Rekrutierung der Probandinnen .....	24
3.4 Erläuterung der Stichprobe .....	25
3.5 Technische Daten des MRT-Gerätes.....	29
3.6 Physikalische Grundlage der MRT-Bildgebung.....	30
3.7 Datengewinnung und -auswertung.....	31
3.7.1 Bearbeitung der MRT-Rohdaten .....	31
3.7.2 VBM-Analyse.....	32
3.7.3 Statistische Methode .....	33
<b>4. Resultate</b> .....	<b>35</b>
4.1 Allgemeine postpartale Änderungen im VGS .....	35
4.2 Postpartale Dynamik im VGS des reMFG .....	37
4.3 Postpartale Dynamik im VGS des liCrus II .....	40
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>43</b>
5.1 Zusammenfassung und Beantwortung der Fragestellungen.....	43
5.2 Alleinstellungsmerkmale.....	44
5.3. Allgemeine Interpretation der Ergebnisse .....	45
5.3.1 Physiologische Ursachen .....	46
5.3.2 Hormonelle Ursachen.....	48
5.3.3 Biographische Einflüsse .....	49
5.4 Der mittel-frontale Gyrus .....	50
5.4.1 Topographischen Zuordnung des mittel-frontalen Gyrus .....	50
5.4.2 Bedeutung des mittel-frontalen Gyrus für Kognition.....	51
5.4.3 Bedeutung des mittel-frontalen Gyrus für Gefühle .....	52
5.5 Das Kleinhirn .....	53
5.5.1 Anatomie und Funktion des Kleinhirns .....	53
5.5.2 Kleinhirn, Crus II und Kognition .....	54
5.5.3 Das limbische Kleinhirn .....	55
5.6 Zerebello-zerebro-zerebelläre Bahnen.....	57
5.7 Grenzen der Untersuchung und Ausblick.....	58

<b>6. Anhang</b> .....	<b>62</b>
6.1 Abkürzungsverzeichnis .....	62
6.2 Abbildungsverzeichnis.....	63
6.3 Literaturverzeichnis .....	63
Danksagung .....	76
Curriculum vitae .....	77
Eidesstattliche Versicherung .....	78

# 1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Zerebrale Veränderungen während Schwangerschaft und Postpartalzeit sind bedeutsam für eine adäquate Mutter-Kind-Interaktion und können im Rahmen des sogenannten maternal circuitry, dem mütterlichen neuronalen Schaltkreis, gedeutet werden. Bis dato liegen keine strukturellen MRT-Analysen zum Volumen in grauer Substanz (VGS) bei dezidiert erstgebärenden Frauen (EG) für die Postpartalzeit im Vergleich zu einer kinderlosen Kontrollgruppe (KG) vor.

**Ziel:** Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung von postpartalen Änderungen des zerebralen VGS zwischen einer EG und einer KG. Auf Grundlage unterschiedlicher Dynamiken dieser Veränderungen werden als zwei exemplarische Gehirnregionen der rechte mittel-frontale Gyrus des Großhirns (reMFG) und das linke zerebelläre Crus II des Kleinhirns (liCrus II) herangezogen. Mögliche Ursachen dieser Zeit-x-Gruppe-Interaktionen des VGS sowie deren funktionelle Bedeutung werden anschließend diskutiert.

**Methodik:** Die Datenerhebung erfolgte in einer longitudinalen Studie mit Querschnittsdesign im Zuge der MOTHERBRAIN-Studie. Die zerebralen MRT-Bilder ermöglichten eine VBM-Analyse des VGS, wobei die gemessenen Änderungen zwischen EG und KG bei je  $n = 24$  abgeglichen wurden. SPM8 errechnete dafür die statistische Signifikanz. Messzeitpunkt  $T_1$  lag für die EG 4 bis 8 Wochen sowie  $T_2$  zwischen 12 bis 16 Wochen postpartal. Bei der KG fanden  $T_1$  und  $T_2$  je innerhalb der ersten Zykluswoche mit gleichfalls 12 Wochen Abstand statt.

**Resultate:** Alle Gehirnregionen wiesen postpartal eine Zunahme des VGS auf. Als Gehirnregion mit einer vergleichsweise typischen Zeit-x-Gruppe-Interaktion zeigt der reMFG der EG zu  $T_1$  ein nahezu signifikant geringeres VGS ( $p = .06$ ;  $\alpha = .05$ ) als die KG und gleicht sich zu  $T_2$  den Werten der KG an. Als einziges Areal mit abweichendem Interaktionsmuster über die Zeit zeigt die Dynamik im VGS des liCrus II zu  $T_1$  gleiche Werte zwischen EG und KG, wobei das VGS der EG zu  $T_2$  signifikant höhere Werte annimmt ( $p = .03$ ;  $\alpha = .05$ ).

**Fazit:** Die vorliegende Arbeit schließt eine Wissenslücke auf dem Gebiet von frühen postpartalen neurostrukturellen Veränderungen im mütterlichen Gehirn. Vermutlich sind die Ergebnisse physiologisch zu werten und können im Rahmen des maternal circuitry

interpretiert werden. Es kann in der frühen Postpartalzeit von einer Renormalisierung des VGS im reMFG ausgegangen werden. Die Dynamik des VGS im liCrus II kann wiederum als absolute Zunahme gelten. Forschungsbedarf liegt bei den Ursachen der gemessenen strukturellen Veränderungen im reMFG und liCrus II. Zudem könnten zukünftige Studien an der funktionellen Bedeutung dieser Veränderungen hinsichtlich der psychischen Gesundheit von Mutter und Kind ansetzen.

## Abstract

**Background:** Cerebral changes during pregnancy and postpartum are important for an appropriate mother-child interaction and are part of the so-called maternal circuitry. The maternal circuitry refers to neuronal networks within the female brain being involved in maternal behaviors. Structural MRI-studies regarding grey matter volume (GMV) during the early postpartum period in primipara are rare. This study is the first comparing the results of explicitly primipara (PP) with a nonparous control group (NP).

**Aim:** The main objective of this study was to analyse postpartal changes in GMV of PP versus NP. Based on different dynamics in the plasticity of the maternal brain, this study illustrates two brain regions exemplarily: the cerebral right middle frontal gyrus and the left cerebellar Crus II. Subsequently, potential causes of these group by time interactions of GMV inbetween both groups over time as well as the functional setting are discussed.

**Methods:** This micro-longitudinal study with cross-sectional design was conducted as part of the MOTHERBRAIN-study. Using voxel-based morphometry on MRI images, GMV of 24 PP was examined at two time points: 4 – 8 weeks and 12 – 16 weeks after birth. Also for the 24 NP a time interval of 12 weeks was assigned, respectively during the first week of the menstrual cycle. Significance in change was evaluated by SPM8.

**Results:** Every brain region revealed an increase in GMV during the early postpartum. Comparatively, the right middle frontal gyrus showed a characteristic group by time interaction. Here, the initial GMV of the PP was almost significantly lower than of the NP ( $p = .06$ ;  $\alpha = .05$ ) and approximated the values of the NP during the early postpartum period. The left Crus II is the only brain region with a deviating group by time interaction. Here, GMV of the PP showed similar results as the NP for the first testing. However, in the second testing, GMV of the left Crus II showed significantly higher values in the PP ( $p = .03$ ;  $\alpha = .05$ ) than in the NP.

**Conclusion:** The present study contributes to the understanding of structural changes in the maternal brain during the early postpartum period. The present results may be interpreted physiologically and could be seen in the framework of the maternal circuitry. The results of the right middle frontal gyrus suggest a renormalisation in GMV during postpartum, whereas the results of the left Crus II may show an absolute increase in GMV. Yet, the reasons for the observed changes in GMV of the right middle frontal

gyrus and the left Crus II remain unclear. Future studies could focus on the causes of the different interactions between both regions. Beyond that, the functional meaning of those changes in GMV concerning the mental health of mother and child need to be investigated.

## 2. Einführung und Fragestellungen

Eine grundlegende Eigenschaft des menschlichen Gehirns ist die dynamische Veränderung über die Lebensspanne. Sowohl Gehirnstrukturen als auch Gehirnfunktionen durchlaufen hierbei aufgrund diverser Stimuli bestimmte Veränderungen, die für den jeweiligen Kontext relevant sind (Zilles, 1992). Auch mütterliche Gehirnstrukturen können als funktionell eingeordnet werden, da sie durch Verhalten und deren psychologischen Grundlagen wie Affekt, Gefühl, Kognition, eigene frühkindliche Erfahrungen, Umweltfaktoren sowie hormonelle, genetische und epigenetische Einflüsse geprägt werden (Barrett & Fleming, 2011; Pawluski, Lambert, & Kinsley, 2016; Stolzenberg & Champagne, 2016).

Zunächst behandelt Kapitel 2.1 Neuroplastizität im allgemeinen Verständnis sowie unter den Aspekten der grauen und weißen Substanz, der Begrifflichkeiten zu funktioneller und struktureller Neuroplastizität, der Neurogenese und neurophysiologischen Grundlagen. Es folgen Erkenntnisse zu Neuroplastizität und zerebralen Veränderungen während der Schwangerschaft und Postpartalphase (2.2), die auf struktureller Ebene grundlegend im Tierexperiment untersucht wurden (2.2.1) und mittels cMRT-Bildgebung (craniale Magnetresonanztomographie) auch am Menschen (2.2.2). Damit im Zusammenhang stehen zerebrale Strukturen des mütterlichen Gehirns, die dem sogenannten „mütterlichen neuronalen Regelkreis“ – *maternal circuitry* – zugeordnet werden können (2.3). Diesbezüglich kommt es zu einer knappen Erläuterung des *maternal circuitry* sowohl im Rahmen von Tierstudien (2.3.1), als auch im Rahmen von fMRT-Bildgebung (funktionelle MRT) des mütterlichen Gehirns (2.3.2). Anknüpfend an diese Erkenntnisse werden Fragestellungen und Kernhypothese zu postpartalen Änderungen des Volumens in grauer Substanz des mütterlichen Gehirns bei erstgebärenden Frauen erarbeitet (2.3).

### 2.1 Neuroplastizität

Neuroplastizität ist eine Strategie des menschlichen Gehirns, welche dynamische Veränderungen in bestehenden neuronalen Netzwerken ermöglicht, um sich an veränderte Umweltbedingungen zu adaptieren (Draganski & May, 2008). Es gibt eine direkte Korrelation zwischen Lernen und Neuroplastizität (Draganski & May, 2008).

Neuroplastizität geschieht auf struktureller Ebene in grauer und weißer Substanz. Änderungen im Volumen von zerebraler grauer und weißer Substanz können mit Lernprozessen, also mit Erfahrung, in Zusammenhang stehen (May, 2011). Im menschlichen Gehirn können interindividuelle Unterschiede in kognitiven Fähigkeiten und Verhalten anhand des Volumens von grauer und weißer Substanz beobachtet werden (Kanai & Rees, 2011). Beispielsweise wurde in einer MRT-Studie eine positive Korrelation zwischen Volumen in grauer Substanz (VGS) des rostralen präfrontalen Kortex (PFC) sowie der Fähigkeit zur Metakognition dargestellt (Kanai & Rees, 2011). Metakognition bedeutet, dass der eigene mentale Zustand korrekt und folgerichtig eingeschätzt werden kann (Fleming, Weil, Nagy, Dolan, & Rees, 2010; Kanai & Rees, 2011).

Graue Substanz ist einerseits reich an Nervenzellkörpern und andererseits an Neuropil, welches wiederum als histologischer Überbegriff für Kapillaren, Neuriten, Dendriten und Gliazellen gilt (Junqueira & Carneiro, 1996). Aus Mäuseexperimenten ist bekannt, dass Veränderungen in grauer Substanz als Resultat diverser morphologischer Prozesse gesehen werden können, wie zum Beispiel lokalem synaptischen Turnover, also der Neubildung synaptischer Kontakte aufgrund von Rück- oder Neubildung dendritischer Spines (Holtmaat, Wilbrecht, Knott, Welker, & Svoboda, 2006). Weiße Substanz ist reich an Nervenfasern und enthält die neuronalen Myelinscheiden (Junqueira & Carneiro, 1996). Der Aspekt der neuronalen Myelinisierung durch Oligodendrozyten wird ebenfalls zu neuroplastischem Geschehen gerechnet, was durch Versuche mit trächtigen Mäusen deutlich wurde (Gregg et al., 2007; s. 2.2.1). Myelinisierung begünstigt neuronale Funktionalität, indem sowohl synchrones Eintreffen von neuronalen Aktionspotentialen, als auch optimale Leitungsgeschwindigkeit und somit die Effektivität der neuronalen Erregungsweiterleitung gewährleistet werden (Fields, 2005).

Neuroplastizität wird breitgefächert auf dem Gebiet des Lernens erforscht, zumal am Hippocampus (Kandel, 1997). Generell können neuronal-funktionelle von strukturell-anatomischen Veränderungen begleitet sein und sich gegenseitig beeinflussen, wobei funktionelle Neuroplastizität Änderungen in neuronaler Aktivität beinhaltet, die erfahrungsabhängig ist und mit Verhalten assoziiert sein kann (Kandel & O'Dell, 1992; May, 2011). Strukturelle Neuroplastizität beinhaltet Veränderungen wie axonale Verlängerung und synaptische Reorganisation, wozu Arborisierung, also die Zunahme

an dendritischen Verzweigungen zählt (Barnes & Finnerty, 2010), aber auch Zellhypertrophie und Angiogenese (s. Review May, 2011) sowie Änderungen in der Dichte an Zellrezeptoren und Neurogenese, was im Tierexperiment dargestellt wurde (Kandel & O'Dell, 1992; s. Review Pawluski et al., 2016).

Neurogenese wiederum beschreibt die Plastizität des Gehirns auf zellulärer Ebene, bei der neben weiteren neuritischen und synaptischen Verbindungen auch ganze Zellkörper neu entstehen (May, 2011). Im menschlichen Gehirn findet Neurogenese in der subventrikulären Zone und im Hippocampus statt (Pawluski, Brummelte, Barha, Crozier, & Galea, 2009; s. 2.2.1).

Im Rahmen von Neuroplastizität kann Genexpression die Entstehung neuer synaptischer Kontakte beeinflussen und ungeeignete synaptische Endigungen revidieren (Kandel & O'Dell, 1992). Änderungen in synaptischer Aktivität können die Abspeicherung von Information im Gehirn beeinflussen (Kauderer & Kandel, 2000). Ein zu Grunde liegender Mechanismus ist einerseits die Langzeitpotenzierung (LTP – *long term potentiation*), andererseits die Langzeitdepression (LTD – *long term depression*). Unter LTP wird synchrones und hochfrequentes Eintreffen von Aktionspotentialen in präsynaptischen Axonen verstanden, was letztendlich über vermehrte Arborisierung die Feinabstimmung synaptischer Kontakte zum postsynaptischen Neuron stärkt (Kandel & O'Dell, 1992). Langzeitdepression im Sinne von synaptischer Hemmung definiert den konträren Mechanismus zur LTP (Kauderer & Kandel, 2000). Sowohl LTD, als auch LTP begleiten über Genexpression und Proteinsynthese die Prozesse von Lernen und Verhalten – hierbei unterlaufen synaptische Verbindungen zwecks Abspeicherung neuer Erfahrungen entweder einer Stimulierung durch LTP oder Supprimierung durch LTD (Kauderer & Kandel, 2000).

## **2.2 Neuroplastizität in Schwangerschaft und Postpartalzeit**

Die Mutter ist vor und unmittelbar nach der Geburt ihres Kindes neuen Lernprozessen gegenüber gestellt, wobei gehirnstrukturelle und -funktionelle Korrelate große evolutionäre Bedeutung tragen (Kinsley & Lambert, 2008; Pawluski et al., 2016). Hierbei sind heterogene zerebrale Strukturen an der Kontrolle und Modulation mütterlichen Verhaltens beteiligt (s. 2.3). Veränderungen im VGS können Hinweise zu strukturellen und funktionellen Dynamiken im mütterlichen Gehirn geben, die im Kontext der Mutter-

Kind-Interaktion zu sehen sind (Kim et al., 2010a). Jedoch basiert der Großteil der Studien zum mütterlichen Gehirn auf fMRT und fokussiert auf mütterliche Gehirnaktivitäten im Zusammenhang mit mütterlichem Verhalten.

### **2.2.1 Gehirnstrukturelle Erkenntnisse aus Tierexperimenten**

Vor allem wurde der Aspekt der Neurogenese bei trächtigen Nagern näher untersucht, Neurogenese kann die neu erforderlichen mütterlichen Lernprozesse fördern (Cohen & Mizrahi, 2015; Lévy, Gheusi, & Keller, 2011; Shingo et al., 2003). Die Untersuchungen richten sich hierbei auf olfaktorische Nervenzellen in der subventrikulären Zone des Frontalhirns und den Hippocampus. Bereits in der Frühschwangerschaft vervielfachen sich Neuronen in der subventrikulären Zone, wobei es im weiteren Verlauf dann zur Zellwanderung in den olfaktorischen Bulbus kommt (Larsen & Grattan, 2012; Shingo et al., 2003). Dies ist insofern von Bedeutung, als dass geruchliche Stimuli des Nachwuchses die Wiedererkennung durch die Mutter gewährleisten, adaptives mütterliches Verhalten fördern sowie die Fürsorge anbahnen (Shingo et al. 2003) und dadurch das Überleben des Abkömmlings sichern (Cohen & Mizrahi, 2015; Dulac, O'Connell, & Wu, 2014; Lévy & Keller, 2009). Zahlreiche Tierstudien belegen auch die Bedeutung hippocampaler Transformation im Zusammenhang mit Mutterschaft (Hillerer, Jacobs, Fischer, & Aigner, 2014a; Kinsley et al., 2006; Pawluski et al., 2009). Dem Hippocampus werden erfahrungsabhängiges Lernen und Gedächtnis zugeordnet, was in Rattenstudien untersucht wurde und mit der Zunahme hippocampalen Volumens korrelieren kann (Kinsley et al., 1999; Lerch et al., 2011). Der Hippocampus zeigt sich mit assoziativen Gedächtnisprozessen bedeutend für die Mutterschaft (Kinsley et al., 2006). Säugende Rattenweibchen zeigen verdichtete synaptische Formationen im Hippocampus auf, was durch die Interaktion mit dem Nachwuchs und auch durch plazentare Hormone begründet sein kann (Kinsley et al., 2006). Im Gegensatz dazu zeigen andere Nagerstudien einen Zusammenhang zwischen Fortpflanzung, der Interaktion mit dem Nachwuchs und einem geringeren postpartalen Zellüberleben im Hippocampus des Muttertiers, was vordergründig mit postpartalem Glukokortikoidanstieg und Östrogenabfall erklärt wird (Pawluski & Galea, 2007). Bei Ratten zeichnete sich zu Beginn der Säugezeit eine Volumenreduktion nicht nur von Hippocampus, sondern auch des gesamten Gehirns ab (Hillerer, Neumann, Couillard-

Despres, Aigner, & Slattery, 2014b). Unter wiederholter postpartaler Stressexposition jedoch konnte eine erneute Zunahme des zerebralen Gewichts verzeichnet werden und spiegelt vermutlich Prozesse auf zellulärer Ebene wider, welche im Zusammenhang mit dem Einfluss von Stresshormonen auf postpartale Neurogenese und Zellproliferation diskutiert werden (Hillerer et al., 2014b). Jedoch konnte am medialen präfrontalen Kortex (mPFC) von Ratten in der Postpartalphase gezeigt werden, dass sich die Dichte und Architektur synaptischer Spines unter Stresseinwirkung reduziert und womöglich mit postpartalen psychischen Störungen in Verbindung stehen könnte (Leuner, Fredericks, Nealer, & Albin-Brooks, 2014). Der Aspekt der Neuroplastizität in der weißen Substanz wurde im Experiment mit trächtigen Mäusen näher untersucht, bei denen eine zunehmende Vermehrung von Vorläuferzellen der Oligodendrozyten zur Bildung weißer Substanz stattfindet (Gregg et al., 2007; s. 2.1). Diese Vorläuferzellen bedingen die Anzahl der myelinisierten Axone und können somit mütterliches Verhalten beeinflussen. Hierfür gewährleistet die weiße Substanz eine zuverlässige Erregungsweiterleitung im zentralen Nervensystem (Gregg et al., 2007).

### **2.2.2 Bildgebung zu strukturellen Veränderungen im mütterlichen Gehirn**

Während die Volumenänderungen von inneren Organen im Menschen während der Schwangerschaft, beispielsweise der Schilddrüse (Glinoer et al., 1990) hinreichend belegt sind, bleiben gehirnstrukturelle Veränderungen in diesem Zeitraum weitgehend unklar (Cohen & Mizrahi, 2015). Bis dato bekannt, liegen der Wissenschaft nur zwei Analysen zu strukturellen Veränderungen des VGS im mütterlichen Gehirn für die Schwangerschaft und Postpartalperiode vor.

Oatridge und Kollegen zeigten als erste Arbeitsgruppe in einer longitudinalen Studie durch cMRT bei schwangeren Frauen eine Abnahme des gesamten Gehirnvolumens (Oatridge et al., 2002). Untersucht wurden schwangere Frauen mit Präeklampsie versus gesunde Schwangere, wobei die Zeitpunkte der MRT-Untersuchungen zwischen beiden Gruppen und innerhalb der Gruppe der gesunden Frauen nicht einheitlich gehandhabt wurde: Von den gesunden Frauen bei  $n = 9$  wurden 2 Frauen bereits vor Empfängnis im MRT getestet, diese 2 Probandinnen und 2 weitere Schwangere dann im zweiten Trimenon. Alle 9 gesunden Frauen unterliefen dem cMRT zwischen der 39. bis 42. Schwangerschaftswoche und 6 Wochen nach Geburt. 7 gesunde Frauen

wurden noch bis zur 24. Woche postpartal und 3 der 9 Frauen noch im 9. und 12. Monat postpartal untersucht. Die verzeichnete Volumenabnahme während der Schwangerschaft betrifft sowohl Großhirn, als auch Kleinhirn (*Zerebellum*), zeitgleich sind vergrößerten Ventrikelräumen evident. Bei der Gruppe der Frauen mit Präeklampsie wurde zu allen Zeitpunkten ein vergleichsweise kleineres Gehirnvolumen dargestellt. Die zerebrale Volumenabnahme war bei beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Geburt am stärksten ausgeprägt. Bereits ab 6 Wochen nach Geburt zeichnete sich wiederum ein signifikanter Volumenanstieg des gesamten Gehirns ab, der sich im Verlauf der Postpartalphase bis 24 Wochen weiter steigerte – zu diesem Zeitpunkt zeigte die Schnittbildgebung bei den gesunden Frauen eine vollends normalisierte Gehirngröße. Die Ergebnisse zeigen keine Assoziation zum Stillen. Mit einem reduzierten Gehirnvolumen während der Schwangerschaft ist zeitgleich ein physiologisch vergrößertes Blut- und Extrazellulärvolumen zu verzeichnen, ebenso wie eine verstärkte Volumenzunahme von beispielsweise Herz und Nieren. Dabei scheint der Einfluss des plazentaren Hormonstoffwechsels nicht direkt für die Volumenänderungen des Gehirns verantwortlich zu sein, da die Veränderungen auch noch über Wochen nach Geburt fortbestehen (Oatridge et al., 2002). Oatridge und Kollegen legen hiermit Erkenntnisse für das mütterliche Gehirn als Ganzes vor, es erfolgte keine näheren Betrachtung zerebraler Subregionen. Zudem ist die Aussagekraft der Untersuchung bei einer Stichprobengröße von  $n = 9$  der gesunden Frauen nur vorsichtig zu beurteilen, zumal im Verlauf nicht alle 9 gesunden Frauen stringent an den Untersuchungen bis ein Jahr postpartal teilnahmen. Auch wurden die Erkenntnisse nicht mit einer kinderlosen Kontrollgruppe abgeglichen.

In einer MRT-Ganzhirnanalyse untersuchten Kim und Kollegen gehirnstrukturelle Veränderungen des VGS im mütterlichen Gehirn (Kim et al., 2010a). Es erfolgten zwei Messungen, die 2 bis 4 Wochen und 12 bis 16 Wochen postpartal anberaumt waren. Bei  $n = 19$  waren 11 Frauen erstgebärend. Ziel der Studie war es, die neurostrukturellen Veränderungen mit dem Grad der positiven Wahrnehmung des Babys durch die Mutter in Bezug zu setzen. In allen Gehirnarealen kam es zu einem Zuwachs im VGS, eine Volumenabnahme wurde in keiner Region verzeichnet. Ein Volumenzuwachs zeigte sich in parietalen, limbischen und mesenzephalen Regionen, aber auch in den präfrontalen Arealen des mPFC, inferioren Frontalgyrus (IFG), superioren Frontalgyrus und mittel-frontalen Gyrus (MFG) sowie im posterioren Zerebellum. Kim und Kollegen

deuten den präfrontalen Zuwachs im VGS als strukturelle Antwort auf die neuartigen und komplexen Erfordernisse der Mutter im Kontakt mit dem Neugeborenen. In funktioneller Hinsicht kamen die Autoren zu einer positiven Korrelation zwischen Zuwachs im VGS während der Postpartalphase und dem Grad an positiver Auffassung des eigenen Kindes (Kim et al., 2010a). Die Ergebnisse über die Änderung im VGS des mütterlichen Gehirns durch Kim und Kollegen wurden nicht mit einer kinderlosen Kontrollgruppe abgeglichen. Zudem waren die Probandinnen nicht ausschließlich erstgebärend, womit mütterliche Erfahrung im Vorfeld bereits Einfluss auf zerebrale Strukturen genommen haben kann (Kim et al., 2010a).

### **2.3 Der mütterliche neuronale Regelkreis**

Das mütterliche Gehirn kann als „optimales neuroplastisches Modell“ betrachtet werden, da neue Erfordernisse und Erfahrungen während einer kurzen Zeitspanne in neurostrukturelle Äquivalente integriert werden und hierdurch mütterliches Verhalten gegenüber dem Nachwuchs effektiver angebahnt wird (Kinsley & Lambert, 2008; Pawluski et al., 2016). Neuronale Veränderungen im mütterlichen Gehirn können funktioneller und struktureller Natur sein. Die involvierten Gehirnareale werden als „mütterlicher Schaltkreis“ (*maternal circuitry*) bezeichnet. Partizipierende Gehirnregionen am maternal circuitry wurden durch Tierexperimente einerseits und am Menschen durch MRT-Bildgebung andererseits untersucht. Hierüber wurden im Laufe der letzten Jahre einige Reviews publiziert (Barrett & Fleming, 2011; Dulac et al., 2014; Kim, Strathearn, & Swain, 2016; Pawluski et al., 2016; Rilling, 2013; Swain, 2011; Swain, Lorberbaum, Kose, & Strathearn, 2007).

Hochauflösende Techniken wie das MRT sind eine bewährte Methode, um einen Wechsel in zerebralen Makrostrukturen aufzuzeigen und eine Brücke zu schlagen zu menschlichen Lern- und Entwicklungsprozessen (Lövdén, Wenger, Mårtensson, Lindenberger, & Bäckman, 2013). Es gibt Hinweise, dass Erkenntnisse aus MRT-Studien zu erfahrungsabhängigen Lernprozessen Rückschlüsse auf strukturelle, anatomische Änderungen von Neuronenverbänden erlauben, was sich wiederum in kortikaler Dicke, also Intensität und Kontinuität grauer Substanz widerspiegeln kann (Lövdén et al., 2013; Nesvåg et al., 2008). Kortikale Dicke ist ein probater, wenn auch indirekter Indikator für neuronale Reife im Rahmen von Entwicklungsstudien (Teffer &

Semendeferi, 2012). In einer MRT-Studie zum Neuerwerb einer Fremdsprache beispielsweise zeigte sich bei Dolmetschern versus Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme in kortikaler Dicke des Frontal- und Parietalkortex, welche mit Spracherwerb assoziiert sind. Hierbei ist die Zunahme an kortikaler Dicke im MFG bei Dolmetschern positiv mit dem Grad an Herausforderung und Anstrengung während des Fremdsprachenerwerbs korreliert (Mårtensson et al., 2013).

### **2.3.1 Erkenntnisse aus Tierexperimenten**

Mütterliche Interaktion mit dem Zögling geht aus Nager- und Primatenstudien als „Hypothalamisch-mesenzephalisch-limbisch-paralimbisch-kortikaler Schaltkreis“ im Gehirn hervor (Swain, 2011). Eine Schlüsselrolle im Rahmen des maternal circuitry beim Nager spielen einerseits die hypothalamische Struktur des medialen präoptischen Areals (mPOA) und der dem limbischen System zugeordnete Nucleus striae terminalis (vBNST – *ventral bed nucleus of the stria terminalis*), welche dopaminerge Fasern zum ventralen Tegmentum (VTA – *ventral tegmental area*), aber auch anteilig zum mPFC, Hypothalamus und Nucleus accumbens (NAc) führen (Stack, Balakrishnan, Numan, & Numan, 2002). mPOA und vBNST gelten im Rattenexperiment als Initiatoren mütterlicher Motivation und mütterlichen Verhaltens, um auf die Stimuli des Nachwuchses reagieren (Numan, 2007; Stack et al., 2002).

Im Mesenzephalon ist die VTA verortet und wird zum mesolimbischen System gezählt, da sie unter anderem mit den limbischen Strukturen NAc und Amygdala korrespondiert (Swain, 2011). Somit ist die VTA am Belohnungssystem und verstärkendem Lernen beteiligt und fördert wiederkehrendes mütterliches Verhalten (Dulac et al., 2014).

Unter anderem zählen Amygdala und Hippocampus zum limbischen System. Die Amygdala steht im Allgemeinen für die Verarbeitung von negativen Gefühlen und Stress (Kim et al., 2016). Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Amygdala auch die Wahrnehmung von Gerüchen positiv reguliert: Oxytocin als Mittlersubstanz und "Bindungshormon" (Atzil, Hendler, Zagoory-Sharon, Winetraub, & Feldman, 2012) verbindet rezeptorvermittelt die Amygdala mit dem Bulbus olfactorius und NAc (s. Review Numan & Young, 2016) – sie bestärkt somit die mütterliche Akzeptanz des Nachwuchses durch olfaktorische Wiedererkennung (s. 2.2.1). Der Hippocampus ist für

räumliche Lernprozesse, assoziatives Gedächtnis und Stressantwort innerhalb des maternal circuitry bedeutsam (s. 2.2.1). Amygdala und Hippocampus haben womöglich eine Rolle für das Angstgedächtnis, indem angesichts bedrohlicher Situationen für den Nachwuchs vermindert angstvolles Verhalten des Muttertiers induziert wird (Kinsley et al., 2008), wobei im Rattenversuch gezeigt wurde, dass Muttertiere verminderte Ängstlichkeit und erhöhte Stressresistenz aufwiesen, was wiederum mit verminderter *c-fos*-Expression sowohl im Hippocampus, als auch in der Amygdala korrelierte (Wartella et al., 2003).

Für das mütterliche Motivations- und Belohnungssystem hat neben der Amygdala auch der NAc eine bedeutende Rolle (Ikemoto & Panksepp, 1999). Beispielsweise wurde durch Hormorezeptor-stimulierende Interventionen am NAc bei Ratten sowohl die Initiierung als auch die Aufrechterhaltung von mütterlichen Verhaltensweisen evident (Stolzenberg et al., 2007).

Des Weiteren ist auch die Großhirnrinde mit dem PFC für den maternal circuitry und mütterliches Verhalten relevant. Im Rahmen der Mutterschaft bei Rattenweibchen konnte gezeigt werden, dass episodisches Feuern von Neuronen im mPFC postpartal mit der Kontaktsuche zum Nachwuchs korreliert (Febo, 2012). Durch Läsionsstudien am mPFC wurde zudem veranschaulicht, dass Ratten desorganisiertes Verhalten und Defizite bei Verhaltensweisen wie Suchen der Jungen, Fellpflege und Nestbau aufwiesen (Afonso, Sison, Lovic, & Fleming, 2007).

Erkenntnisse aus der Tierforschung zur funktionellen Bedeutung zerebellärer Regionen für den maternal circuitry konnten nach eingehender Recherche nicht erschlossen werden.

### **2.3.2 Erkenntnisse aus fMRT-Forschung am Menschen**

Lorberbaum und Kollegen erforschten als erste Arbeitsgruppe die neuronalen Grundlagen mütterlichen Verhaltens mit dem fMRT (Lorberbaum et al., 2002). Es wurde die Bedeutung der sogenannten „thalamo-zingulären Einheit“ dargestellt. Dahingehend aktivierten bei erstgebärenden Frauen unter Darbietung auditiver Stimuli wie kindlichem Schreien der mediale Thalamus, der zinguläre Kortex, aber auch die präfrontalen Areale des mPFC, orbitofrontalen Kortex (OFC), dorsolateralen präfrontalen Kortex

(dlPFC) und MFG (Lorberbaum et al., 1999; Lorberbaum et al., 2002).

In einer fMRT-Studie zu mütterlicher Liebe und Mutter-Kind-Bindung konnte innerhalb des Belohnungssystems der sogenannte „Push-Pull-Mechanismus“ aufgezeigt werden (Bartels & Zeki, 2004). Bei adäquater Bindung kommt es demnach zur Aktivierung zerebraler Areale, die dem Belohnungssystem zugewiesen werden und zeitgleich zur Deaktivierung von Bereichen, die bei sozial verurteilenden Gedanken sowie negativen Gefühle involviert sind, wie beispielsweise dem dlPFC (Bartels & Zeki, 2004).

Die Amygdala des mütterlichen Gehirns reagiert bei affektiven kindlichen Stimuli wie Lächeln und Weinen, was Bedeutung für adäquates Reagieren der Mutter bei kindlichen Bedürfnissen hat (Barrett & Fleming, 2011; Barrett et al., 2012; Seifritz et al., 2003). Bei kindlichem Weinen aktiviert bei Müttern versus kinderlosen Frauen neben der Amygdala auch der PFC (Seifritz et al., 2003).

Das System der sogenannten „Spiegelneurone“ wird innerhalb des PFC dem IFG, dem Temporalsulcus und dem posterioren Parietalkortex zugewiesen (Iacobini, Woods, Brass, Bekkering, Mazziotta, & Rizzolatti, 1999). Die Spiegelneurone aktivieren bei der Beobachtung von Bewegung des Gegenüber einerseits und *Wahrnehmung dessen emotionalen Zustandes* andererseits, wobei zeitgleich neuronale Areale reagieren, die diese Beobachtungen unbewusst, aber direkt simulieren und ein ähnliches Empfinden hervorrufen (Gallese, Keysers, & Rizzolatti, 2004). Eine Aktivierung der Spiegelneurone zeigt sich auch bei Beobachtung und Nachahmung von Gesichtsausdrücken (Carr, Iacoboni, Dubeau, Mazziotta, & Lenz, 2003) und kann für empathisches Verhalten in der Mutter-Kind-Interaktion relevant sein. Ein Merkmal für Empathie ist das intuitive Erfassen des emotionalen Zustandes des Anderen (Schulte-Rüther, Markowitsch, Fink, & Piefke, 2007). Empathische Begleitung der Mutter bei schmerzvollen Erlebnissen des Kindes ruft auch die Beteiligung des Zerebellums hervor (Kim et al., 2016). Es kann von einer anteiligen Überschneidung mit neuronalen Pfaden gesprochen werden, welche für die sogenannte „Theory of Mind“ sprechen (Kim et al., 2016), die ebenfalls mit mütterlicher Feinfühligkeit korreliert (Barrett & Fleming, 2011). Theory of Mind bedeutet, dass es zur *Wahrnehmung der mentalen Verfassung* und auch der Gedanken und Intentionen anderer Personen in Beziehung zum eigenen Selbst kommt (Amodio & Frith, 2006).

Neben den Erkenntnissen aus Nagerstudien zur Beteiligung des PFC an mütterlichen

Verhaltensweisen (s. 2.3.1) gilt der PFC im Allgemeinen als Stellglied für höhere kognitiv-exekutive Prozesse wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und dynamischen Aufgabenwechsel (*task-switching*; Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier, & Glover, 1997; Kim et al., 2016). Darüber hinaus ist der PFC beteiligt an Gefühlskontrolle (Kanske, Heissler, Schönfelder, Bongers, & Wessa, 2011) und Feinfühligkeit (Musser, Kaiser-Laurent, & Ablow, 2012; s. 5.4.3). Unter Darbietung von akustischen Stimuli wie Weinen oder Schreien des Babys kommt es bei der Mutter zu gesteigerter Aktivität im PFC, wobei der IFG hier umso stärker aktiviert, je sensitiver das mütterliche Verhalten einzuordnen ist (Musser et al., 2012). Je positiver die Mutter das subjektive Gefühl zum Kind während der Betrachtung des eigenen Kindes angibt, umso stärker ist die neuronale Aktivität im OFC, aber auch im MFG (Noriuchi, Kikuchi, & Senoo, 2008). Der mütterliche OFC aktiviert während der Betrachtung des Gesichtes des eigenen Kindes, als Stimuli dienten hier Fotografien oder Videoclips (Bartels & Zeki, 2004; Nitschke et al., 2004; Noriuchi et al., 2008; Strathearn, Li, Fonagy, & Montague, 2008; Strathearn, Fonagy, Amico, & Montague, 2009).

## **2.4 Erarbeitung der Fragestellungen und Kernhypothese**

Die in der Einleitung erörterten Unterpunkte leiten an den Gegenstand der Fragestellungen heran. Der Aspekt der zerebralen Neuroplastizität bietet die mikrostrukturelle und funktionelle Grundlage zur Betrachtung von Veränderungen im VGS (May, 2011), wobei Neuroplastizität als strukturelles und funktionelles Abbild neuer Lebensumstände und Erfahrungen gedeutet werden kann (Zilles, 1992). Die Erläuterung von grauer Substanz in Abgrenzung zu weißer Substanz erfolgt zur Darlegung der anatomischen Grundlage von Änderungen im VGS, die durch Voxelbasierte Morphometrie (VBM – *voxel-based morphometry*; s. 3.7.2) analysiert werden. Neuronale Netzwerke können sich während der Schwangerschaft und Postpartalphase verändern. Hierzu liefern Tierstudien zum einen und MRT-Studien mit Müttern zum anderen wertvolle Erkenntnisse, um das Verständnis über mütterliche Gehirnstrukturen und deren Relevanz für mütterliches Verhalten im Kontext des maternal circuitry weiter voranzutreiben.

Im Allgemeinen gibt es eine Wissenslücke inwieweit sich zerebrale Neuroplastizität in

verschiedenen Populationen und zu verschiedenen Lebensumständen zeigt (Gonda, Herczeg, Merliä, 2013). Im Speziellen liegen der Wissenschaft seit 2010 keine weiteren gezielten MRT-Analysen des Gehirns bei gesunden Müttern vor, die sich auf strukturelle Änderungen im VGS stützen. Kim und Kollegen nahmen seitdem als einzige Arbeitsgruppe eine longitudinale VBM-Analyse des VGS bei gesunden Müttern in der frühen Postpartalphase vor (Kim et al., 2010a; s. 2.2.2). Die Ergebnisse wurden für verschiedene Regionen in Groß- und Kleinhirn differenziert, keine Region zeigte eine Reduktion des VGS. Kim und Kollegen setzten die Untersuchungen zu zwei Zeitpunkten an, je 2 bis 4 Wochen und 12 bis 16 Wochen postpartal. Der Stichprobenumfang war mit  $n = 19$  moderat. Zwei Limitationen der Untersuchung bestehen darin, dass lediglich 11 der 19 Probandinnen erstgebärend waren, zudem gab es im Studiendesign keine Kontrollgruppe mit gesunden kinderlosen Frauen. Mütterliche Erfahrung im Vorfeld kann jedoch Einfluss auf zerebrale Strukturen nehmen und als systematischer Fehler (*bias*) gelten (Kim et al., 2010a).

Durch die cMRT-Untersuchungen von Oatridge und Kollegen wurde eine Volumenminderung des gesamten Gehirns evident, die sich in der frühen Postpartalphase bis 24 Wochen nach Geburt renormalisierte (Oatridge et al., 2002; s. 2.2.2). Jedoch werden in diesen Analysen keine zerebralen Subregionen herausgearbeitet. Die Stichprobengröße der gesunden Frauen war mit  $n = 9$  niedrig angesetzt, wobei nicht jede Probandin zu jedem Messzeitpunkt vor oder nach Geburt untersucht wurde. Es gab zudem keinen Abgleich mit einer kinderlosen Kontrollgruppe.

Unter der Annahme, dass die neue Rolle als Mutter erfahrungsabhängige Neuroplastizität mit sich bringt, können Veränderungen im VGS nur mittels Zeit-x-Gruppe-Interaktionen verlässlich interpretiert werden – dies impliziert ein Studiendesign mit Abgleich zwischen einer Experimental- und einer Kontrollgruppe über die Zeit (Lövdén et al., 2013). Die vorliegende Arbeit ist die erste ihrer Art, die gehirnstrukturelle Veränderungen im VGS bei ausschließlich erstgebärenden Frauen näher untersucht und die Ergebnisse mit einer kinderlosen Kontrollgruppe gewichtet, wie von Kim und Kollegen empfohlen (Kim et al., 2010a). Dies bringt einen Erkenntniszuwachs im Bereich gehirnstruktureller Analysen im VGS mit sich und kann als indirekter Hinweis auf physiologische Neuroplastizität des mütterlichen Gehirns dienen (Gogtay et al., 2004), angesichts der Vielzahl an funktioneller Bildgebung des mütterlichen Gehirns, die vorwiegend auf Aspekte des mütterlichen Verhaltens ausgerichtet ist.

Die vorliegende Untersuchung fokussiert auf zerebrale Änderungen im VGS der frühen postpartalen Phase im mütterlichen Groß- und Kleinhirn. Die Datengrundlage geht aus der MOTHERBRAIN-Studie hervor (Lisofsky, Gallinat, Lindenberger, & Kühn, *in Vorbereitung*) und bezieht sich auf einen Zeitpunkt  $T_1$  mit 4 bis 8 Wochen nach Geburt sowie auf einen Zeitpunkt  $T_2$  mit 16 bis 20 Wochen nach Geburt.

Soweit Kim und Kollegen zeigen konnten, verzeichnet spezifisch die zerebrale graue Substanz bei Müttern in der frühen Postpartalphase einen Zuwachs (Kim et al., 2001a). Oatridge und Kollegen verdeutlichten in ihren Untersuchungen für die Postpartalphase eine Volumenzunahme des gesamten Gehirns (Oatridge et al., 2002). Es gibt es jedoch eine Kenntnislücke in der Wissenschaft darüber, wie die Art der Veränderung im VGS über die Zeit der frühen Postpartalphase speziell bei erstgebärenden Müttern im Abgleich mit einer kinderlosen Kontrollgruppe verläuft.

Durch VBM-Analysen des Groß- und Kleinhirns werden in der vorliegenden Studie Zeit-x-Gruppe-Interaktionen erarbeitet. Zeit-x-Gruppe-Interaktion bedeutet, dass im zeitlichen Verlauf messbare Veränderungen des VGS zwischen den beiden Studiengruppen auftreten. Es zeichnen sich diesbezüglich zwei zentrale Fragen ab.

- 1) In welchen Gehirnarealen treten während der frühen Postpartalphase Änderungen im VGS bei der Experimentalgruppe der Erstgebärenden (EG) im Abgleich mit der kinderlosen Kontrollgruppe (KG) auf?
- 2) In welcher Weise unterscheiden sich die postpartalen Veränderungen im VGS über die Zeit bei der EG im Unterschied zur KG (Zeit-x-Gruppe-Interaktion)?

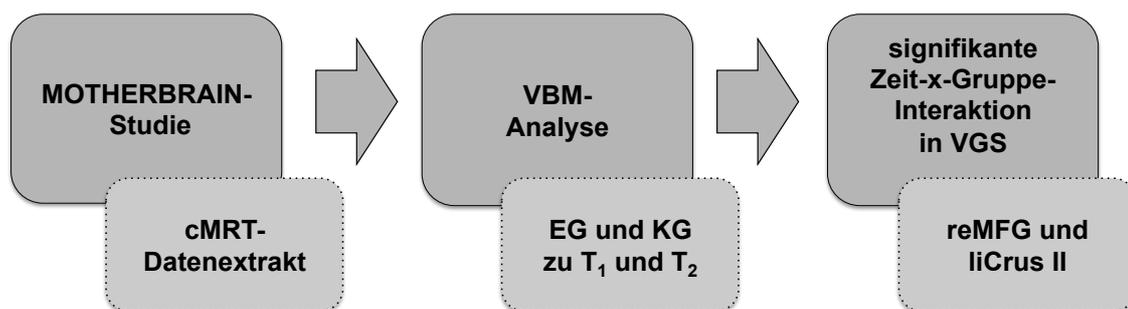
Dafür werden zwei exemplarische Gehirnregionen herangezogen, um mögliche Arten der Interaktion über die Zeit näher zu beschreiben. Die strukturellen Änderungen im VGS der gewählten Gehirnregionen werden in Kapitel 5 dann mit ihrer möglichen funktionellen Bedeutung, auch im Rahmen des maternal circuitry diskutiert.

Die vorliegende Untersuchung unternimmt einen bedeutenden Schritt für das weitergehende Verständnis der physiologischen, zerebralen Änderungen im VGS des mütterlichen Gehirns im Verlauf der frühen Postpartalzeit. In Anlehnung an bisher gewonnene Studienergebnisse besagt die Formulierung der Kernhypothese, dass in der Postpartalphase signifikante Zeit-x-Gruppe-Interaktionen im VGS des Groß- und Kleinhirns von Erstgebärenden (EG) aus dem Abgleich mit einer kinderlosen Kontrollgruppe (KG) zu beobachten sind.

### 3. Methodik

Die vorgenommene Analyse fand im Rahmen der MOTHERBRAIN-Studie am *Max-Planck-Institut für Bildungsforschung* (MPI) in Berlin-Dahlem statt, in Kooperation mit der Psychiatrischen Universitätsklinik der *Charité* am St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin. Die Studienleitung unterlag Prof. Dr. Jürgen Gallinat (ehemals Chefarzt der Psychiatrischen Klinik am St. Hedwig-Krankenhaus) und PD Dr. Simone Kühn (MPI, Abteilung für Entwicklungspsychologie).

Das allgemeine Ziel der MOTHERBRAIN-Studie war unter anderem ausgerichtet auf die Untersuchung von gehirnstrukturellen Veränderungen bei erstgebärenden Frauen in der frühen postpartalen Phase. Das bildgebende Verfahren war eine strukturelle cMRT-Analyse. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der Auswertung von postpartalen Änderungen im VGS des Groß- und Kleinhirns von Erstgebärenden zu zwei Messzeitpunkten auf Grundlage einer cMRT-Ganzhirnanalyse im Abgleich mit einer Kontrollgruppe, was durch die Methode der VBM (s. 3.7.2) ermöglicht wird. Aufgrund unterschiedlicher Dynamiken der Zeit-x-Gruppe-Interaktionen fokussiert die vorliegende Arbeit hierbei auf signifikante Veränderungen im VGS des rechten mittel-frontalen Gyri (reMFG) und linken Crus II (liCrus II) als Beispielregionen (s. Abb. 1).



**Abbildung 1: Darstellung der Datenaufbereitung.**

Die cMRT-Datenextraktion erfolgte aus den Messungen der MOTHERBRAIN-Studie, wobei die VBM-Analyse des VGS zwei Studienpopulationen (EG und KG) zu zwei Zeitpunkten ( $T_1$  und  $T_2$ ) einschließt. Aus den Gehirnregionen mit signifikanter Zeit-x-Gruppe-Interaktion wurden der reMFG und das liCrus II herangezogen. cMRT: craniales MRT; EG: Experimentalgruppe; KG: Kontrollgruppe;  $T_1, T_2$ : Messzeitpunkt 1 und 2; VGS: Volumen in grauer Substanz; reMFG: rechter mittel-frontaler Gyri; liCrus II: linkes Crus II

### **3.1 Ablauf der MOTHERBRAIN-Studie**

Alle Studienteilnehmerinnen wurden mündlich und schriftlich zur Sicherung ihrer Daten und Wahrung der Anonymität aufgeklärt und gaben schriftliches Einverständnis. Die erhobenen Datensätze werden unter ID-Codierung zur Wahrung der guten wissenschaftlichen Praxis für zunächst fünf Jahre archiviert und nach weiterer Einwilligung der Probandinnen für mindestens 10 Jahre hinterlegt.

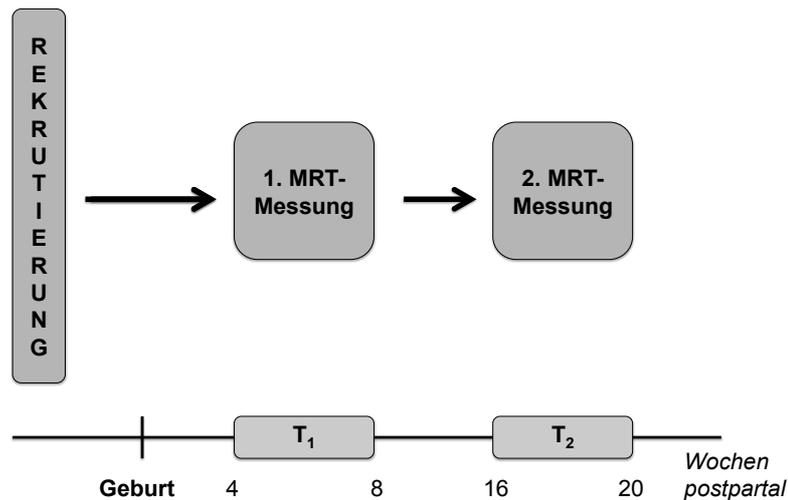
Im Rahmen der MOTHERBRAIN-Studie wurde eine cMRT-Schnittbildgebung durchgeführt. Da keine diagnostische Zielsetzung vorlag, wurde ein radiologischer Facharzt des *Center for Stroke Research Berlin* (CSB), Charité, nur bei unklaren Zufallsbefunden herangezogen. Sämtliche Studienteilnehmerinnen wurden mit einer Aufwandsentschädigung von 10 € pro Stunde entlohnt. Die Ethikkommission der *Deutschen Gesellschaft für Psychologie* bewilligte die MOTHERBRAIN-Studie 2013 unter Berufung auf die Deklaration von Helsinki.

### **3.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine mikro-longitudinale Studie mit Querschnittsdesign. Nach erfolgreicher Rekrutierung des Probandenkollektivs, bestand das Konzept der MOTHERBRAIN-Studie darin, dass sich sowohl die Frauen der EG, als auch der KG in Abständen von je 3 Monaten zwischen dem ersten und zweiten MRT-Termin einzufinden hatten. In diesem Zeitraum fanden die beiden MRT-Messungen für jede der beiden Vergleichsgruppen im Längsschnitt statt (s. Abb. 2 und 3). Das mikro-longitudinale Konzept bezieht sich auf den relativ kurzen Zeitabstand zwischen den beiden Messungen von veranschlagten 12 Wochen (s. Tab. 3, Kapitel 3.4). Der Vorteil des longitudinalen Designs liegt in einer Eindämmung von prägnanten Kohorteneffekten sowie interindividuellen Varianzen (Gogtay et al., 2004). Die Querschnittskomponente zielt auf den Abgleich der beiden Studiengruppen pro Messzeitpunkt ab. Die vorliegende Arbeit ist auf strukturelle Veränderungen im VGS des Groß- und Kleinhirns nach Geburt eines ersten Kindes fokussiert. Die Datengrundlage wurde mittels VBM (s. 3.7.2) aus MRT-Aufnahmen in T1-Wichtung gewonnen.

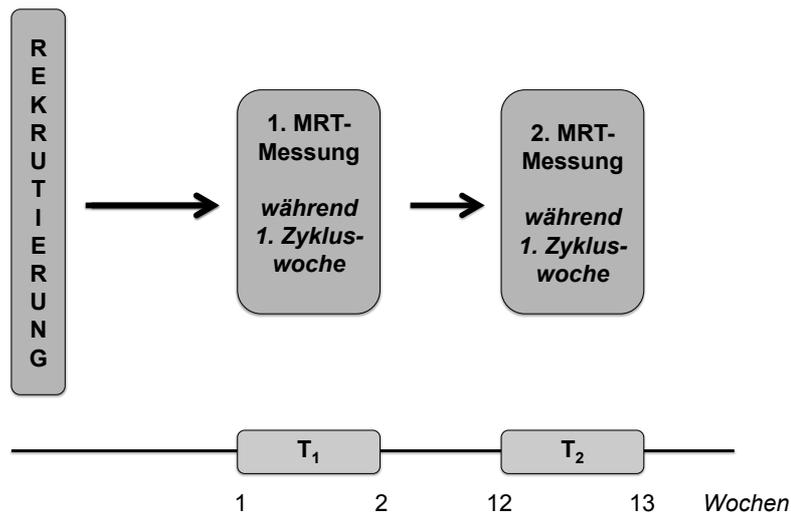
Im Rahmen wissenschaftlicher Zwecke wurden die Testungen der EG nicht während der Schwangerschaft, sondern zeitnah nach Geburt anberaumt, um potentielle

gesundheitliche Risiken durch das MRT, wie Lärmbelästigung oder magnetische Feldstärke für Mutter und Ungeborenes auszuschließen. Nach erfolgreicher Rekrutierung der Probandinnen für die EG, fand der Messzeitpunkt  $T_1$  zwischen 4 bis 8 Wochen nach Geburt statt, Messzeitpunkt  $T_2$  zwischen 16 bis 20 Wochen postpartal (s. Abb. 2).



**Abbildung 2: Zeitliches Schema der MRT-Messungen für die Experimentalgruppe.** Die Messzeitpunkte  $T_1$  und  $T_2$  liegen in der frühen Postpartalzeit 12 Wochen auseinander.

Um eine ausgeglichene hormonelle Ausgangssituation im Monatszyklus zu schaffen und für die zerebrale Bildgebung somit eine physiologisch möglichst ähnliche Situation zu gewährleisten, wurden die rekrutierten Frauen der KG im Abstand von 12 Wochen zu  $T_1$  und  $T_2$  je während ihrer ersten Zykluswoche getestet (s. Abb. 3).



**Abbildung 3: Zeitliches Schema der MRT-Messungen für die Kontrollgruppe.** Die Messzeitpunkte  $T_1$  und  $T_2$  liegen 12 Wochen auseinander und finden je innerhalb der 1. Zykluswoche statt.

### 3.3 Rekrutierung der Probandinnen

Im Zeitraum von Mai 2013 bis September 2014 wurden Frauen mit Kinderwunsch und bereits schwangere Frauen für die EG angeworben. Zeitgleich geschah die Rekrutierung kinderloser, junger Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch für die KG. Die Auswahl der KG sollte der Altersklasse der EG entsprechen, um biologisch ähnliche Resultate der zerebralen Bildgebung zu erhalten.

Die Rekrutierung geschah zum einen via E-Mail über die allgemeinen Verteilerlisten der großen Universitäten in Berlin, namentlich der *Humboldt-Universität zu Berlin*, der *Freien Universität Berlin*, der *Technischen Universität Berlin* sowie der *Charité-Universitätsmedizin Berlin* und durch Aushänge an universitären Versammlungsorten. Zum anderen konnten geeignete Frauen aus den hausinternen Probandenlisten des MPI für die Studienteilnahme gewonnen werden. Des Weiteren fungierten zahlreiche Frauenarztpraxen in räumlicher Nähe und mit guter Erreichbarkeit zu den Laborräumen in Berlin-Dahlem als Plattform der Rekrutierung – Plakate und ausgelegte Informationsbroschüren machten auf die MOTHERBRAIN Studie aufmerksam. Zusätzlich erklärten sich einige Praxisinhaber persönlich dazu bereit, geeignete Patientinnen auf die Studie zu verweisen. Ähnlich war das Vorgehen für ausgewählte

Geburtshäuser Berlins. Explizit ausgeschlossen wurden Frauenarztpraxen mit dem Angebot der In-vitro-Fertilisation oder intrazytoplasmatischen Spermieninjektion, um einen möglichen Bias durch künstliche Empfängnis auf mütterliche Gehirnstrukturen zu umgehen. Mit der Einbindung von gynäkologischen Praxen, Geburtshäusern und klinischen Einrichtungen wurde angestrebt, den Bildungsstand des Probandenkollektivs an die Durchschnittsbevölkerung anzugleichen. Es ist davon auszugehen, dass der Bildungsstand der Probandinnen, die in den Hochschuleinrichtungen und über das MPI angeworben wurden, überdurchschnittlich hoch ist.

### **3.4 Erläuterung der Stichprobe**

Die Charakteristika des Probandenkollektivs wurden durch Ein- sowie Ausschlusskriterien der MOTHERBRAIN-Studie definiert. Generelle Einschlusskriterien für die EG und KG war eine Altersspannweite zwischen 20 und 40 Lebensjahren sowie körperliche und psychische Gesundheit. Alkoholkrankheit und Drogenabusus durften nicht vorliegen. Eine Einverständniserklärung in schriftlicher Form war notwendige Voraussetzung zur Studienteilnahme für beide Gruppen. Allgemein ausgeschlossen wurden Frauen, die parallel an Arzneimittelstudien teilnahmen oder zentralnervös wirksame Medikamente einnahmen. Hinsichtlich der MRT-Scans wurde verlangt, dass jede Probandin frei von Metallteilen war, insbesondere von Schmuck, medizinischen Utensilien wie Klammern oder künstlichen Gelenken, als auch frei von Permanent-Make-up und Tätowierungen. Des Weiteren durften weder Klaustrophobie, noch akute Infekte oder Unwohlsein zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung vorliegen.

Für die KG näher ausgewählt wurden gesunde, junge Frauen, die seit mindestens 12 Wochen keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen. Dies verfolgte den Zweck eines ausgeglichenen, gut vergleichbaren hormonellen Status im weiblichen Zyklus, um eventuelle hormonelle Einflüsse auf neuronale Strukturen einzudämmen. Die Frauen der KG sollten aktuell keinem Kinderwunsch nachgehen, in den vorherigen 12 Monaten nicht schwanger gewesen sein und insgesamt kinderlos sein.

Für die EG galt primär, dass es sich um erstgebärende Frauen handelte, die zuvor noch nicht schwanger gewesen waren. Erstgebärende Frauen weisen im Vergleich zu Di- oder Multipara mit geringerer Wahrscheinlichkeit Änderungen in zerebralen Strukturen

auf, die im Rahmen der Elternschaft bedeutend sind (Kim et al., 2010a). Ebenfalls aus Gründen der möglichen Einflussnahme auf zerebrale Strukturen durch Zufuhr synthetischer Hormone durften die Frauen der EG ab sechs Monate vor Studienbeginn keine hormonelle Kontrazeption angewendet haben. Somit könnten die Frauen der vorliegenden Studie als möglichst native Stichprobe dienen.

An den Tagen der MRT-Tests erhielten die Probandinnen von EG und KG standardisierte Fragebögen zwecks allgemeiner Angaben zur Person (s. Tab. 1). Die EG machte zusätzliche Angaben zu Schwangerschaft und Stillen (s. Tab. 2). Diese additiven Charakteristika werden für die vorliegende Analyse jedoch nicht näher berücksichtigt.

Von anfangs 46 eingeschlossenen Testpersonen in die EG führte ein Drop-out von 22 Frauen zur Stichprobengröße von  $n = 24$ . Die Probandinnen der EG waren durchschnittlich 28,4 Jahre alt ( $SD \pm 3,4$ ; *Range* 24-34; *SD*: standard deviation – Standardabweichung; *Range*: Spannweite). 20 Frauen der EG waren rechtshändig (83,3%), 4 Frauen linkshändig (16,7%). Die durchschnittliche Ausbildungsdauer lag bei  $M = 19,2$  Jahren ( $SD \pm 3,1$ ; *Range* 13-25; *M*: Mittelwert; s. Tab. 1), wobei hier nur 21 Frauen Angaben machten. Zusätzliche Charakteristika der EG (s. Tab. 2) sind zum einen der Weg der Empfängnis – hier gaben 23 Probandinnen an natürlich schwanger geworden zu sein (95,8%), 1 Probandin erlangte die Schwangerschaft durch Insemination (4,2%). Zum anderen beliefen sich die Angaben zu Substanzabusus während der Schwangerschaft auf 2 Probandinnen, die gelegentlich rauchten (8,3%), wobei keine Frau angab, Alkohol oder anderweitige Drogen zu konsumieren. 20 Frauen gebaren ihr Kind spontan (83,3%) und 4 mit Kaiserschnitt (16,7%). Es wurden 13 Mädchen (54,2%) und 11 Jungen (45,8%) geboren. Es gab keine Zwillingsgeburten. Zu  $T_1$  stillten 22 Frauen (91,7%), 2 Frauen nicht (8,3%). Hingegen gaben 21 Frauen (87,5%) zu  $T_2$  an, zu stillen, während 3 nicht stillten (12,5%).

In der KG befanden sich ursprünglich 34 Probandinnen, von denen im Verlauf der Studie 10 Frauen ausgeschlossen wurden, um eine äquivalente Stichprobengröße von  $n = 24$  zu erhalten. Die Probandinnen der KG waren durchschnittlich 25,4 Jahre alt ( $SD \pm 2,9$ ; *Range* 22-30). Es waren 22 Frauen Rechtshänderinnen (91,7%) sowie 2 Frauen Linkshänderinnen (8,3%). Im Mittel hatte die KG 17,7 Bildungsjahre aufzuweisen ( $SD \pm 2,7$ ; *Range* 12-24), wobei hier nur 19 Frauen der KG Angaben machten.

**Tabelle 1: Charakteristika des Probandenkollektivs**

	<b>EG (n = 24)</b>	<b>KG (n = 24)</b>
<b>Alter in Jahren</b>	<b><i>M / SD / Range</i></b> 28,4 / ± 3,4 / 24-34	<b><i>M / SD / Range</i></b> 25,4 / ± 2,9 / 22-30
<b>Händigkeit</b>	<b>absolut / Prozent</b>	<b>absolut / Prozent</b>
• rechts	20 / 83,3	22 / 91,7
• links	4 / 16,7	2 / 8,3
<b>Bildungsjahre</b>	<b><i>M / SD / Range</i></b> 19,2 / ± 3,1 / 13-25 (n = 21)	<b><i>M / SD / Range</i></b> 17,7 / ± 2,7 / 12-24 (n = 19)

*M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung; *Range*: Spannweite; Abweichungen in der Stichprobengröße n werden für die Anzahl der Bildungsjahre gesondert angegeben

**Tabelle 2: Additive Charakteristika der Experimentalgruppe (n = 24)**

	absolut / Prozent
<b>Weg der Konzeption</b>	
• natürlich	23 / 95,8
• Insemination	1 / 4,2
<b>Drogen während der Schwangerschaft</b>	
• Nikotin	2 / 8,3
• Alkohol	0 / 0
• sonstige Substanzen	0 / 0
<b>Geburt</b>	
• vaginal	20 / 83,3
• Sectio	4 / 16,7
<b>Geschlecht des Kindes</b>	
• männlich	11 / 45,8
• weiblich	13 / 54,2
• Zwillinge	0 / 0
<b>Stillen</b>	
• <b>zum Zeitpunkt <math>T_1</math></b>	
ja	22 / 91,7
nein	2 / 8,3
• <b>zum Zeitpunkt <math>T_2</math></b>	
ja	21 / 87,5
nein	3 / 12,5

MRT-Messzeitpunkte der EG:  $T_1$ : 4 – 8 Wochen postpartal,  $T_2$ : 12 – 16 Wochen postpartal

EG und KG weisen einen signifikanten Altersunterschied auf ( $t = 3,2; p < .01$ ). Auch gibt es zwischen beiden Studiengruppen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Bildungsjahre ( $t = 1,7; p < .05$ ).

Der Zeitabstand zwischen den MRT-Messungen von  $T_1$  zu  $T_2$  war im Studiendesign mit 12 Wochen vorgesehen (s. 3.2). Aus Gründen der Genauigkeit werden die Werte in Tagen angegeben. Die EG wies für den zeitlichen Abstand zwischen den Messungen durchschnittlich 97,6 Tage auf ( $SD \pm 13,3; Range 79-135$ ). Die KG zeigte den  $M = 91,5$  Tage ( $SD \pm 13,9$  Tage;  $Range 71-128$ ).

**Tabelle 3: Zeitabstand zwischen den MRT-Untersuchungen**

	<b>EG (<math>n = 24</math>)</b>	<b>KG (<math>n = 24</math>)</b>
<b>Abstand in Tagen</b>	<b><i>M / SD / Range</i></b>	<b><i>M / SD / Range</i></b>
	97,6 / $\pm 13,3$ / 79-135	91,5 / $\pm 13,9$ / 71-128

EG: Experimentalgruppe; KG: Kontrollgruppe; *M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung; *Range*: Spannweite

### 3.5 Technische Daten des MRT-Gerätes

Die Probandinnen unterliefen der Bildgebung eines 3T Magnetom *TIM TRIO* MRT-Geräts (Siemens Medical Systems, Erlangen, s. Abb. 4). Als Messinstrument diente eine Kopfspule, ausgestattet mit einer 12-Kanal Radiofrequenztechnik. Der Tomograph ist CE-zertifiziert und besitzt eine Zulassung für klinische Studien. Um Hörschäden vorzubeugen und die Lärmexposition zu verringern, wurden die Probandinnen mit Gehörschutz versorgt.

Unter T1-Wichtung mit einer dreidimensionalen MPRAGE-Sequenz (*Magnetization-Prepared-Rapid-Acquisition-Gradient-Echo*) wurden hochauflösende neuroanatomische Aufnahmen gewonnen (TR = 2500 ms, TE = 4.77 ms, TI = 1100 ms, Bildaufnahmematrix = 256 x 256 x 192, FOV sagittal = 256 mm, Pulswinkel = 7°, Voxelgröße = 1.0 x 1.0 x 1.0 mm).



**Abbildung 4:** 3T Magnetom TIM TRIO MRT-Gerät am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin

### 3.6 Physikalische Grundlage der MRT-Bildgebung

Der Magnetresonanztomograph erlaubt eine In-vivo-Untersuchung des Körpers und wird daher häufig zu klinischen und wissenschaftlichen Zwecken angewandt. Die physikalische Grundlage der MRT-Bildgebung ist die Bewegung von Wasserstoffprotonen. Das Proton dreht sich um sich selbst – „Spin“ – und zeigt in dieser Rotation einen Drehimpuls. Der Spin kann keine Geschwindigkeitsveränderungen durchlaufen, seine Bewegung ist kontinuierlich. Durch seine positive Ladung in Rotation weist das Proton einen gewissen Magnetismus auf, der wiederum durch magnetische Felder oder elektromagnetische Wellen in seiner Achse abgelenkt werden kann. Gelangen Wasserstoffatome nun unter einen äußeren magnetischen Einfluss – beispielsweise im MRT – so richten sich die Protonenspins mit der Zeit nach dem Magnetfeld aus und ändern hierdurch ihre Neigung. Dieser Vorgang der sogenannten „Präzession“ ist abhängig von der Magnetfeldstärke [Tesla]. Die Spins richten sich größtenteils längsparallel aus. Ein Teil der Spins befindet sich jedoch in antiparalleler Ausrichtung, wodurch eine Energiedifferenz herrscht, die bei zunehmender Tesla-Zahl steigt. Die Darstellung des MR-Signals geschieht letztendlich durch hochsensitive Rechnersysteme, welche die Ablenkung der Spins um  $90^\circ$ , also deren Magnetisierung registrieren. Diese  $90^\circ$ -Impulse werden durch hochfrequente Radioimpulse eines Senders generiert, so dass es zu Wechselspannungen kommt, die als Substrat des

MR-Signals gelten. Eine Volumenspule appliziert die elektromagnetischen Frequenzen auf die Testperson (Weishaupt, Köchli & Marincek, 2014).

### **3.7 Datengewinnung und -auswertung**

Die Rohdaten der MRT-Scans wurden zunächst mit dem *Cross-Sectional-Design* aus *ANTS* (*Advanced Neuroimaging Tools*, <http://www.picsl.upenn.edu/ANTS/>, Open Source) analysiert und eine Bildvorlage (*template*) für weitere Untersuchungen der Gehirnbilder geschaffen. Die Anwendung von VBM (s. 3.7.2) leistete mit diversen Zwischenschritten dann einen weiteren Beitrag für die Darstellung der zerebralen Volumina von grauer und weißer Substanz, die wiederum als Voxelcluster sichtbar gemacht wurden.

#### **3.7.1 Bearbeitung der MRT-Rohdaten**

Zunächst wurden die 3D-MPRAGE-Datensequenzen mit ANTS eingelesen, wobei die ANTS-basierte Datenbearbeitung zu den am meisten kohärenten und validesten Datenanalysesystemen gehört (Klein et al., 2010). Nach Akquisition der Gehirnbilder aller Testpersonen wurden die Datensätze mit der Anwendung *buildtemplateparallel.sh* (Avants et al., 2012) bearbeitet und daraus das Template erstellt. Im weiteren Algorithmus wurde dann ein durchschnittlich entwickeltes Gehirn im diffeomorphen Raum entworfen (Klein et al., 2010). Die diffeomorphe Bearbeitung dient dem Zweck, Gehirnareale entsprechend ihrer Koordinaten topographisch exakt zuzuordnen, um somit Vergleichbarkeit erzeugen zu können (Avants et al., 2011). Es folgte die Abstimmung der Schnittbilder nach den Templates, wobei das *ANTs Instruction Script* behilflich war. Bei der Erstellung dieses Templates und dem Abgleich der Gehirnschans, kam ein Ähnlichkeitsmaß (*similarity metric*) zur Anwendung. Mit dem Similarity Metric wurde evaluiert, inwieweit sich zwei Bilder gleichen (Avants et al., 2011). Daneben erfolgte die diffeomorphe Bilderstellung durch *Greedy SyN* (*Symmetric Normalization*; Avants et al., 2011).

### 3.7.2 VBM-Analyse

Die Datenaufbereitung mit VBM dient der visuellen Zugänglichkeit neuroanatomischer Formationen im Gehirn ohne auf bioptisches Material angewiesen zu sein (Draganski & May, 2008). Durch VBM können feine gehirnstrukturelle Veränderungen über die Zeit zugänglich gemacht werden (May, 2011).

Präprozessiert wurden die erstellten neuroanatomischen T1-Aufnahmen des MRT mit Hilfe der Anwendung *VBM8* (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>), der Standardparameter nach Gaser (*default parameters*) und des Softwarepaketes *SPM8* (*Statistical Parametric Mapping* – <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>). Die Vorbearbeitung (*preprocessing*) mit den Standardparametern aus *VBM8* umfasst die Neuausrichtung (*realignment*) aller Daten einer Testperson. Beim Preprocessing kommt es durch einen Ausgleich von Signalinhomogenitäten auch zur Korrektur von systematischen Messabweichungen (*bias*) bezüglich jeder einzelnen Testperson. Diese optimierten und korrigierten Bilder wurden mit dem Segmentierungsalgorithmus aus *SPM8* unter den Gesichtspunkten der grauen und weißen Substanz sowie Liquor unterteilt und normalisiert. Die verschiedenen Gewebstypen wurden weiterhin mit Parametern der nonlinearen Angleichung bearbeitet zwecks Berücksichtigung der individuellen Gehirnvolumina. Sowohl die lineare, als auch die nonlineare Neuausrichtung geschahen mit Hilfe von *DARTEL* – einem diffeomorphen Bearbeitungsalgorithmus (Ashburner, 2007). Um den Vergleich von Gehirnaufnahmen verschiedener Probandinnen zu ermöglichen, wurden alle vorbereiteten und somit neu gewonnenen Bilder in dasselbe stereotaktische System eingepasst. Zu dieser Modulation wurde die Jacobi-Determinante herangezogen und damit eine mathematische Beibehaltung der ursprünglichen Volumina gewährleistet (Ashburner & Friston, 2000). Zwecks Bearbeitung und Ausgleich von inhomogenen Signalen wurden als Messbasis (*baseline*) – hier: der arithmetischer Mittelwert – die nachjustierten Bilder von einer Testperson verwendet. Nach Angleichung und Normalisierung der Baseline-Parameter wurden diese dann auf die segmentierten und korrigierten Bilder gelegt, die anschließend wiederum das Realignment durchliefen. Am Ende wurden die Schnittbilder mit Hilfe der Gauß'schen Glättungsfunktion und mit *full-width half-maximum* (FWHM) bei 8 mm geglättet (*smoothing*), um die Wertigkeit des Segmentierungsprozesses (Ashburner & Friston., 2000) und somit die Vergleichbarkeit

des Probandenkollektivs zu erhöhen (Momenan, Rawlings, Fong, Knutson, & Hommer, 2004). Die herausgearbeiteten Bilder wurden mit einer Standardmatrize für Gehirnschnittbilder des *Montreal Neurological Institute* (MNI) und einer Voxelgröße von 1,0 mm x 1,0 mm x 1,0 mm normalisiert.

Alle Bilder wurden sowohl auf Artefakte durch den MRT-Scanner selbst, als auch auf anatomische Abweichungen untersucht, welche die Datenanalyse behindern könnten. Um die erhaltenen Bildcluster in die Dimension der Voxel zu übersetzen, wurde *MNI Space Utility* angewendet und per *xjView* bildlich dargestellt (<http://www.alivelearn.net/>). Dadurch konnten die gewonnen morphometrischen Gehirnaufnahmen in einem allgemein gültigen Koordinatensystem verglichen werden.

### 3.7.3 Statistische Methode

Zur bildlichen Darstellung der Zeit-x-Gruppe-Interaktionen (s. 2.4) wurde als statistische Analyse das *Flexible Factorial Design* aus SPM8 angewandt, mit dem das VGS, also die Voxelunterschiede zwischen den Gehirnbildern der jeweiligen Messzeitpunkte  $T_1$  und  $T_2$  von EG und KG durch t-Tests für ungepaarte Stichproben abgeglichen wurden (bei  $df = 46$ ; hier:  $df = 2n - 2 = 46$ ; *df*: *degrees of freedom* – Freiheitsgrade). Den entstandenen Gehirnkarten der Ganzhirnanalyse wurde ein Schwellenwert von  $p < .05$  FWE (*family-wise error*) auferlegt und es folgte eine Korrektur mit einer nicht-stationären Glättung (Hayasaka, Phan, Liberzon, Worsley, & Nichols, 2004). Die Clustergröße hatte einen Schwellenwert von  $k > 200$ . Damit wurden die gesamten Gehirnbilder jeder Testperson ausgewertet und diejenigen Areale mit statistisch signifikanten Änderungen im VGS ausgewählt (s. Tab. 4, Kapitel 4.1). Diese Datenextraktion wurde durch die Anwendung *REX* (*Response Exploration*; <http://www.neuroimaging.org.au/nig/REX/>) vollzogen.

Die Analyse des *Volumens* in grauer Substanz beansprucht soweit Gültigkeit, als dass bei den voxelbasierten Berechnungen eine *Wahrscheinlichkeit* für graue Substanz berechnet wurde – wobei graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis differenziert wurden (s. 3.7.2). Im Folgenden wird die Einheit der Volumenänderungen aus Gründen der Verständlichkeit mit *Volumen in grauer Substanz* (VGS) festgesetzt. Diese Maßeinheit ist dimensionslos.

Mit der Statistiksoftware *Stata*, Version 10.0, wurden die weiteren Datensätze analysiert. Mit dem Shapiro-Wilk-Test für EG und KG wurde eine Normalverteilung der Daten ( $p < .05$ ) ermittelt. Mit dem t-Test für gepaarte Stichproben die Mittelwerte innerhalb der Studiengruppen zwischen den Messzeitpunkten  $T_1$  und  $T_2$  für je reMFG und liCrus II abgeglichen. Bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = .05$  und 23 Freiheitsgraden je Studiengruppe (hier:  $df = 23$ , bei  $df = n - 1$ ) liegt der kritische t-Wert bei  $\pm 1.71$ . Die gepaarten t-Tests beziehen sich auf die durch SPM8 als statistisch signifikant errechneten Daten und treffen keine Aussage über die Größe des Effekts bezüglich der Änderungen von zerebraler grauer Substanz.

## 4. Resultate

Zunächst wird ein Überblick über alle als signifikant gemessenen Zeit-x-Gruppe-Interaktionen gegeben, die sich als Änderung im VGS des Groß- und Kleinhirns während der frühen Postpartalphase bei der EG im Vergleich zur KG abzeichnen (4.1). Als exemplarische Gehirnregion für ein typisches Interaktionsmuster im mütterlichen Gehirn nach Geburt des ersten Kindes erfolgt die Darstellung des reMFG (4.2). Das liCrus II hingegen weicht als einzige Gehirnregion in seinem Interaktionsmuster im Verlauf ab und wird im Anschluss erläutert (4.3).

### 4.1 Allgemeine postpartale Änderungen im VGS

Die durch das Flexible Factorial Design aus SPM8 (s. 3.7.2) analysierten Zunahmen im VGS zwischen den Messzeitpunkten  $T_1$  zu  $T_2$  werden in Tabelle 4 wiedergegeben. Dabei handelt es sich um signifikante Zeit-x-Gruppe-Interaktionen von EG und KG. Der  $p$ -Wert beläuft sich auf  $p < .05$  bei einem korrigierten FEW. Ein Schwellenwert wurde unter Anwendung der nicht-stationären Glättungskorrektur (s. 3.7.3) bei  $k > 200$  angelegt.

Ein signifikanter Anstieg im VGS zeigte sich bei der EG im Vergleich zur KG in folgenden Regionen des Groß- und Kleinhirns: im anterior-zingulären Kortex (ACC) und ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC), im rechten MFG (BA 8) und bihemisphärisch in den mittel-frontalen Gyri (BA 9/10) sowie jeweils linksseitig im Nucleus accumbens, dem Crus II und dem Lobulus VI des Kleinhirns. Charakteristisch ist bei allen Regionen – außer für das liCrus II – ein signifikant niedrigeres VGS der EG versus KG zu  $T_1$ . Charakteristisch ist hierbei auch das Angleichen des VGS der EG an die Werte der KG zu  $T_2$ . Das liCrus II des posterioren Zerebellums verzeichnet ebenfalls eine signifikante Zunahme im VGS. Im Vergleich zum reMFG zeigt die Änderung im VGS des liCrus II jedoch ein abweichendes Muster im zeitlichen Verlauf mit initial gleichem VGS zu  $T_1$ . Tabelle 4 zeigt neben den MNI-Koordinaten der relevanten Cluster auch das jeweilige Gesamtclustervolumen in [Voxel] auf.

**Tabelle 4: Gehirnregionen mit signifikanter Zeit-x-Gruppe-Interaktion im VGS**

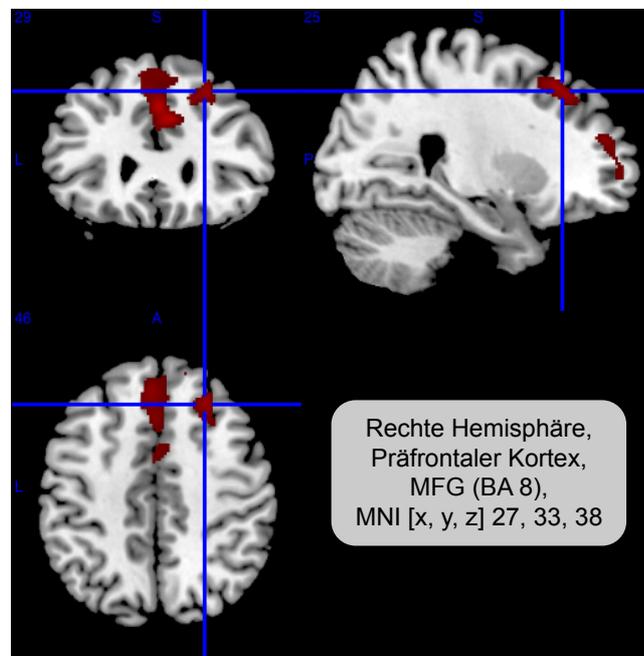
Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten [x, y, z]	Volumen [Voxel]
ACC / vmPFC	-	6, 38, -12	6733
MFG (BA 8)	R	27, 33, 38	473
MFG (BA 9/10)	R	44, 57, -5	1462
	L	-29, 45, 24	162
Nucleus accumbens	L	-18, 18, -17	156
Zerebellum (Crus II)	L	-29, -68, -50	157
Zerebellum (Lobulus VI)	L	-21, -80, -41	543

In den aufgeführten Gehirnarealen zeigt sich von  $T_1$  zu  $T_2$  eine signifikante Zeit-x-Gruppe-Interaktion des Volumen in grauer Substanz.  $p < .05$ ; FEW (*family-wise-error*) korrigiert; Schwellenwert  $k > 200$ ; ACC: anterior-zingulärer Kortex; vmPFC: ventromedialer präfrontaler Kortex; MFG: mittel-frontaler Gyrus

Der reMFG (BA 8) zeigt ein Interaktionsmuster im VGS zwischen  $T_1$  und  $T_2$ , das sich äquivalent zum ACC, vmPFC sowie MFG (BA 9/10), Nucleus accumbens und Lobulus VI des Zerebellums darstellt. Der reMFG (BA 8) zeigt unter diesen Gehirnregionen den stärksten Zuwachs im VGS und wird daher als Beispielregion näher erläutert. Das liCrus II zeigt als einzige Gehirnregion eine davon abweichende Dynamik zwischen  $T_1$  und  $T_2$  und wird somit als exemplarische Region für ein anderweitig mögliches Interaktionsmuster im VGS des mütterlichen Gehirns in der frühen Postpartalphase herangezogen. In der vorliegenden Studie werden die strukturellen Änderungen im VGS des reMFG sowie des liCrus II des posterioren Zerebellums näher betrachtet und herausgearbeitet.

## 4.2 Postpartale Dynamik im VGS des reMFG

Im Längsschnitt zeigt der reMFG (BA 8) ein vergleichsweise typisches Interaktionsmuster im VGS bei Erstgebärenden während der frühen Postpartalphase versus kinderlosen Frauen. Innerhalb der EG zeigt sich durch die VBM-Analyse eine signifikante Änderung im VGS des reMFG zwischen  $T_1$  und  $T_2$ . Die Messbasis der EG lag anfangs zu  $T_1$  nahezu signifikant niedriger als bei der KG, bis zum Zeitpunkt  $T_2$  gleichen sich die Daten des VGS beider Gruppen an. Die KG zeigt hierbei keine signifikanten Änderungen im VGS über die Zeit. Die topographische Zuordnung dieser neurostrukturellen Interaktion gemäß MNI wird in Abbildung 5 veranschaulicht.



**Abbildung 5:** Lokalisation mit signifikanter Zeit-x-Gruppe-Interaktion im VGS des reMFG (BA 8); Cluster mit signifikanter Volumenzunahme der Experimentalgruppe durch blaues Kreuz in allen drei Schnittebenen hervorgehoben ( $p < .05$ ); VGS: Volumen in grauer Substanz; (re)MFG: (rechter) mittel-frontaler Gyrus; BA: Brodman-Areal; MNI: *Montreal Neurological Institute*

In Tabelle 5 werden für T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> die deskriptive Statistik des VGS (dimensionslos; s. 3.7.3) des reMFG für beide Studiengruppen gezeigt. Zu T<sub>1</sub> gilt bei der EG der  $M = .58$ , für die  $SD \pm .06$ . Zu T<sub>2</sub> gilt für die EG ein  $M = .61$  und eine  $SD$  von  $\pm .06$ . Für die KG ergibt sich zu T<sub>1</sub> ein  $M = .62$  und die  $SD \pm .06$ . Zu T<sub>2</sub> gilt  $M = .61$  und für die  $SD \pm .07$ . Der Standardfehler ( $SE$ ) beträgt für beide Gruppen und zu beiden Messzeitpunkten  $.01$ . Der Shapiro-Wilk-Test zeigt für EG und KG eine Normalverteilung der Daten ( $p < .05$ ).

**Tabelle 5: deskriptive Statistik der Clustergrößen des VGS des reMFG (BA 8)**

	Zeitpunkt	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>SD</i> ±
<b>EG</b> ( $n = 24$ )	T <sub>1</sub>	.58	.01	.06
	T <sub>2</sub>	.61	.01	.06
<b>KG</b> ( $n = 24$ )	T <sub>1</sub>	.62	.01	.06
	T <sub>2</sub>	.61	.01	.07

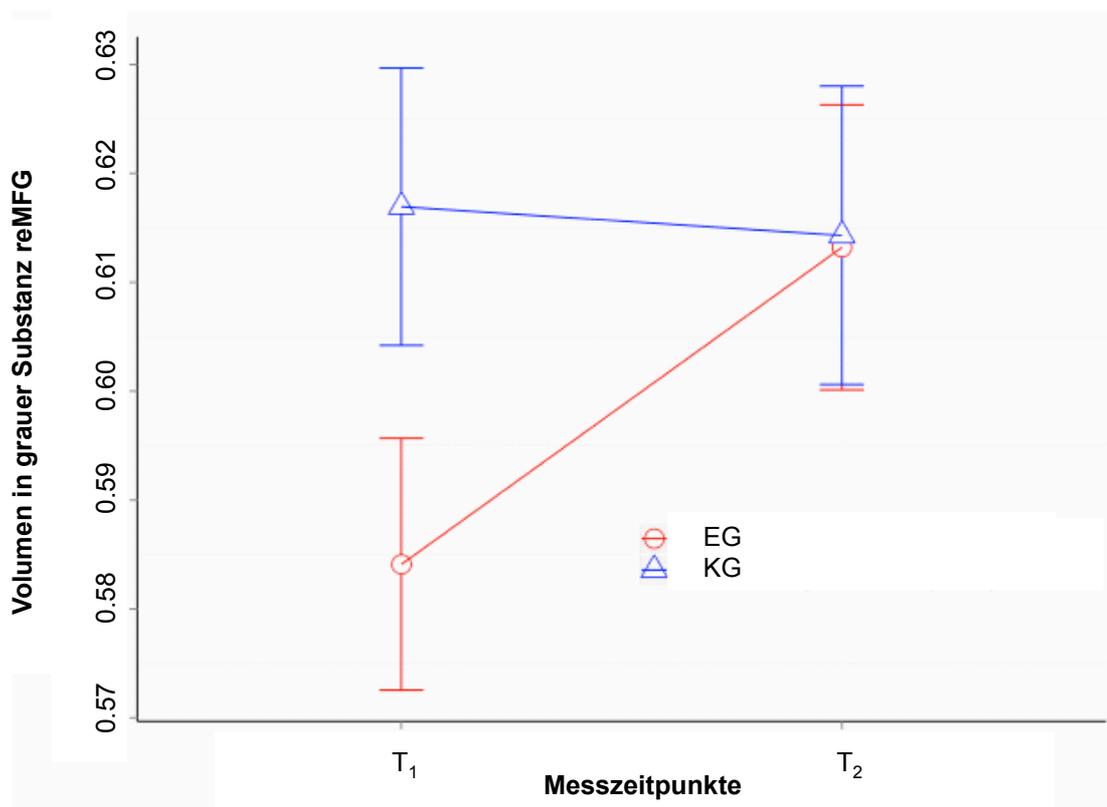
VGS: Volumen in grauer Substanz; reMFG: rechter mittel-frontaler Gyrus; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe; T<sub>1</sub>,T<sub>2</sub>: Messzeitpunkte 1 und 2; *M*: Mittelwert; *SE*: Standardfehler; *SD*: Standardabweichung

Mit Hilfe des Flexible Factorial Designs aus SPM8 (s. 3.7.2) konnte für die EG eine signifikante Zunahme im VGS des reMFG von Messzeitpunkt T<sub>1</sub> zu T<sub>2</sub> verdeutlicht werden. Die ursprünglichen Volumina beider Studiengruppen im reMFG zu T<sub>1</sub> zeigen im t-Test für ungepaarte Stichproben eine beinahe signifikante Differenz ( $t(46) = -1.91$ ;  $p = .06$ ;  $\alpha = .05$ ) Das initiale VGS der EG bei T<sub>1</sub> liegt also beinahe signifikant niedriger als das der KG. Zu T<sub>2</sub> gleicht sich das VGS der EG an das VGS der KG an. Die Differenz im VGS zu T<sub>2</sub> zwischen den beiden Studiengruppen ist dann wiederum nicht signifikant ( $t(46) = .06$ ;  $p = .95$ ;  $\alpha = .05$ ).

Das Diagramm 1 zeigt die Messzeitpunkte T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> auf der x-Achse in Korrelation zum VGS des reMFG auf der y-Achse. Die Fehlerbalken indizieren jeweils den Standardfehler. Der ermittelte Zuwachs im VGS der EG wird hierbei deutlich, mit der Besonderheit einer anfangs nahezu signifikant niedrigeren Messbasis (T<sub>1</sub>) als bei der

KG bei folgender Angleichung an das VGS der KG ( $T_2$ ).

Durch die t-Tests für gepaarte Stichproben wurde für die EG im Verlauf von  $T_1$  zu  $T_2$  ein signifikanter Anstieg im VGS innerhalb des reMFG ermittelt. Der Unterschied der Mittelwerte weicht hier signifikant von 0 ab ( $t(23) = -7.59$ ;  $p < .01$ ;  $\alpha = .05$ ). Die KG zeigt diesbezüglich zwischen den Messzeitpunkten keine signifikante Abweichung des VGS ( $t(23) = .96$ ;  $p = .35$ ;  $\alpha = .05$ ).

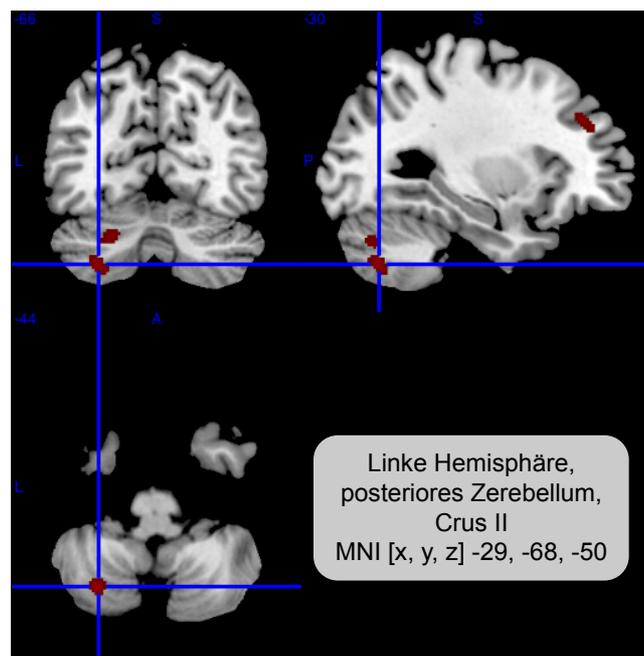


**Diagramm 1: Volumenänderung in grauer Substanz des reMFG (BA 8) zwischen Messzeitpunkt  $T_1$  und  $T_2$  der EG und KG unter Angabe des Standardfehlers (SE) durch die Fehlerbalken. reMFG: rechter MFG; EG: Experimentalgruppe (rot), KG: Kontrollgruppe (blau)**

Zusammenfassend gilt für beide Studiengruppen über beide Messzeitpunkte  $T_1$  und  $T_2$  hinweg eine signifikante Zeit-x-Gruppe-Interaktion in den Messdaten des reMFG (BA 8). Hierbei gleicht sich das VGS des reMFG der EG zu  $T_1$  von beinahe signifikant niedrigeren Werten im Vergleich zur KG den Messwerten der KG zu  $T_2$  an.

### 4.3 Postpartale Dynamik im VGS des liCrus II

Im Vergleich zu den Regionen im Großhirn wird das liCrus II des posterioren Zerebellums als Gehirnregion mit vergleichsweise untypischem Interaktionsmuster bezüglich der Änderungen im VGS des mütterlichen Gehirns während der frühen Postpartalphase herangezogen. Bei der EG zeigt sich mittels VBM-Analyse eine signifikante Änderung im VGS von  $T_1$  zu  $T_2$  innerhalb des liCRUS II. Die Änderung zeichnet sich bei der EG als Volumenzunahme ab. Zu Beginn der Messungen bei  $T_1$  zeigen EG und KG keine signifikanten Unterschiede des VGS für das liCrus II, im Verlauf nimmt das VGS der EG signifikant höhere Werte an, wobei das VGS der KG bis  $T_2$  annähernd unverändert bleibt. Die zerebrale Lokalisation dieser Befunde wird gemäß MNI in Abbildung 6 deutlich gemacht.



**Abbildung 6:** Lokalisation mit signifikanter Zeit-x-Gruppe-Interaktion im VGS des liCrus II: Cluster mit signifikanter Volumenzunahme der Experimentalgruppe durch blaues Kreuz in allen drei Schnittebenen hervorgehoben ( $p < .05$ ); liCrus II: linkes Crus II; MNI: *Montreal Neurological Institut*

Tabelle 6 führt zu  $T_1$  und  $T_2$  die deskriptive Statistik des VGS (ohne Einheit; s. 3.7.3) des liCrus II für beide Studiengruppen auf. Zu  $T_1$  gilt für die EG der  $M = .77$  und die  $SD \pm .06$ . Zu  $T_2$  gilt bei der EG der  $M = .80$  und eine  $SD \pm .07$ . Die KG zeigt zu  $T_1$  den  $M =$

.76 und die  $SD \pm .06$ . Zu  $T_2$  gilt hier der gleichbleibende  $M = .76$  und die  $SD \pm .05$ . Der  $SE$  nimmt für das liCrus II allseits den Wert .01 an. Der Shapiro-Wilk-Test ermittelte für beide Studiengruppe normalverteilte Daten ( $p < .05$ ).

**Tabelle 6: deskriptive Statistik der Clustergrößen des VGS des liCrus II**

	Zeitpunkt	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>SD ±</i>
<b>EG</b> ( $n = 24$ )	<b>T<sub>1</sub></b>	.77	.01	.06
	<b>T<sub>2</sub></b>	.80	.01	.07
<b>KG</b> ( $n = 24$ )	<b>T<sub>1</sub></b>	.76	.01	.06
	<b>T<sub>2</sub></b>	.76	.01	.05

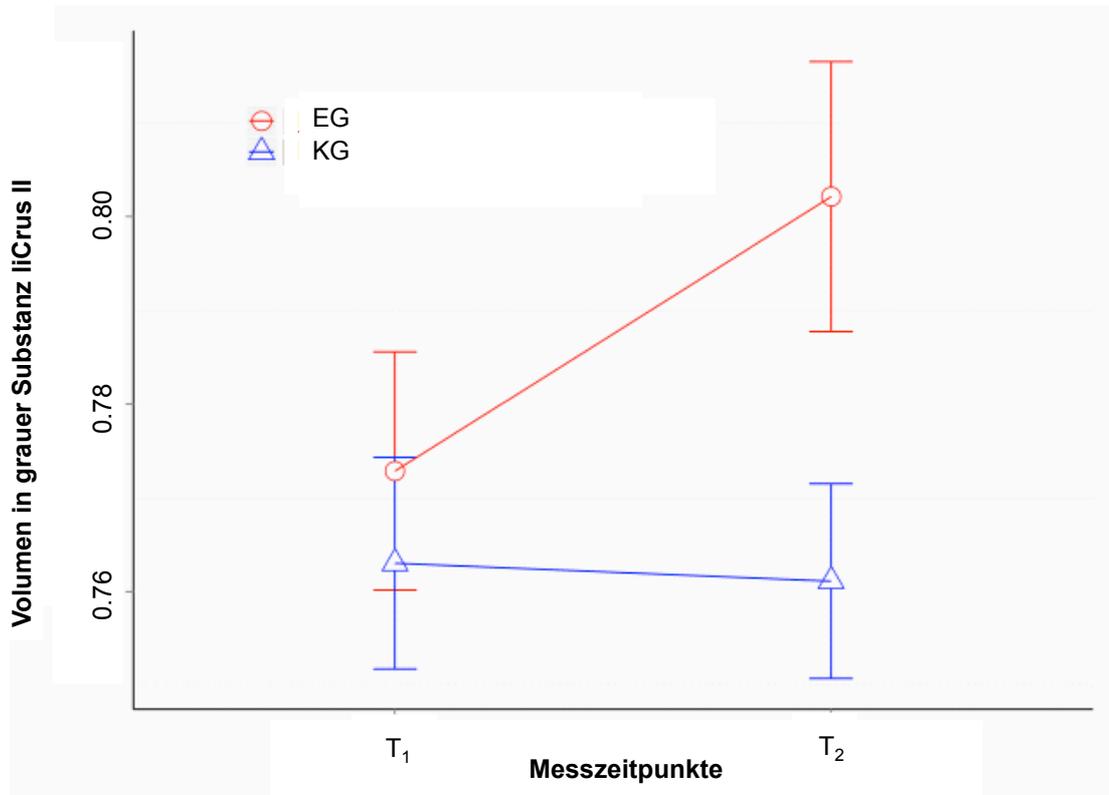
VGS: Volumen in grauer Substanz; liCrus II: linkes Crus II; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe;  $T_1, T_2$ : Messzeitpunkte 1 und 2; *M*: Mittelwert; *SE*: Standardfehler; *SD*: Standardabweichung

Die voxelbasierte statistische Auswertung mit Hilfe des Flexible Factorial Designs (s. 3.7.2) ergab initial für das VGS im liCrus II von EG und KG zu  $T_1$  ähnliche Werte und der t-Test für ungepaarte Stichproben wies zu diesem Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf ( $t(46) = .58$ ;  $p = .57$ ;  $\alpha = .05$ ). Zu  $T_2$  übersteigt das VGS der EG das Messniveau der KG deutlich. Hier liegt für die EG zu  $T_2$  eine signifikante Differenz im Abgleich zur KG vor ( $t(46) = 2.31$ ;  $p = .03$ ;  $\alpha = .05$ ). Über die Zeit liegt eine signifikante Zeit-x-Gruppe-Interaktion vor.

Das Diagramm 2 bildet auf der x-Achse die Messzeitpunkte  $T_1$  und  $T_2$  der EG in roter Farbe und der KG in blauer Farbe in Korrelation zu den Messungen des VGS im liCrus II auf der y-Achse ab. Der Standardfehler wird durch die Fehlerbalken dargestellt. Der gemessene Zuwachs im VGS der EG wird dadurch evident, dass zu Beginn bei  $T_1$  kein signifikanter Unterschied der Messwerte im VGS von EG und KG vorliegen, die über die Zeit bis  $T_2$  bei der EG dann signifikant höhere Werte als bei der KG erreichen.

Diesbezüglich ergibt sich durch den t-Test für gepaarte Stichproben bezüglich der EG im Verlauf von  $T_1$  zu  $T_2$  ein signifikanter Anstieg im VGS innerhalb des liCrus II. Der Unterschied der Mittelwerte zeigt sich als signifikant unterschiedlich von 0. ( $t(23) = -$

8,76;  $p < .01$ ;  $\alpha = .05$ ). Die KG zeigt hier zwischen den Messzeitpunkten keine signifikante Abweichung im VGS ( $t(23) = .58$ ;  $p < .56$ ;  $\alpha = .05$ )



**Diagramm 3: Volumenänderung in grauer Substanz des liCrus II** zwischen Messzeitpunkt T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> der EG und KG unter Angabe des Standardfehlers (SE) durch die Fehlerbalken. liCrus II: linkes Crus II; EG: Experimentalgruppe (rot), KG: Kontrollgruppe (blau)

Zusammenfassend liegt für die EG und KG zwischen den beiden Messzeitpunkten T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> eine signifikante Zeit-x-Gruppe-Interaktion bezüglich VGS des liCrus II vor. Von ursprünglich gleichen Werten zwischen den beiden Studiengruppen, nimmt das VGS der EG im Verlauf signifikant höhere Werte im VGS des liCrus II an.

## 5. Diskussion

Die folgende Diskussion bietet zunächst eine Rückschau auf die erhobenen Studienergebnisse im postpartalen Zuwachs des VGS im reMFG und liCrus II bei Erstgebärenden und leitet zur Beantwortung von Fragestellungen und Kernhypothese über (5.1). Nach Erläuterung der Alleinstellungsmerkmale für die vorliegende Arbeit (5.2) folgt eine allgemeine Interpretation des Zuwachses im VGS von reMFG und liCrus II (5.3). Diese widmet sich möglichen physiologischen Einflüssen auf mikrostruktureller (5.3.1), hormoneller (5.3.2) und biographischer Ebene (5.3.3). Die eingehendere Interpretation der Ergebnisse beginnt mit dem mittel-frontalen Gyrus (5.4). Zum näheren Verständnis um die topographische Zuordnung des MFG wird dessen Anatomie kurz umrissen (5.4.1) sowie dessen funktionelle Bedeutung für kognitive (5.4.2) und emotionale Prozesse (5.4.3) erarbeitet. Analog dazu kommt es zur näheren Betrachtung des Kleinhirns (5.5), die neben einer groben Erläuterung der zerebellären Anatomie und Funktion (5.5.1) zu dessen Einbettung in Kognition (5.5.2) und Emotion (5.5.3) überleitet und Crus II herausarbeitet. Die Hintergründe zur Konnektivität von PFC und Zerebellum innerhalb der zerebello-zerebro-zerebellären Bahnen integrieren eine mögliche Stellung von reMFG und liCrus II innerhalb des maternal circuitry (5.6). Mit den Limitationen dieser Studie und dem Ausblick für zukünftige Forschung wird die Diskussion abgerundet (5.7).

### 5.1 Zusammenfassung und Beantwortung der Fragestellungen

Die vorliegende Untersuchung basiert auf einem mikro-longitudinalen Studiendesign mit Querschnittskomponente. Der Fokus ist auf Änderungen im VGS in Groß- und Kleinhirn bei Müttern nach Geburt des ersten Kindes ausgerichtet. Bis dato bekannt, ist dies die erste VBM-Studie mit der größten Stichprobengröße bei je  $n = 24$ , die Zeit-x-Gruppe-Interaktionen im VGS des mütterlichen Gehirns während der frühen Postpartalphase zwischen 4 und 16 Wochen nach Geburt zu zwei Testzeitpunkten erarbeitet und mit einer kinderlosen Kontrollgruppe abgleicht. Messinstrument war eine cMRT, aufgrund derer VBM-Datensätze erstellt und ausgewertet wurden. Hierbei wurden zur Beschreibung der postpartalen Dynamik des VGS unter den Gehirnarealen mit signifikanten Zeit-x-Gruppe-Interaktionen zwei Regionen exemplarisch herangezogen.

Die Kernhypothese zum Auftreten von signifikanten Zeit-x-Gruppe-Interaktionen im VGS bei Erstgebärenden (EG) im Abgleich mit einer kinderlosen Kontrollgruppe (KG) kann durch die Beantwortung der beiden Fragestellungen bestätigt werden.

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung, in welchen Gehirnarealen eine signifikante Änderung im VGS während der frühen Postpartalphase bei erstgebärenden Müttern (EG) zu verzeichnen ist, werden aus allen als signifikant ausgewerteten Gehirnregionen (s. Tab. 4) zwei exemplarische Regionen herangezogen. Hierfür dient einerseits der reMFG des Großhirns und andererseits das liCrus II des Kleinhirns. Der reMFG zeigt stellvertretend für alle als signifikant gemessenen Gehirnregionen ein typisches Interaktionsmuster (s. 4.1; 4.2) bei der stärksten postpartalen Zunahme im VGS des mütterlichen Gehirns. Das liCrus II wiederum weist als einzige Gehirnregion ein abweichendes Interaktionsmuster auf (s. 4.1, 4.3).

Für die Beantwortung der zweiten Fragestellung gelten die jeweiligen Zeit-x-Gruppe-Interaktionen von reMFG und liCrus II als grundlegend different und weisen somit eine unterschiedliche Dynamik auf. Der reMFG zeigt für die EG zu  $T_1$  (4 bis 8 Wochen postpartal) beinahe signifikant niedrigere Werte des VGS als die KG (s. 4.2), es kommt dann bis  $T_2$  (16 bis 20 Wochen postpartal) zu einem Angleich von VGS der EG an die KG. Es kann von einer Renormalisierung des VGS im frühen postpartalen Verlauf ausgegangen werden. Das liCrus II zeigt als einziges Gehirnareal zu  $T_1$  keinen signifikanten Unterschied im VGS zwischen den Studiengruppen, wobei das VGS der EG bis  $T_2$  signifikant höhere Werte annimmt und das VGS der KG im Verlauf unverändert bleibt (s. 4.3). Es kann von einer absoluten Zunahme des VGS der EG im liCrus II im frühen postpartalen Verlauf ausgegangen werden.

## **5.2 Alleinstellungsmerkmale**

Lediglich zwei Publikationen behandeln im Kontext von strukturellen Veränderungen im VGS das mütterliche Gehirn in der Postpartalphase. Soweit bekannt, liegen der Wissenschaft seit den Publikationen von Kim und Kollegen 2010 (Kim et al., 2010a; s. 2.2.2) keine weiteren gezielten strukturellen Analysen zu VGS des mütterlichen Gehirns für die frühe Postpartalphase vor. Zudem ist die vorliegende Analyse im Rahmen der MOTHERBRAIN-Studie im Vergleich zu den Veröffentlichungen von Kim und Kollegen dezidiert auf erstgebärende Frauen ausgelegt. Dies diente der Vermeidung eines Bias,

der durch vorangegangene Schwangerschaft und eventuelle mütterliche Erfahrungen auf zerebrale Strukturen resultieren kann (Kim et al., 2010a).

Die vorliegende Arbeit umfasst im Rahmen von cMRT-Untersuchungen zu VGS des mütterlichen Gehirns die bisher größte Stichprobe mit  $n = 24$  für je EG und KG bei einer mikro-longitudinal und postpartal angelegten Studie mit Querschnittskomponente.

Als weiteres Novum kann der Abgleich der Ergebnisse der Gehirnvolumina von erstgebärenden Frauen mit cMRT-Scans von kinderlosen Frauen gelten, die zuvor noch nicht schwanger gewesen waren. Durch das Studiendesign (s. 3.2) konnten mit Hilfe der KG aus jungen, kinderlosen Frauen Rückschlüsse vom VGS im weiblichen Gehirn vor Empfängnis zu postpartalen Änderungen im VGS gezogen werden.

Eine neue Erkenntnis der vorliegenden Arbeit stellt die Messung eines nahezu signifikant geringeren VGS im reMFG zu  $T_1$  für die EG im Vergleich zur KG dar. Diese gleicht sich im Verlauf der frühen Postpartalphase zu  $T_2$  der KG an. Es kann von einer postpartalen Renormalisierung im VGS des reMFG ausgegangen werden

Bis dato ist die vorliegende Untersuchung zudem die erste ihrer Art, welche eine strukturelle Zunahme im VGS des liCrus II in der Postpartalphase bei jungen Müttern beobachtet. Wie sich durch den Vergleich mit der KG ergab, scheint bei der EG das liCrus II im Unterschied zum reMFG während der Schwangerschaft keine Abnahme des VGS verzeichnet zu haben. Dies steht im Widerspruch zur Ganzhirnanalyse von Oatridge und Kollegen, welche für das gesamte Gehirn zum einen eine Volumenabnahme während der Schwangerschaft feststellte und zum anderen für das gesamte Gehirn postpartal eine Volumenzunahme im Sinne von Renormalisierung ermittelte (Oatridge et al., 2002). Jedoch zeigt sich in der vorliegenden Analyse für das liCrus II postpartal zu  $T_1$  kein signifikanter Unterschied im VGS zwischen EG und KG. Erst im postpartalen Verlauf nimmt das VGS des liCrus II der EG dann signifikant höhere Werte an, wobei das VGS der KG keine signifikante Veränderung durchläuft (s. 4.3).

### **5.3. Allgemeine Interpretation der Ergebnisse**

Wie also sind die gemessenen strukturellen Änderungen im VGS des reMFG und liCrus II einzuordnen und welchen funktionellen Hintergrund könnten diese Veränderungen

hinsichtlich des maternal circuitry haben?

In der vorliegenden Diskussion werden Rückschlüsse von Erkenntnissen aus fMRT-Analysen und mütterlichem Verhalten auf die mögliche Bedeutung von strukturellen Änderungen im VGS gezogen (s. 2.3). Dies liegt darin begründet, dass funktionelle neuronale Aktivierungen auch mit neurostrukturellen Änderungen in Zusammenhang stehen können (Kim et al., 2010a; Lövdén et al., 2013; Mårtensson et al., 2013; s. 2.2.2, 2.3). Es kann also von den gemessenen Änderungen im VGS des reMFG und liCrus II auf die funktionelle Intensität des jeweiligen Gehirnareals rückgeschlossen werden.

### **5.3.1 Physiologische Ursachen**

Der postpartale Zuwachs im VGS des reMFG hat wahrscheinlich physiologische Gründe. Es ist zu vermuten, dass die EG im Laufe der Schwangerschaft zum einen eine Abnahme des VGS im reMFG durchlief. Zum anderen geht das VGS im reMFG in der frühen Postpartalphase in eine Renormalisierung über, was aus dem vorliegenden Abgleich mit einer kinderlosen KG abgeleitet werden kann. Diese Beobachtung kann in Kongruenz mit den Erkenntnissen an gesunden Müttern von Oatridge und Kollegen gesehen werden (Oatridge et al., 2002; s. 2.2.2). Eine Volumenabnahme des gesamten Gehirns während der Schwangerschaft glich sich bis 24 Wochen postpartal wieder aus (Oatridge et al., 2002). Es wird diskutiert, ob die Volumenabnahme des mütterlichen Gehirns im letzten Trimenon der Schwangerschaft mit der plazentaren Übertragung essentieller Fettsäuren von der Mutter auf das Ungeborene in Verbindung steht (Oatridge et al., 2002). Essentielle Fettsäuren sind biochemische Bestandteile von Phospholipiden, die wiederum in Biomembranen von zerebralen Nervenzellen vorliegen, wobei ein Zusammenhang zwischen Reduktion von Phospholipiden und der Abnahme von Gehirnvolumen konstatiert wird (Horrobin, 1998). Weitere Deckungsgleichheit liegt für die vorliegende postpartale Zunahme im VGS des reMFG mit den Studienergebnissen am mütterlichen Gehirn gesunder Frauen von Kim und Kollegen 2010 vor (Kim et al., 2010a; s. 2.2.2). Deren Ergebnisse belegen in allen gemessenen Subregionen des Großhirns eine postpartale Zunahme im VGS, so auch im MFG. In keiner Region wurde eine Abnahme im VGS nachgewiesen (Kim et al., 2010a), was sich ebenfalls mit den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit deckt (s. 4.1). Im Gegensatz hierzu wurde im Rattenversuch eine postpartale Volumenabnahme des

gesamten Zerebrums dargestellt, wohingegen unter Stressexposition bei diesen Rattenweibchen ein Zunahme des zerebralen Gewichts verzeichnet wurde (Hillner et al., 2014b; s. 2.2.1). Möglicherweise ist die Zunahme im VGS des liCrus II ebenfalls als physiologischer Prozess zu sehen. Im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Oatridge und Kollegen für die Volumenabnahme des gesamten Gehirns in der Schwangerschaft (Oatridge et al., 2002), scheint bei der EG das liCrus II im Unterschied zum reMFG während der Schwangerschaft keine strukturelle Abnahme des VGS verzeichnet zu haben.

Im Rahmen der physiologischen Änderungen in Gewicht und Hydrierung während Schwangerschaft und Postpartalzeit können Erkenntnisse aus cMRT-Studien mit essgestörten Patienten sowie mit gesunden Probanden in Durstversuchen Hinweise zu Änderungen in zerebralem VGS geben. Zum einen wurde gezeigt, dass bei essgestörten Patienten Ernährung und Gewicht mit Veränderungen in zerebraler grauer Substanz einhergehen können (Castro-Fornieles et al., 2009; Raji et al., 2010). Zum anderen kann der prozentuale Anteil des Körperwassers das zerebrale VGS beeinflussen (Streitbürger et al., 2012).

Das signifikant höhere Durchschnittsalter der EG im Vergleich zur KG (s. 3.4) kann einen weiteren Erklärungsansatz dafür bieten, dass für den reMFG postpartal zu T<sub>1</sub> ein niedrigeres VGS bei der EG vorlag. Das durch MRT gemessene VGS entspricht der sogenannten „kortikalen Dicke“ (s. 2.3). An histologischen Gewebeproben des menschlichen MFG wurde gezeigt, dass zerebrale Ausreifung mit kortikaler Ausdünnung in grauer Substanz einhergehen kann, da ineffiziente synaptische Verbindungen ausgelichtet werden (Huttenlocher & Dabholkar, 1997; Kanai & Rees, 2011). Durch cMRT-Messungen von zerebraler kortikaler Dicke an Kindern und Jugendlichen ist bekannt, dass die zerebrale Ausreifung heterogen und auf nicht lineare Weise geschieht (Giedd et al., 1999; Gogtay et al., 2004). Dieser Reifungsprozess schreitet von den evolutionsbiologisch alten zu den evolutionsbiologisch jungen Arealen voran und geht im PFC, als Teil des Frontalkortex, mit seiner Bedeutung für kognitive Aufgaben höherer Ordnung (s. 2.3.2) am spätesten vonstatten. Nach neuronaler Ausreifung im Kleinkindesalter erreicht der Frontalkortex im Allgemeinen einen maximalen physiologischen Verlust an grauer Substanz, insbesondere im jungen Erwachsenenalter jenseits des 20. Lebensjahres (Giedd et al., 1999; Lenroot & Giedd, 2006; Sowell, Thompson, Holmes, Jernigan, & Toga, 1999). Dieser Alterungsprozess

mit Einbußen in grauer Substanz innerhalb des dlPFC wiederum beläuft sich auf knapp 5% pro Lebensjahrzehnt (Gogtay et al., 2004). Hier wird ein Zusammenhang mit dem Einfluss der Sexualhormone auf die Gehirnstruktur gesehen (Giedd et al., 1999).

Auch Gene können die Ausprägung von grauer Substanz formen, was aus Zwillingsstudien hervorgeht: Speziell für den mittel-frontalen Kortex gibt es Anhaltspunkte dafür, dass dessen Struktur zu 90-95% genetisch determiniert ist (Thompson et al., 2001) und womöglich Einfluss auf das postpartale Volumen im VGS ausübt. Jedoch kann die genetische Vorprägung auf Gehirnstrukturen durch umweltbedingte Neuroplastizität moduliert werden (Gonda et al., 2013), wie dies auch unter neuen Lebensumständen mit neuartiger sozialer Interaktion im Rahmen der Mutterschaft denkbar ist.

Des Weiteren könnten die verzeichneten Änderungen im VGS des reMFG und liCrus II eine Neuordnung auf zellulärer Ebene, also neuroplastische Vorgänge widerspiegeln. Diese Veränderungen können sowohl neuronale Zellkörper und Zellkerne, als auch Neuropil, den Blutfluss und interstitielle Flüssigkeit betreffen (Kanai & Rees, 2011; May, 2011; s. 2.1), welche als Dichte von grauer Substanz mittels MRT indirekt dargestellt werden können (Gogtay et al., 2004).

### **5.3.2 Hormonelle Ursachen**

Möglicherweise tragen schwangerschaftsassozierte Hormone und deren Rezeptoren zur Zunahme im VGS des reMFG und liCrus II bei, was bisher für diese beiden Gehirnregionen jedoch noch nicht gezeigt wurde. Vorwiegend für den Hippocampus, Hypothalamus und mPOA wurden durch Tierexperimente Änderungen in Gehirnstrukturen dargestellt, die mit Anstieg oder Abfall von Hormonen wie Progesteron, Östrogen, Prolactin und Oxytocin in Zusammenhang stehen (Gatewood et al., 2005; Keyser-Marcus et al., 2001; McEwen & Woolley, 1994).

Beispielsweise konnte für den Hippocampus zerebrale Neuroplastizität unter dem Einfluss von Östrogen und Progesteron gezeigt werden, wobei sich eine Östrogenvermittelte synaptische Verdichtung zeigte (Woolley & McEwen, 1992). Progesteron scheint hier einen zeitlich verstärkenden Effekt auf die Östrogenwirkung in der Dichte

synaptischer Spines zu haben (Gould, Woolley, Frankfurt, & McEwen, 1990). Zudem zeigte sich im Rattenversuch unter Östrogeneinwirkung auch Synaptogenese zwischen vorher unverbundenen hippocampalen Neuronen (Yankova, Hart, & Woolley, 2001). Im Tierversuch zeigt Progesteron neben seinen Auswirkungen auf die hippocampale Dichte von synaptischen Spines auch Einflüsse auf Neurone im Hypothalamus (McEwen & Woolley, 1994). Speziell an trächtigen Ratten bestätigten sich die neuroplastischen Effekte von Östrogen und Progesteron im mPOA, wobei es zu verstärkter dendritischer Arborisierung sowie zu Vergrößerungen der neuronalen Perikarya kam (Keyser-Marcus et al., 2001). Hormonell beeinflusste Änderungen in mütterlicher Gehirnstruktur können letztendlich mit mütterlichem Verhalten in Verbindung gebracht werden (Keyser-Marcus et al., 2001), wie beim Nager durch den postpartalen Abfall von Progesteron und zeitgleichen Anstieg 17- $\beta$ -Östradiol herausgearbeitet wurde und direkt mit dem Aufkommen mütterlicher Verhaltensweisen korreliert (Bridges, 1984).

### **5.3.3 Biographische Einflüsse**

Ein weiterer Erklärungsansatz für die postpartale Zunahme im VGS des reMFG und liCrus II können Erfahrungen aus der eigenen Kindheit der Mutter liefern. Eigene sensorische Sinneserfahrungen in der Kindheit können Einfluss auf Gehirnstrukturen haben und spätere mütterliche Reaktionen gegenüber dem Nachwuchs steuern (Dulac et al., 2014). Dass dieser Beobachtung epigenetische Prozesse zu Grunde liegen können, wurde an Ratten deutlich. Rattenweibchen, die selbst hohe Fürsorge erfahren hatten, wiesen Demethylierung von Östrogenrezeptorgenen im mPOA auf, was wiederum Bedeutung für die Qualität der mütterlichen Fürsorge hatte (Champagne et al., 2006).

In einer VBM-Analyse zu Änderungen im VGS des mütterlichen Gehirns im Abgleich mit erfahrener mütterlicher Fürsorge der eigenen Kindheit sowie zerebralen Reaktionen im fMRT angesichts kindlichen Weinens ergaben eine signifikant positive Korrelation zwischen VGS und eigener Erfahrung in hoher mütterlicher Fürsorge sowie neuronale Aktivierung in genau den Arealen mit strukturellen Zuwachs des VGS (Kim et al., 2010b). Hierzu zählen präfrontale und auch zerebelläre Areale. Kim und Kollegen konstatieren einen Zusammenhang zwischen struktureller Zunahme im VGS des MFG

bei Müttern, die hohe Qualität mütterlicher Fürsorge in der eigenen Kindheit erfahren hatten und der späteren Fähigkeit, einfühlsam auf die Bedürfnisse des Kindes einzugehen (Kim et al., 2010b).

In einer fMRT-Studie zu Bindungsverhalten zwischen Mutter und Kind zeigten sich bei einem unsicheren Bindungstyp Minderaktivierungen in MFG und posteriorem Kleinhirn, wenn sich ein Stimulus mit Weinen des eigenen Kindes versus Kontrollstimulus bot, was mit den funktionellen kortiko-zerebellären Netzwerken begründet wird, die für kognitive Kontrolle zuständig sind (Habas et al., 2009; Laurent & Ablow, 2012; s. 5.5.2).

## **5.4 Der mittel-frontale Gyrus**

### **5.4.1 Topographischen Zuordnung des mittel-frontalen Gyrus**

Der MFG des menschlichen Gehirns wird sowohl teilweise, als auch im Ganzen dem dIPFC zugeordnet (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995; Tafazoli et al., 2013). Der MFG beim Menschen erhält in der Literatur Zuweisungen zu diversen Brodman-Arealen – BA 6, 8, 9 und 46 – was im Folgenden knapp erläutert wird. Bezüglich der Brodman-Areale liegt BA 46 im anterioren MFG (Kikinis et al., 2010). Der mittige Anteil des MFG entspricht teils BA 9 (Petrides, Alivisatos, Evans, & Meyer, 1993), wohingegen der posteriore Part des MFG sowohl BA 8, als auch BA 6 umfasst (Petrides & Pandya, 1999).

Die in dieser Arbeit durch MNI Space Utility (s. 3.7.2) ausgewerteten Koordinaten [27, 33, 38] des reMFG wurden durch das Programm dem BA 8 zugeordnet. Jedoch wurden Brodman-Arealen einst zytoarchitektonisch festgelegt (Brodman, 1909). Hierbei entsteht eine generelle Schwierigkeit, da sich neuroradiologische Methoden wie MRT bei der Lokalisierung von Gehirnarealen an zerebralen Gyri und Sulci orientieren, welche wiederum interindividuelle Unterschiede aufweisen (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995). Somit wird die folgende Diskussion zu postpartalen Änderungen im VGS des reMFG den aktuellen Stand der Wissenschaft sowohl zu MFG und dIPFC, als auch zu den Brodman-Arealen BA 6, 8, 9, 46 mit einbeziehen. Jedoch werden im Folgenden die aufgeführten Brodman-Arealen zum besseren Leseverständnis nicht explizit erwähnt, es werden die Begriffe „MFG“ beziehungsweise „reMFG“ und „dIPFC“ als Überbegriffe verwendet.

#### **5.4.2 Bedeutung des mittel-frontalen Gyrus für Kognition**

In der neuen Mutterrolle ist eine Frau in hohem Maße mit kognitiven Anforderungen konfrontiert, die sich in strukturellen Änderungen des reMFG widerspiegeln können und zur postpartalen Renormalisierung dessen VGS beitragen können.

So ist der MFG als Teil des dlPFC – der generell Kontrollaufgaben höherer Ordnung inne hat (s. 2.3.2) – in Bereiche von Kognition und Verhalten involviert, was durch PET-MRT (Positronen-Emissions-Tomographie-MRT) am Menschen gezeigt wurde (Petrides et al., 1993). Aus einer Meta-Analyse über fMRT-Studien ging hervor, dass der dlPFC Bedeutung für den Abgleich sensorischer Informationen hat und Verhalten maßgeblich beeinflusst, indem er insofern kognitive Kontrolle ausübt, als dass für die entsprechende Situation das momentan relevanteste Verhalten induziert wird (Cieslik et al., 2013). Wiederum in einer magnetresonanztomographischen Studie zur Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen konnte die Beteiligung des MFG bei kognitiven Aufgaben gezeigt werden, wobei ein Zusammenhang zwischen spezifischen Metabolitenkonzentrationen im reMFG, erhöhter Aufmerksamkeit und Task-Switching evident wurde (Tafazoli et al., 2013; s. 2.3.2).

Auch kann die Zunahme des VGS im reMFG im Kontext mütterlicher Gewissenhaftigkeit eingeordnet werden. So korreliert das VGS im MFG positiv mit den Persönlichkeitsmerkmalen der Gewissenhaftigkeit und Verträglichkeit (DeYoung et al., 2010). Die Persönlichkeitspsychologie zählt diese zum sogenannten „Fünf-Faktoren-Modell“, das auch die Charakterzüge Neurotizismus, Extraversion und Offenheit gegenüber neuen Erfahrungen umfasst. Die näheren Teilaspekte dieser fünf Faktoren beeinflussen kognitive Darbietung, wobei in neuropsychologischen Tests der Aspekt der Gewissenhaftigkeit mit erhöhter Aufmerksamkeit in Zusammenhang steht (MacLean & Arnell, 2010). Das Merkmal der Gewissenhaftigkeit wiederum impliziert die Teilmerkmale Selbstdisziplin und Pflichtbewusstsein (Paunonen & Ashton, 2001) und ist somit relevant für adäquates, aufmerksames Verhalten der Mutter im Rahmen des maternal circuitry.

Des Weiteren konnte in einer fMRT-Untersuchung zur neuronalen Kontrolle von Gefühlen eine Aktivierung des MFG dargestellt werden, sobald es zur Neubewertung visueller Stimuli kam, die auf starke emotionale Erregung (*arousal*) abzielten (Kanske et

al., 2011). Hierbei blieb der mentale Fokus auf dem dargebotenen Bild bestehen, doch dessen subjektive Bedeutung wurde bei Aktivierung des MFG kognitiv neu eingeschätzt (Kanske et al., 2011).

#### **5.4.3 Bedeutung des mittel-frontalen Gyrius für Gefühle**

Die postpartale Zunahme im VGS des reMFG hat vermutlich auch einen emotionalen Hintergrund und kann für eine adäquate emotionale Verfassung der Mutter sprechen. Für den dlPFC im Allgemeinen wurden eine Beteiligung an Emotionen durch Läsionsstudien am Menschen hervorgehoben. In einer CT-Studie mit Probanden, die strukturelle Schädigungen des dlPFC aufwiesen, zeigte sich eine aggravierte depressive Symptomatik (Koenigs et al., 2008). Wiederum in einer cMRT-Untersuchung mit Patienten, die eine Komorbidität von schwerer Depression und generalisierter Angststörung aufwiesen, konnte eine kortikale Ausdünnung im MFG belegt werden (Canu et al., 2015), was ebenfalls durch cMRT bei Patienten mit Schizophrenie dargestellt wurde (Nesvåg et al., 2008). Zudem konnte die Bedeutung des MFG für die Wahrnehmung und Benennung der eigenen Gefühle herausgearbeitet werden, was bei Personen, die dabei Defizite aufwiesen – sogenannten „Alexithymikern“ – mittels PET untersucht wurde (Kano et al., 2003). Diese wiesen im Gegensatz zu Personen ohne Alexithymie unter Darbietung emotionaler, visueller Stimuli einen reduzierter Blutfluss im reMFG auf (Kano et al., 2003).

Der Zuwachs im VGS des reMFG spiegelt möglicherweise dessen funktionelle Beteiligung bei der Erfassung, Verarbeitung und adäquaten Einschätzung der emotionalen Lage des Kindes wider, wofür die folgenden fMRT-Studien sprechen und einen weiteren Anhaltspunkt für die Bedeutung des reMFG innerhalb des maternal circuitry geben. So wurde eine Mitwirkung des MFG bei Reaktion auf emotional gefärbte Sprachmelodie dargestellt (Mitchell, Elliott, Barry, Cruttenden, & Woodruff, 2003). Des Weiteren wurde eine signifikante Aktivierung des MFG im Kontext von situationsgerechter Empathie (s. 2.3.2) bei gesunden Probanden beobachtet, jedoch nicht bei Schizophrenie-Patienten (Harvey, Zaki, Lee, Ochsner, & Green, 2012). Speziell bei Müttern zeigte sich in den ersten 20 Monaten postpartal eine Beteiligung des MFG im Kontext von Empathie angesichts visueller Stimuli, wobei gesunde Mütter versus substanzabhängige Mütter bei Darbietung von Bildern mit glücklichen oder

traurigen kindlichen Gesichtsausdrücken neuronale Reaktivität im MFG zeigten (Landi et al., 2011). Auch das Betrachten fotografischer Porträts des eigenen Babys bis 10 Monate nach Geburt versus unbekanntem Babys ging mit neuronaler Reaktion im MFG einher (Strathearn et al., 2008), was auch bei Müttern mit älteren Kindern bis 12 Jahre belegt wurde (Leibenluft, Gobbin, Harrison, & Haxby, 2004). Zudem riefen Videoclips als visuelle Stimuli mit Szenen des eigenen Kindes versus unbekanntem Kindern eine Aktivierung im mütterlichen MFG postpartal hervor (Noriuchi et al., 2008; Wan et al., 2014). Bei einer unsicher gebundenen Mutter-Kind-Beziehung wiederum reagiert der mütterliche MFG unter akustischen Reizen wie Schreien oder Weinen des eigenen Kindes vergleichsweise geringer (Kim et al., 2010b). Hinzu kommt eine Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung des MFG und geringerem direktiven mütterlichem Verhalten beim Spiel mit dem eigenen Kind, wobei nondirektives Verhalten als Qualitätsmerkmal der sozialen Interaktion in der Mutter-Kind-Bindung eingeordnet werden kann (Wan et al., 2014).

## **5.5 Das Kleinhirn**

### **5.5.1 Anatomie und Funktion des Kleinhirns**

Die Kleinhirnhemisphären sind speziell beim Menschen groß angelegt, was neben seiner Bedeutung in motorischen Abläufen auch kognitiven Attributen wie Lernen und Aufmerksamkeit zugeschrieben wird (Glickstein, 2007). Diese funktionellen Aspekte können aus reziproken neuronalen Verbindungen mit Rückenmark, Hirnstamm und den Großhirnhemisphären abgeleitet werden (Stoodley & Schmahmann, 2010), wobei die Bedeutung dieser zerebello-zerebro-zerebellären Bahnen in Kapitel 5.6 diskutiert wird.

Es zeigt sich eine „funktionelle Dichotomie“ innerhalb des Kleinhirns (Stoodley & Schmahmann, 2010). Während sensomotorische Aufgaben vor allem im Lobus anterior verortet sind, werden höhere kognitive Verarbeitungsprozesse wie zum Beispiel Multitasking dem Lobus posterior zugesprochen (Schmahmann, 2004; Stoodley & Schmahmann, 2009), in dem auch Crus II lokalisiert ist (Salmi et al., 2009). Für den Lobus posterior ist bekannt, dass dessen Schädigung beim Menschen mit kognitiven, sozialen und emotionalen Auffälligkeiten korreliert, was durch Läsionsstudien am Menschen deutlich wurde und nachfolgend aufgegriffen wird.

### 5.5.2 Kleinhirn, Crus II und Kognition

Der postpartale Zuwachs im VGS des liCrus II kann in der Beteiligung des Zerebellums an kognitiven Prozessen begründet liegen und bietet Anhalt, Crus II in den maternal circuitry einzuordnen. Dem Zerebellum im Allgemeinen wird eine Stellung als Kontrollinstanz präfrontaler Areale eingeräumt, um die fehlerfreie Bearbeitung von kognitiven Aufgaben zu gewährleisten (Strick, Dum, & Fiez, 2009). Das Kleinhirn hat hier vermutlich mehr eine integrative, als eine Schlüsselrolle inne (van Overwalle et al., 2014), was sich auf Basis eines „Fehlerkorrekturmodells“ aus den zerebello-zerebro-zerebellären Pfaden erklärt (Andreasen & Pierson, 2008; Salmi et al., 2009; s. 5.6).

Wertvolle Rückschlüsse zur Partizipation des Kleinhirns an kognitiven Aufgaben wurde durch neuropsychiatrische Forschung erlangt. Das sogenannte „Zerebelläre kognitiv-affektive Syndrom“ (CCAS – *Cerebellar Cognitive Affective Syndrome*), dem Läsionen am Lobus posterior des Kleinhirns zu Grunde liegen, kann Einschränkungen in höheren kognitiven Aufgaben mit sich bringen (Schmahmann, Weilburg, & Sherman, 2007; s. 2.3.2). In neuropsychologischen Tests zeigten sich einerseits bei Kindern mit CCAS Einschränkungen bei Handlungsplanung und -durchführung, als auch des sprachlichen Ausdrucks und verbalen Gedächtnisses nach Resektion von Kleinhirntumoren (Levisohn et al., 2000). Andererseits wiesen auch Erwachsene mit fokalen zerebellären Läsionen Einschränkungen bei höheren kognitiven Aufgaben wie Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis auf (Gottwald, Mihajlovic, Wilde, & Mehdorn, 2003).

Speziell Crus II zeigt Aktivitätskorrelate bei kognitiven Anstrengungen im Rahmen von fMRT-Studien. Hierbei verkürzt sich die zerebelläre Reaktionszeit bei steigender kognitiver Anforderung (Salmi et al., 2009). Auch liefert Crus II signifikante Aktivierungen im fMRT bei abstrakten Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses (Küper et al., 2016). Des Weiteren partizipiert Crus II bei der Kontrolle von Reizwahrnehmung, episodischem Gedächtnis und Selbstreflexion, was durch MRT-basierte Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität (fcMRT – *functional connectivity MRT*) an gesunden Probanden dargestellt werden konnte (Habas et al., 2009).

Auf struktureller Ebene konnte bei Patienten mit Schizophrenie versus gesunden Probanden eine Verminderung im VGS des Crus II durch cMRT nachgewiesen werden, was mit Zerfahrenheit im Denken korreliert, während vermehrtes VGS in Crus II mit erhöhter kognitiver Flexibilität in Zusammenhang steht (Kühn, Romanowski, Schubert,

& Gallinat, 2012). Bei alkoholkranken Probanden versus gesunden Probanden erwies sich im fMRT eine Minderaktivierung des Crus II während der assoziativen Bearbeitung von Denkaufgaben (Pitel, Chanraud, Müller-Oehring, Pfefferbaum, & Sullivan, 2013).

Der postpartale Zuwachs des VGS im liCrus II kann des Weiteren auf ein adäquates kognitives Sozialverhalten in der Mutter-Kind-Dyade hindeuten. Unter sozialer Kognition wird die Wahrnehmung und Deutung von Bewegung, aber auch des Verhaltens und der Gemütsverfassung anderer Personen verstanden (Fuentes & Bastian, 2007). Auf neuronaler Ebene ist hier das Spiegelneuronensystem involviert, auf kognitiver Ebene die Theory of mind (Keysers & Gazzola, 2007; s. 2.3.2). Im Rahmen der Theory of Mind zeigt sich Crus II bei Wahrnehmung von motorischen Abläufen des Anderen beteiligt, was aus einer Meta-Analyse von 350 fMRT-Studien hervor ging (van Overwalle, Baetens, Mariën, & Vandekerckhove, 2014).

### **5.5.3 Das limbische Kleinhirn**

Der postpartale Zuwachs im VGS des liCrus II kann auch emotionalen Hintergrund im Rahmen des maternal circuitry haben. Obgleich das Zerebellum nicht dem limbischen Systems im engeren Sinne zugeordnet wird, wird in der Wissenschaft ein sogenanntes „limbisches“ Zerebellum konstatiert (Schmahmann et al., 2007). Durch neuropsychologische Studien wurde hierfür eine Assoziation mit Affekt und Gefühl gezeigt (Levisohn, Cronin-Golomb, & Schmahmann, 2000; Schmahmann & Sherman, 1998). Neuropsychiatrische und -psychologische Untersuchungen konnten eine zerebelläre Beteiligung an adäquater Gefühlsverarbeitung, Affektregulierung und sozialer Interaktion darstellen. In einer strukturellen MRT-Studie zu VGS bei autistischen Kindern versus normal entwickelten Kindern konnte eine Beziehung zwischen einer Reduktion des VGS in Crus II und autistischen Symptomen dargestellt werden, die sich durch stark beeinträchtigte kommunikative und soziale Interaktion zeigten (D'Mello, Crocetti, Mostofsky, & Stoodley, 2015; Riva et al., 2013). Durch Läsionsstudien bei Erwachsenen wurde bekannt, dass es unter zerebellärer Beeinträchtigung im Rahmen des CCAS (s. 5.5.2) zu Störungen in Gefühlskontrolle und sozialen Kompetenzen kommen kann, die bis ins autistische oder psychotische Spektrum reichen, wobei unter anderem von Hyperaktivität und Stereotypien berichtet wird (Schmahmann et al., 2007). Bei Tumorpatienten im Kindesalter mit Zustand nach

zerebellärer Teilresektion konnten im Rahmen des CCAS auch Affektregulationsstörungen, Impulsivität und psychische Labilität beobachtet werden (Levisohn et al., 2000; Scott et al., 2001). Bei erwachsenen Patienten mit zerebellärem Insult konnten durch neuropsychologische Testungen Einschränkungen im Affekt ausgemacht werden (Turner et al., 2007). Dieselben Patienten wiesen zudem bei PET-Untersuchungen eine verminderte zerebelläre Reaktion auf, die normalerweise bei Stimuli auftritt, welche das Gefühl von Glück vermitteln. Diese Patienten hatten also eine Einschränkung in der subjektiven Wahrnehmung angenehmer Gefühle (Turner et al., 2007).

Eine bedeutende funktionelle Beteiligung zeigt speziell Crus II bei visuellen Stimuli, die auf hohen Arousal (s. 5.4.3) abzielen, wobei sich durch magnetenzephalographische Messungen eine Aktivierung von Crus II zeigt, die im Vergleich zu anderen zerebellären Gebieten am schnellsten eintritt und am längsten andauert (Styliadis, Ioannides, Bamidis, & Papadelis, 2015).

Es wird ein Zusammenhang zwischen zerebellärer Aktivierung und Empathie bei Müttern diskutiert: Einerseits ein zerebellärer Part an *kognitiver* Empathie – also dem *Bewusstsein* für die eigenen Gefühle dem Kind gegenüber. Andererseits ein *affektiver* Part an Empathie durch den *Ausdruck* mütterlicher Emotionen gegenüber dem Kind, was in einem Review über verschiedene bildgebende Verfahren zu neuronalen mütterlichen Reaktionen angesichts visueller kindlicher Stimuli herausgearbeitet wurde (Luo et al., 2015). Das Kleinhirn im Allgemeinen zeigte sich in fMRT-Studien zu neuronaler Aktivität bei Betrachten des eigenen Kindes über visuelle Stimuli beteiligt, was bei Darbietung von Videoaufzeichnungen des eigenen versus eines unbekanntes Kindes (Wan et al., 2014; s. 5.4.3) und auch im Vergleich zu einem neutralen akustischen Stimulus evident wurde (Ranote et al., 2004). Auch Fotografien des eigenen Kindes versus eines anderen Kindergesichtes provozierten zerebelläre Reaktionen (Leibenluft et al., 2004; Nitschke et al., 2004; Strathearn et al., 2008; s. 5.4.3), die vor allem bei positiver Mimik des eigenen Kindes auftraten (Barrett et al., 2012). Auch bei kinderlosen Frauen konnte ein möglicher Stellenwert des Zerebellums im limbischen System gezeigt werden: Beim Betrachten eines Babygesichts, welches vergleichsweise stark dem sogenannten "Kindchenschema" entsprach – großer Schädel, hohe Stirn, große Augen, kleine Nase, kleiner Mund – aktivierten zerebelläre Areale (Glocker et al., 2009). Hinzu kommen Erkenntnisse, dass gesunde Mütter in der

frühen Postpartalphase versus substanzabhängigen Müttern eine verstärkte zerebelläre Aktivierung im fMRT aufwiesen, während sie Porträts fremder Babys mit sowohl neutraler, glücklicher oder trauriger Mimik betrachteten (Landi et al., 2011; s. 5.4.3).

Im Rahmen der sogenannten „zerebello-zerebro-zerebellären Bahnen“ (s. 5.6) kommt dem Zerebellum als integrative Schaltstelle eine Beteiligung an der kognitiven Adaptation von Gefühlen zu, um situativ angemessenes und stringentes Verhalten zu fördern (Kim et al., 2010b; Schmahmann & Pandya, 1997). Für die Mutter-Kind-Dyade im Rahmen von Bindungstheorien wurde in fMRT-Studien zum einen gezeigt, dass stillende Mütter versus nicht-stillenden Müttern im ersten Monat postpartal verstärkte Aktivierungen im Zerebellum aufwiesen, sobald ihnen ein akustischer Stimulus mit dem Schreien des eigenen Babys vorgespielt wurde (Kim et al., 2011). Zum anderen wurde evident, dass Mütter von 18 Monate alten Kindern mit unsicher-vermeidender Bindung ein eingeschränktes Aktivitätsmuster von zerebellären Bereichen im fMRT zeigten, sobald sie den akustischen Stimulus des Weinens des eigenen Kindes hörten (Laurent & Ablow, 2012).

## **5.6 Zerebello-zerebro-zerebelläre Bahnen**

Das Wachstum des Kleinhirns geschieht im Laufe der Evolution proportional zum Wachstum des Großhirns (Sultan, 2002). Im Vergleich zu anderen Primatengattungen erweisen sich Zerebellum und PFC beim Menschen als die beiden Gehirnregionen mit den größten Volumina und lassen deren Bedeutung für höhere kognitive Prozesse erahnen (Andreasen & Pierson, 2008; s. 2.3.2).

Es könnte einen anatomischen sowie funktionellen Zusammenhang für den zeitgleichen Zuwachs im VGS des reMFG und liCrus II in der frühen Postpartalphase geben. Durch Forschung an Affen konnte mit viralen Tracern nachgewiesen werden, dass Kleinhirn und Großhirnrinde reziprok sowie mikrostrukturell und auch funktionell miteinander korrespondieren (Kelly & Strick, 2003; Middleton & Strick, 1994). Die zerebello-zerebro-zerebellären Schleifen werden als in sich geschlossene Pfade klassifiziert (Kelly & Strick, 2003; Middleton & Strick, 1994) und deuten darauf hin, dass dieser Feedback-Mechanismus ein grundlegendes Merkmal der Kommunikation zwischen Groß- und Kleinhirn ist (Salmi et al., 2009; Strick et al., 2009).

Ein zerebello-thalamo-kortikaler Schenkel verläuft über den zerebellären Nucleus dentatus über subkortikale Areale zum dIPFC (Middleton & Strick, 1994). Ein kortiko-ponto-zerebellärer Schenkel vereint Fasern aus verschiedenen kortikalen Arealen, wobei der dIPFC davon den größten Anteil der Efferenzen einnimmt (Schmahmann & Pandya, 1997). Diese Bahnen konnten vice versa zwischen dIPFC und Crus II des Zerebellums präzisiert werden (Kelly & Strick, 2003). Die präfrontalen Fasertrakte zu Crus II wurden durch diffusionsgewichtete MRT-Traktographie an gesunden Probanden bestätigt (Salmi et al., 2009).

In fcMRT-Studien fanden sich zum einen die zerebellär-thalamisch-kortikalen und zum anderen auch die kortiko-ponto-zerebellären Projektionen bestätigt, wobei sich deutliche Signalkohärenz hierfür zwischen dIPFC und Zerebellum zeigte und eine zerebelläre Konnektivität zum dIPFC mit BA 6, 8, 9 und BA 46 nachgewiesen wurde (Allen et al., 2005; Middleton & Strick, 1994; Middleton & Strick, 2001; Salmi et al., 2009). In einer weiteren fcMRT-Studie wurden neuronale Pfade zwischen Crus II und MFG eingegrenzt, was für die Funktion des Kleinhirns bei exekutiv-kognitiven, emotionalen und affektiven Prozessen spricht (Kipping et al., 2013) und dessen integrative Funktion im Rahmen der zerebello-zerebro-zerebellären Bahnen bestärkt (s. 5.5.2).

Eine zeitgleiche neuronale Aktivierung in fMRT-Studien von Zerebellum und MFG konnte bei Präsentation visueller Stimuli belegt werden, die das Gesicht des eigenen Kindes darstellten. Dies gilt sowohl für Porträtaufnahmen des eigenen Kindes (Landi et al., 2011; Leibenluft et al., 2004; Strathearn et al., 2008), als auch für Videoclips (Wan et al., 2014). Hierbei korrelierten die zeitgleiche Aktivierung von MFG und Zerebellum mit subjektiv berichteter emotionaler Wärme gegenüber dem eigenen Kind (Wan et al., 2014; s. 5.4.3).

## **5.7 Grenzen der Untersuchung und Ausblick**

Die im Rahmen der MOTHERBRAIN-Studie rekrutierte Stichprobengröße belief sich mit  $n = 24$  je Studienkohorte auf einen moderaten Umfang, obgleich dieser größer angelegt war als in vergleichbaren Studien anderer Autoren (s. 2.2.2). Eine umfangreichere Stichprobe könnte einerseits die als beinahe signifikant berechnete Differenz im VGS

des reMFG ( $p = .06$ ;  $\alpha = .05$ ) zwischen den beiden Gruppen korrigieren. Andererseits könnte ein größerer Stichprobenumfang einen Ausgleich zu hohem Bildungsniveau der getesteten Probandinnen leisten. Obwohl die Rekrutierung des Probandenkollektivs breitgefächert auf diverse soziale Milieus angelegt war, umfasste die Stichprobe soweit psychisch gesunde Frauen mit guter Schulausbildung (s. Tab. 1; Kapitel 3.4), was wiederum positiven Einfluss auf Gehirnstrukturen nehmen könnte. Die psychische Verfassung der EG kann insofern als stabil eingestuft wurde, als dass die Frauen der EG wenige Wochen postpartal zu den Testungen kommen konnten. Dies kann als Bias für die vorliegenden Resultate gelten. Es bleibt festzuhalten, dass EG und KG Disparitäten im Altersdurchschnitt aufweisen ( $p < .01$ ;  $\alpha = .05$ ; s. 3.4). Das signifikant höhere Alter der EG kann einen verstärkenden Faktor dafür darstellen, dass geringere Ausgangswerte im kortikalem Volumen des reMFG zu T<sub>1</sub> vorlagen (s. 5.3.1).

Aus den vorliegenden Ergebnissen können direkte Aussagen über die Änderungen im VGS während der frühen Postpartalphase getroffen werden. Eine Interpretation für die Zeit der Schwangerschaft kann jedoch nur mit Vorsicht vollzogen werden, da T<sub>1</sub> erst ab 4 bis 8 Wochen postpartal angesetzt war und Änderungen im VGS peripartal und in der Zeit bis T<sub>1</sub> denkbar sind. Als indirekter Anhaltspunkt für den Umfang des VGS während der Schwangerschaft kann dennoch das beinahe signifikant niedrigere VGS im reMFG zu T<sub>1</sub> der EG versus KG gelten. Es bleibt die offene Frage, in welchem Trimenon und weswegen das VGS im reMFG bei der EG rückläufig wurde. Zudem ist nicht klar, weswegen das liCrus II eine differente postpartale Dynamik des VGS aufweist und vermutlich keine Volumenabnahme während der Schwangerschaft durchlief.

Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass eine Korrelation zwischen Zunahme im VGS und Postpartalzeit dargestellt wurde, jedoch keine Kausalität zugewiesen werden konnte. Es könnten in Zukunft Analysen durchgeführt werden, die mögliche hormonelle oder behavioralen Einflüsse auf die postpartalen Änderungen im VGS des reMFG und liCrus II berücksichtigen. Analysen zu Volumina von spezifischen Gehirnarealen sind ein bedeutender Schritt, um Zusammenhänge zwischen neuronalen Strukturen, deren funktionellen Bedeutung und evolutionär bedeutsamen Faktoren zu identifizieren (Gonda et al., 2013). Die vorliegende Diskussion bietet sowohl für MFG, als auch für Crus II Hinweise darauf, deren Bedeutung innerhalb der zerebello-zerebro-zerebellären Bahnen zu bestätigen und in das neuronale Netzwerk des maternal circuitry einzuflechten.

Des Weiteren bleibt jedoch unklar, ob VBM-Analysen tatsächlich Änderungen im VGS, wie kortikale Verdickung oder Ausdünnung wiedergeben, möglicherweise wird hierdurch nur eine unscharfe Abgrenzung zwischen weißer und grauer Substanz abgebildet (Keller et al., 2002). Trotz der theoretischen Erläuterungen zu erfahrungsabhängigen Änderungen des VGS (s. 2.1), können diese den Änderungen in neuronaler Zellgröße, dendritischen Prozessen oder im Neuropil noch nicht eindeutig zugeordnet werden (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, 2005). In einem unmittelbaren Abgleich zwischen VBM-Datensätzen und folgender kortikaler Lappenteilresektion bei Patienten mit Epilepsie konnte kein Zusammenhang zwischen der durch SPM ermittelten statistischen Wahrscheinlichkeit für VGS und histologisch gesicherter neuronaler Dichte gezogen werden (Eriksson et al., 2009). Gemessene Volumenzunahme im Großhirnkortex kann zudem auch verstärkte Gyrierung als Grundlage haben (Mechelli et al., 2005).

Da neuroplastische Mechanismen für PFC und Zerebellum im mütterlichen Gehirn noch nicht vollends erschlossen sind, bleibt zu klären in welchen Zeitabständen die zerebrale Bildgebung bei longitudinalen Studien erfolgen sollte, um Veränderungen des VGS darstellen zu können. Dabei ist es von Interesse inwieweit diese Veränderungen des reMFG und liCrus II von kurz- oder langfristiger Dauer sind – sich also in einem Zeitraum von Monaten, Jahren oder Jahrzehnten abspielen und auch bei älter werdenden, mehrfachen und erfahreneren Müttern Bestand haben könnten. Die Größe von Gehirnarealen kann Bedeutung für spezielle Lebensphasen haben und möglicherweise reversibel sein (Gonda et al., 2013). Auch der Zusammenhang von mütterlicher Gehirnstruktur und -funktion im reMFG und liCrus II im Bezug auf die Zahl der geborenen Kinder, Einlinge oder Mehrlinge, ist von Forschungsinteresse. Hierbei könnten die Art der Geburt (spontan, Sectio, Vakuumextraktion, Zangengeburt), eventuelle Geburtskomplikationen und Stillzeit mit einbezogen werden.

Die diskutierten Rückschlüsse aus den Erkenntnissen der fMRT-Bildgebung auf Gehirnstrukturen können nur mit Bedacht als kontextuelle Interpretation des postpartalen Zuwachses im VGS des reMFG und liCrus II herangezogen werden. Es ist noch unklar, ob neuronale Reaktionen auf kindliche Stimuli im Rahmen von fMRT-Studien tatsächlich mit spezifischer elterlicher Fürsorge um den Nachwuchs einhergehen (Rilling, 2013) und dies tatsächlich im VGS abgebildet wird. Zudem gilt es zu bedenken, dass Messmethodik und Computerprogramme der

neurowissenschaftlichen Gehirnbildgebung in verschiedenen Laboratorien für die topographische Zuordnung und Benennung der Gehirnregionen untereinander nicht standardisiert sind. Ferner erlauben neurowissenschaftliche Studien an Nagern und Menschenaffen topographische Projektionen auf das menschliche Gehirn nur im Rahmen von gewissen Wahrscheinlichkeiten.

Zudem werden eine genetische Einflussnahme auf Gehirnstrukturen (Thompson et al., 2001; s. 5.3.1) sowie deren epigenetische Determinanten (Stolzenberg & Champagne, 2016; s. 5.3.3) in Bezug auf elterliches Verhalten zunehmend untersucht und sind daher auch hinsichtlich MFG und Crus II von Interesse.

Ein fundiertes physiologisches Verständnis menschlicher Gehirnstrukturen, zumal unter dem Aspekt lebensmarkierender Ereignisse wie Schwangerschaft und Postpartalphase kann wiederum dazu beitragen mögliche psychische und behaviorale Pathologien umfassender zu ergründen. Generell kann die bildliche Darstellung gehirnstruktureller Veränderungen des VGS durch VBM-Analysen als Biomarker für abweichendes Verhalten herangezogen werden (Draganski & May, 2008; Mechelli et al., 2005). Eventuell könnten Abweichungen in dem hier dargestellten VGS des reMFG und liCrus II und deren jeweiligen Hintergrund in Kognition, Affekt und Emotion Hinweise für die Pathogenese von postpartaler Depression und Psychose geben.

Doch auch strukturelle Änderungen im VGS des väterlichen Gehirns erhalten im wissenschaftlichen Diskurs vermehrt Interesse (Abraham et al., 2014; Kim et al., 2014). Somit geben die postpartalen Änderungen des VGS im reMFG und liCrus II Anlass zu Nachfolgeuntersuchungen sowohl bei Müttern, als auch bei Vätern, um gesunde Eltern-Kind-Bindungen einerseits und auch Bindungsstörungen andererseits auf neuronaler Ebene besser zu verstehen. Anhand der Kenntnisse über die reziproken anatomischen und funktionellen Bahnen zwischen MFG und Crus II ist es denkbar, dass psychotherapeutische Interventionen in kognitiver und emotionaler Hinsicht gezielt Einfluss auf Änderungen des VGS nehmen, neu erlerntes Verhalten nachhaltig konsolidieren und einen Beitrag zu psychischer Gesundheit innerhalb der Familie leisten können.

## 6. Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

CCAS	<i>Cerebellar Cognitive-Affective Syndrome</i>
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EG	Experimentalgruppe
fcMRT	<i>functional connectivity MRT</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	<i>family-wise error</i>
IFG	inferiorer Frontalgyrus
KG	Kontrollgruppe
liCrus II	linkes Crus II des posterioren Zerebellums
LTD	<i>long term depression</i>
LTP	<i>long term potentiation</i>
<i>M</i>	Mittelwert
MFG	mittel-frontaler Gyru
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MPI	Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
mPOA	medial-präoptisches Areal
MRT	Magnetresonanztomographie
NAc	Nucleus accumbens
OFC	orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
reMFG	rechter mittel-frontaler Gyru
<i>SD</i>	<i>standard deviation</i>
<i>SE</i>	<i>standard error</i>
vBNST	<i>ventral bed nucleus of the stria terminalis</i>
VBM	<i>voxel-based morphometry</i>
VGS	Volumen in grauer Substanz
VTA	ventrales Tegmentum

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

S.30, Abb. 4 TIM TRIO MAGNETOM. Abgerufen am 28.01.2015 von <http://www.mpibberlin.mpg.de/de/forschung/entwicklungspsychologie/projekte/plastizitaetsmechanismen-und-progression>

## 6.3 Literaturverzeichnis

- Abraham, E., Hendler, T., Shapira-Lichter, I., Kanat-Maymon, Y., Zagoory-Sharon, O., & Feldman, R. (2014). Father's brain is sensitive to childcare experiences. *Proc Natl Acad Sci USA*, *111*(27), 9792–9797.
- Allen, G., McColl, R., Barnard, H., Ringe, W. K., Fleckenstein, J., & Cullum, C. M. (2005). Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage*, *28*(1), 39–48.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Rev Neurosci*, *7*(4), 268–277.
- Andreasen, N. C., & Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *64*(2), 81–88.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, *38*(1), 95–113.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry – The methods. *Neuroimage*, *11*(6), 805–821.
- Atzil, S., Hendler, T., Zagoory-Sharon, O., Winetraub, Y., & Feldman, R. (2012). Synchrony and specificity in the maternal and the paternal brain: Relations to oxytocin and vasopressin. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *51*(8), 798–811.
- Avants, B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain imaging registration. *Neuroimage*, *54*(3), 2033–2044.
- Barnes, S. J., & Finnerty, G. T. (2010). Sensory experience and cortical rewiring. *Neuroscientist*, *16*(2), 186–198.
- Barrett, J., & Fleming, A. S. (2011). All mothers are not created equal: Neural and psychobiological perspectives on mothering and the importance of individual differences. *J Child Psychol Psychiat*, *52*(4), 368–397.

- Barrett, J., Wonch, K. E., Gonzalez, A., Ali, N., Steiner, M., Hall, G. B., & Fleming, A. S. (2012). Maternal affect and quality of parenting experiences are related to amygdala response to infant faces. *Soc Neurosci*, 7(3), 252–268.
- Bartels, A., & Zeki, S. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*, 21(3), 1155–1166.
- Bridges, R. S. (1984). A quantitative analysis of the roles of dosage, sequence, and duration of estradiol and progesterone in the regulation of maternal behavior in the rat. *Endocrinology*, 114(3), 930–940.
- Brodman, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Barth.
- Canu, E., Kostić, M., Agosta, F., Munjiza, A., Ferraro, P. M., Pesic, D., ... Filippi, M. (2015). Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *J Neurol*, 262(5), 1255–1265.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C. & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(9), 5497–5502.
- Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M. T., & Junque, C. (2009). A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatri Res*, 43(3), 331–340.
- Champagne, F. A., Weaver, I. C., Diorio, J., Dymov, S., Szyf, M. & Meaney, M. J. (2006). Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, 147(6), 2909–2915.
- Cieslik, E. C., Zilles, K., Caspers, S., Roski, C., Kellermann, T. S., Jakobs, O., ... Eickhoff, S. B. (2013). Is there “one” DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. *Cereb Cortex*, 23(11), 2677–2689.
- Cohen, L., & Mizrahi, A. (2015). Plasticity during motherhood: Changes in excitatory and inhibitory layer 2/3 neurons in auditory cortex. *J Neurosci*, 35(4), 1806–1815.
- DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing predictions from personality neuroscience: Brain structure and the big five. *Psychol Sci*, 21(6), 820–828.

- D'Mello, A. M., Crocetti, D., Mostofsky, S. H., & Stoodley, C. J. (2015). Cerebellar gray matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *Neuroimage*, *20*(7), 631–639.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., Wagner, A. D., Ginier, B. L., & Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci*, *17*(24), 9675–9685.
- Draganski, B., & May, A. (2008). Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behav Brain Res*, *192*(1), 137–142.
- Dulac, C., O'Connell, L. A., & Wu, Z. (2014). Neural control of maternal and paternal behaviors. *Science*, *345*(6198), 765–770.
- Eriksson, S. H., Free, S. L., Thorn, M., Symms, M. R., Martinian L., Duncan, J. S. & Sisodiya, S. M. (2009). Quantitative grey matter histological measures do not correlate with grey matter probability values from in vivo MRI in the temporal lobe. *J Neurosci Methods*, *181*(1), 111–118.
- Febo, M. (2012). Firing patterns of maternal rat prelimbic neurons during spontaneous contact with pups. *Brain Res Bull*, *88*(5), 534–542.
- Fields, R. D. (2005). Myelination: An overlooked mechanism of synaptic plasticity? *Neuroscientist*, *11*(6), 528–531.
- Fleming, S. M., Weil, R. S., Nagy, Z., Dolan, R. J. & Rees, G. (2010). Relating introspective accuracy to individual differences in brain structure. *Science*, *329*(5998), 1541–1543.
- Fuentes, C. T. & Bastian, A. J. (2007). 'Motor cognition' – What is it and is the cerebellum involved? *Cerebellum*, *6*(3), 232–236.
- Gallese, V., Keysers C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn Sci*, *8*(9), 396–403.
- Gatewood, J. D., Morgan, M. D., Eaton, M., McNamara, I. M., Stevens, L. F., Macbeth, A. H., ... Kinsley, C. H. (2005). Motherhood mitigates aging-related decrements in learning and memory and positively affects brain aging in the rat. *Brain Res Bull*, *66*(2), 91–98.
- Glickstein, M. (2007). What does the cerebellum really do? *Curr Biol*, *17*(19), R824–R827.

- Glianoer, D., de Nayer, P., Bourdoux, P., Lemone, M., Robyn, C., van Steirteghem, A., ... Lejeune, B. (1990). Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 71(2), 276–287.
- Glocker, M. L., Langleben, D. D., Ruparel, K., Loughead, J. W., Valdez, J. N., Griffin, M. D., ... Gur, R. C. (2009). Baby schema modulates the brain reward system in nulliparous women. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(22), 9115–9119.
- Gonda, A., Herczeg, G., & Merilä, J. (2013). Evolutionary ecology of intraspecific brain size variation: A review. *Ecol Evol*, 3(8), 2751–2764.
- Gottwald, B., Mihajlovic, Z., Wilde, B., & Mehdorn, H. M. (2003). Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia*, 41(11), 1452–1460.
- Gould, E., Woolley, C. S., Frankfurt M., & McEwen, B. S. (1990). Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci*, 10(4), 1286–1291.
- Gregg, C., Shikar, V., Larsen, P., Mak, G., Chojnacki, A., Yong, V. W., & Weiss, S. (2007). White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neurosci*, 27(8), 1812–1823.
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci*, 29(26), 8586–8594.
- Harvey, P. O., Zaki, J., Lee, J., Ochsner, K., & Green, M. F. (2012). Neural substrates of empathic accuracy in people with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39(3), 617–628.
- Hayasaka, S., Phan, K. L., Liberzon, I., Worsley, K. J., & Nichols, T. E. (2004). Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage*, 22(2), 676–687.
- Hillner, K. M., Jacobs, V. R., Fischer, T., & Aigner, L. (2014a). The maternal brain: An organ with peripartal plasticity. *Neural Plast*, e574159.
- Hillner, K. M., Neumann, I. D., Couillard-Despres, S., Aigner, L., & Slattery, D. A. (2014b). Lactation-induced reduction in hippocampal neurogenesis is reversed by repeated stress exposure. *Hippocampus*, 24(6), 673–683.
- Holtmaat, A., Wilbrecht, L., Knott, G. W., Welker, E., & Svoboda, K. (2006). Experience-dependent and cell-type-specific spine growth in the neocortex. *Nature*, 441(7096), 979–983.

- Horrobin, D. F. (1998). Schizophrenia: The illness that made us human. *Med Hypotheses*, 50(4), 269-288.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 387(2), 167–178.
- Ikemoto, S. & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: A unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Rev*, 31(1), 6–41.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (1996). *Histologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Kanai, R., & Rees, G. (2011). The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Neuroscience*, 12(4), 231–242.
- Kandel, E. R. (1997). Genes, synapses, and long-term memory. *J Cell Physiol*, 173(2), 124–125.
- Kandel, E. R., & O'Dell, T. J. (1992). Are adult learning-mechanisms also used for development? *Science*, 258(5080), 243–245.
- Kano, M., Fukudo, S., Gyoba, J., Kamachi, M., Tagawa, M., Mochizuki, H., ... Yanai, K. (2003). Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: An H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET study. *Brain*, 126(6), 1474–1484.
- Kanske, P., Heissler, J., Schönfelder, S., Bongers A., & Wessa, M. (2011). How to regulate emotion? Neural networks for reappraisal and distraction. *Cereb Cortex*, 21(6), 1379–1388.
- Kauderer, B. S., & Kandel, E. R. (2000). Capture of a protein synthesis-dependent component of long-term depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(24), 13342–13347.
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci*, 23(23), 8432–8444.
- Keyser-Marcus, L., Stafisso-Sandoz, G., Gerecke, K., Jasnow, A., Nightingale, L., Lambert, K. G., ... Kinsley, C. H. (2001). Alterations of medial preoptic area neurons following pregnancy and pregnancy-like steroidal treatment in the rat. *Brain Res Bull*, 55(6), 737–745.
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2007). Integrating simulation and theory of mind: From self to social cognition. *Trends Cogn Sci*, 11(5), 194–196.

- Kikinis, Z., Fallon, J. H., Niznikiewicz, M., Nestor, P., Davidson, C., Bobrow, L., ... Shenton, M. E. (2010). Grey matter volume reduction in rostral middle frontal gyrus in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *123*(2-3), 153–159.
- Kim, P., Feldman, R., Mayes, L. C., Eicher, V., Thompson, N., Leckman, J. F., & Swain, J. E. (2011). Breastfeeding, brain activation to own infant cry, and maternal sensitivity. *J Child Psychol Psychiatry*, *52*(8), 907–915.
- Kim, P., Leckman, J. F., Mayes, L. C., Feldman, R., Wang, X., & Swain, J. E. (2010a). The plasticity of human maternal brain: Longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period. *Behav Neurosci*, *124*(5), 695–700.
- Kim, P., Leckman, J. F., Mayes, L. C., Newman, M. A., Feldman, R., & Swain, J. E. (2010b). Perceived quality of maternal care in childhood and structure and function of mothers' brain. *Dev Sci*, *13*(4), 662–673.
- Kim, P., Rigo, P., Mayes, L. C., Feldman, R., Leckman, J. F., & Swain, J. E. (2014). Neural plasticity in fathers of human infants. *Soc Neurosci*, *9*(5), 522–535.
- Kim, P., Strathearn, L., & Swain, J. E. (2016). The maternal brain and its plasticity in humans. *Horm Behav*, *77*, 113–123.
- Kinsley, C. H., Madonia, L., Gifford, G. W., Tureski, K., Griffin, G. R., Lowry, C., ... Lambert, K. G. (1999). Motherhood improves learning and memory. *Nature*, *402*(6758), 137–138.
- Kinsley, C. H., Trainer, R., Stafisso-Sandoz, G., Quadros, P., Marcus, L. K., Hearon, C., ... Lambert, K. G. (2006). Motherhood and the hormones of pregnancy modify concentrations of hippocampal neuronal dendritic spines. *Horm Behav*, *49*(2), 131–142.
- Kinsley, C. H., & Lambert, K. G. (2008). Reproduction-induced neuroplasticity: Natural behavioural and neuronal alterations associated with the production and care of offspring. *J Neuroendocrinol*, *20*(4), 515–525.
- Klein, A., Ghosh, S. S., Avants, B., Yeo, B. T., Fischl, B., Ardekani, B., ... Parsey, R. V. (2010). Evaluation of volume-based and surface-based brain image registration methods. *Neuroimage*, *15*(1), 214–220.
- Koenigs, M., Huey, E. D., Calamia, M., Raymond, V., Tranel, D., & Grafman, J. (2008). Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci*, *28*(47), 12341–12348.
- Kühn, S., Romanowski, A., Schubert, F., & Gallinat, J. (2012). Reduction of cerebellar grey matter in Crus I and II in schizophrenia. *Brain Struct Funct*, *217*(2), 523–529.

- Küper, M., Kaschani, P., Thürling, M., Stefanescu, M. R., Burciu, R. G., Göricke, S., ... Timmann, D. (2016). Cerebellar fMRI activation increases with increasing working memory demands. *Cerebellum*, 15(3), 322–335.
- Landi, N., Montoya, J., Kober, H., Rutherford, H. J., Mencl, W. E., Worhunsky, P. D., ... Mayes, L. C. (2011). Maternal neural responses to infant cries and face: Relationships with substance use. *Front Psychiatry*, 2(32), 1-13.
- Larsen, C. M., & Grattan, D. R. (2012). Prolactin, neurogenesis, and maternal behaviors. *Brain Behav Immun*, 26(2), 201–209.
- Laurent, H. K., & Ablow, J. C. (2012). The missing link: Mothers' neural response to infant cry related to infant attachment behaviors. *Infant Behav Dev*, 35(4), 761–772.
- Leibenluft, E., Gobbi, M. I., Harrison, T., & Haxby, J. V. (2004). Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children. *Biol Psychiatry*, 56(4), 225–232.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(6), 718–729.
- Lerch, J. P., Yiu, A. P., Martinez-Canabal, A., Pekar, T., Bohbot, V. D., Frankland, P. W. ... Sled, J. G. (2011). Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *Neuroimage*, 54(3), 2086–2095.
- Leuner, B., Fredericks, P. J., Nealer, C., & Albin-Brooks, C. (2014). Chronic gestational stress leads to depressive-like behavior and compromises medial prefrontal cortex structure and function during the postpartum period. *PLoS One*, 9(3), e89912.
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123(Pt 5), 1041–1050.
- Lévy, F., Gheusi, G., & Keller, M. (2011). Plasticity of the parental brain: A case for neurogenesis. *J Neuroendocrinol*, 23(1), 984–993.
- Lévy, F., & Keller, M. (2009). Olfactory mediation of maternal behavior in selected mammalian species. *Behav Brain Res*, 200(2), 336–345.
- Lisofsky, N., Gallinat, J., Lindenberger, U., & Kühn, S. (in Vorbereitung). Peripartal brain plasticity.

- Lorberbaum, J. P., Newman, J. D., Dubno, J. R., Horwitz, A. R., Nahas, Z., Teneback, C. C., ... George, M. S. (1999). Feasibility of using fMRI to study mothers responding to infant cries. *Depr Anxiety*, 10(3), 99–104.
- Lorberbaum, J. P., Newman, J. D., Horwitz, A. R., Dubno, J. R., Lydiard, R. B., Hamner, M. B., ... George, M. S. (2002). A potential role for thalamocingulate circuitry in human maternal behavior. *Biol Psychiatry*, 51(6), 431–445.
- Lövdén, M., Wenger, E., Mårtensson, J., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2013). Structural brain plasticity in adult learning and development. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(9 Pt B), 2296–2310.
- Luo, L., Ma, X., Zheng, X., Zhao, W., Xu, L., Becker, B. & Kendrick, K. M. (2015). Neural systems and hormones mediating attraction to infant and child faces. *Front Psychol*, 6(970), 1–22.
- MacLean, M. H., & Arnell, K. M. (2010). Personality predicts temporal attention costs in the attentional blink paradigm. *Psychon Bull Rev*, 17(4), 556–562.
- Mårtensson, J., Eriksson, J., Bodammer, N. C., Lindgren, M., Johansson, M., Nyberg L., & Lövdén, M. (2012). Growth of language-related brain areas after foreign language learning. *Neuroimage*, 63,(1), 240-244.
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn Sci*, 15(10), 475–482.
- McEwen, B. S. & Woolley, C. S. (1994). Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain. *Exp Gerontol*, 29(3-4), 431–436.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Curr Med Imaging Rev*, 1(1), 1–9.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266(5184), 458–461.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci*, 21(2), 700–712.
- Mitchell, R. L., Elliott, R., Barry, M., Cruttenden, A., & Woodruff, P. W. (2003). The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*, 41(10), 1410–1421.

- Momenan, R., Rawlings, R., Fong, G., Knutson, B., & Hommer, D. (2004). Voxel-based homogeneity probability maps of gray matter in groups: Assessing the reliability of functional effects. *Neuroimage*, *21*(3), 965–972.
- Musser, E. D., Kaiser-Laurent, H., & Ablow, J. C. (2012). The neural correlates of maternal sensitivity: An fMRI study. *Dev Cog Neurosci*, *2*(4), 428–436.
- Nesvåg, R., Lawyer, G., Varnäs, K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Frigessi, A., ... Agartz, I. (2008). Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: Effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schiz Res*, *98*(1-3), 16–28.
- Noriuchi, M., Kikuchi, Y., & Senoo, A. (2008). The functional neuroanatomy of maternal love: Mother's response to infant's attachment behaviors. *Biol Psychiatry*, *63*(4), 415–423.
- Numan, M. (2007). Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Dev Psychobiol*, *49*(1), 12–21.
- Numan, M. & Numan, M. J. (1997). Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *J Neuroendocrinol*, *9*(5), 369–384.
- Numan, M., & Young, L. J. (2016). Neural mechanisms of mother-infant bonding and pair bonding: Similarities, differences, and broader implications. *Horm Behav*, *77*, 98–112.
- Oatridge, A., Holdcroft, A., Saeed, N., Hajnal, J. V., Puri, B. K., Fusi, L., & Bydder, G. M. (2002). Change in brain size during and after pregnancy: Study in healthy women and women with preeclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol*, *23*(1), 19–26.
- Paunonen, S. V., & Ashton, M. C. (2001). Big five factors and facets and the prediction of behavior. *J Pers Soc Psychol*, *81*(3), 524–539.
- Pawluski, J. L., & Galea, L. A. (2007). Reproductive experience alters hippocampal neurogenesis during the postpartum period in the dam. *Neuroscience*, *149*(1), 53–67.
- Pawluski, J. L., Brummelte, S., Barha, C. K., Crozier, T. M., & Galea, L. A. (2009). Effects of steroid hormones on neurogenesis in the hippocampus of the adult female rodent during the estrous cycle, pregnancy, lactation and aging. *Front Neuroendocrinol*, *30*(3), 343–357.

- Pawluski, J. L., Lambert, K. G., & Kinsley, C. H. (2016). Neuroplasticity in the maternal hippocampus: Relation to cognition and effects of repeated stress. *Horm Behav*, *77*, 86–97.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci USA*, *90*(3), 873–877.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: Comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*, *11*(3), 1011–1036.
- Pitel, A. L., Chanraud, S., Müller-Oehring, E. M., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2013). Modulation of limbic-cerebellar functional connectivity enables alcoholics to recognize who is who. *Brain Struct Funct*, *218*(3), 683–695.
- Raji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., ... Thompson, P. M. (2010). Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*, *31*(3), 353–364.
- Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the talairach coordinate system. *Cereb Cortex*, *5*(4), 323–337.
- Ranote, S., Elliott, R., Abel, K. M., Mitchell, R., Deakin, J. F., & Appleby, L. (2004). The neural basis of maternal responsiveness to infants: An fMRI study. *Neuroreport*, *15*(11), 1825–1829.
- Rilling, J. K. (2013). The neural and hormonal bases of human parental care. *Neuropsychologia*, *51*(4), 731–747.
- Riva, D., Annunziata, S., Contarino, V., Erbetta, A., Aquino, D., & Bulgheroni, S. (2013). Gray matter reduction in the vermis and Crus-II is associated with social and interaction deficits in low-functioning children with autistic spectrum disorders: A VBM-DARTEL study. *Cerebellum*, *12*(5), 676–685.
- Salmi, J., Pallesen, K. J., Neuvonen, T., Brattico, E., Korvenoja, A., Salonen, O., & Carlson, S. (2009). Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *J Cogn Neurosci*, *22*(11), 2663–2676.
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: Ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *16*(3), 367–378.

- Schmahmann, J. D. & Pandya, D. N. (1997). The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol*, 41, 31-60.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561–579.
- Schmahmann, J. D., Weilburg, J. B., & Sherman, J. C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum – insights from the clinic. *Cerebellum*, 6(3), 254–267.
- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R., & Piefke, M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: A functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci*, 19(8), 1354–1372.
- Scott, R. B., Stoodley, C. J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J. F., Sugden, E. M., & Mitchell, C. D. (2001). Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol*, 43(10), 685–691.
- Seifritz, E., Esposito, F., Neuhoff, J. G., Lüthi, A., Mustovic, H., Dammann, G., ... Di Salle, F. (2003). Differential sex-independent amygdala response to infant crying and laughing in parents versus nonparents. *Biol Psychiatry*, 54(12), 1367–1375.
- Shingo, T., Gregg, C., Enwere, E., Fujikawa, H., Hassam, R., Geary, C., ... Weiss, S. (2003). Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*, 299(5603), 117–120.
- Stack, E. C., Balakrishnan, R., Numan, M. J., & Numan, M. (2002). A functional neuroanatomical investigation of the role of the medial preoptic area in neural circuits regulating maternal behavior. *Behav Brain Res*, 131(1-2), 17–36.
- Stolzenberg, D. S. & Champagne, F. A. (2016). Hormonal and non-hormonal bases of maternal behavior: The role of experience and epigenetic mechanisms. *Horm Behav*, 77, 204–210.
- Stolzenberg, D. S., McKenna, J. B., Keough, S., Hancock, R., Numan, M. J., & Numan, M. (2007). Dopamine D1 receptor stimulation of the nucleus accumbens or the medial preoptic area promotes the onset of maternal behavior in pregnancy-terminated rats. *Behav Neurosci*, 121(5), 907–919.
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44(2), 489–501.

- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, 46(7), 831–844.
- Strathearn, L., Fonagy, P., Amico, J., & Montague, P. R. (2009). Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2655–2666.
- Strathearn, L., Li, J., Fonagy, P., & Montague, P. R. (2008). What's in a smile? Maternal brain responses to infant facial cues. *Pediatrics*, 122(1), 40–51.
- Streitbürger, D. P., Möller, H. E., Tittgemeyer, M., Hund-Georgiadis, M., Schroeter, M. L., & Mueller, K. (2012). Investigating structural brain changes of dehydration using voxel-based morphometry. *PLoS One*, 7(8), e44195.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci*, 32, 413–434.
- Sultan, F. (2002). Analysis of mammalian brain architecture. *Nature*, 415(6868), 133–134.
- Swain, J. E. (2011). The human parental brain: In vivo neuroimaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(5), 1242–1254.
- Swain, J. E., Lorberbaum, J. P., Kose, S., & Strathearn, L. (2007). Brain basis of early parent-infant interactions: Psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(3-4), 262–287.
- Tafazoli, S., O'Neill, J., Bejjani, A., Ly, R., Salamon, N., McCracken, J. T., ... Levitt, J. G. (2013). <sup>1</sup>H MRSI of middle frontal gyrus in pediatric ADHD. *J Psychiatr Res*, 47(4), 505–512.
- Teffer, K. & Semendeferi, K. (2012). Human prefrontal cortex: Evolution, development, and pathology. *Prog Brain Res*, 195, 191–218.
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T., Poutanen, V. P., Huttunen, M., ... Toga, A. W. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 4(12), 1253–1258.
- Turner, B. M., Paradiso, S., Marvel, C. L., Pierson, R., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. D., & Robinson, R. G. (2007). The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*, 45(6), 1331–1341.

- van Overwalle, F., Baetens, K., Mariën, P., & Vandekerckhove, M. (2014). Social cognition and the cerebellum: A meta-analysis of over 350 fMRI studies. *Neuroimage*, *86*, 554–572.
- Wan, M. W., Downey, D., Strachan, H., Elliott, R., Williams, S. R., & Abel, K. M. (2014). The neural basis of maternal bonding. *PLoS One*, *9*(3), e88436.
- Wartella, J., Amory, E., Lomas, L. M., Macbeth, A., McNamara I., Stevens, L., ... Kinsley C. H. (2003). Single or multiple reproductive experiences attenuate neurobehavioral stress and fear responses in the female rat. *Physiol Behav*, *79*(3), 373–381.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marinček, B. (2014). *Wie funktioniert MRI?* Berlin, Heidelberg: Springer.
- Woolley, C. S. & McEwen, B. S. (1992). Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci*, *12*(7), 2549–2554.
- Yankova, M., Hart, S. A., & Woolley, C. S. (2001). Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: A serial electron-microscopic study. *Proc Natl Acad Sci USA*, *98*(6), 3525–3530.
- Zilles, K. (1992). Neuronal plasticity as an adaptive property of the central nervous system. *Ann Anat*, *174*(5), 383–391.

## Danksagung

Mein Dank für die Zusammenarbeit im Rahmen der MOTHERBRAIN-Studie über all die Jahre von der Studienkonzipierung hinweg über die praktische Arbeit bis hin zur Erstellung meiner Dissertation gilt zum einen Prof. Dr. Jürgen Gallinat und zum anderen PD Dr. Simone Kühn für die Betreuung in formellen und inhaltlichen Angelegenheiten. Auch danke ich herzlich dem Team des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung sowie der gesamten Belegschaft des MRT-Labors – besonders Nina Lisofsky und Laura Trost, durch deren Kooperation die vorliegende Arbeit wesentliche Impulse erhielt.

Des Weiteren sei allen Frauen gedankt, die sich der MOTHERBRAIN-Studie als Probandinnen zur Verfügung stellten – allen voran den neugierigen und flexiblen Müttern mit ihren Babys, die oft lange Fahrtwege auf sich genommen haben, um die Institutsräume zu erreichen.

Danke an meine Eltern! Tiefe Verbundenheit spreche ich gegenüber Christoph aus, der mir vor allem mit Geduld zur Seite stand. Das Finale meiner Dissertation konnte ich dank der konstruktiven Denkanstöße und des Interesses von Thomas, Jens und Claus meistern – zumal mir Hannemarie und Viktor in den letzten Wochen mit zeitlicher Hingabe und zu Carlas Freude tatkräftig zur Seite standen. Nicht zuletzt geht großer Dank an Carolin für die unermüdliche Motivation und an Anna für die genüsslichen Stunden des Schreibprozesses.

## **Curriculum vitae**

*Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.*

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva Sedlin versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Postpartale Dynamik der grauen Substanz im mütterlichen Groß- und Kleinhirn bei Erstgebärenden“ selbstständig und nicht ohne 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.

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

Datum

Unterschrift