

Leichte fruehkindliche Hirnschädigung und das Kompensationsvermoegen des Nervensystems

Autor(en): **PrechtI, H.F.R.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **32 (1976)**

PDF erstellt am: **20.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308047>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Department of Developmental Neurology, University Hospital, Groningen / Netherlands

LEICHTE FRUEHKINDLICHE HIRNSCHAEDIGUNG UND DAS
KOMPENSATIONSVERMOEGEN DES NERVENSYSTEMS

H.F.R. PRECHTL

Zusammenfassung

Das Konzept der frühkindlichen Hirnschädigung mit späteren Verhaltens- und Lernstörungen ist trotz zahlreichen Publikationen noch stets unklar und umstritten.

Neuropathologische Daten fehlen und die neurologischen Befunde sind oft schwer zu interpretieren. Einen indirekten Zugang zu diesem Problem liefern Tierversuche, in denen die Folgen (neurologisch und im Verhalten) von frühen und späten zirkumskripten Hirnläsionen verglichen werden. Sie erbrachten den Beweis, dass frühe - meist neonatale - Läsionen in bestimmten Gebieten des Zentralnervensystems weitgehend kompensiert werden können. Dabei kann es zur Uebernahme der Funktion durch die nicht geschädigte, kontralaterale Seite kommen, oder eine Verzweigung (sprouting) intakter Axone reinnerviert denervierte Neurone. Falsche Verschaltungen sind dabei nicht ausgeschlossen. Auch können subkortikale Gebiete ihre Funktion beibehalten, wenn kortikale Areale, die normalerweise später deren Funktion übernehmen, geschädigt sind.

Nach früher Schädigung entstehen durch Kompensation oft intakte, aber biologisch verschiedene Nervensysteme. Das Verhalten, das sie produzieren, kann darum von der Norm abweichen. Häufig manifestieren sich diese Deviationen nur in ganz spezifischen Situationen, bleiben aber sonst latent.

Summary

The concept of infantile cerebral lesion with later behavioral and learning disorders remains unclear and controversial, despite the voluminous literature on the subject. Neuropathologic data are lacking and the neurologic findings are often hard to interpret. Indirect access to this problem is provided by animal experiments in which the sequelae (neuro-

logic and behavioral) of early and late, circumscribed cerebral lesions are compared. They have provided evidence that early - usually neonatal - lesions in particular areas of the central nervous system can be largely compensated. This may involve assumption of the function by the undamaged contralateral side, or sprouting of intact axons reinnervates denervated neurons. In this process, incorrect "switching" is not out of the question. Moreover, subcortical areas may retain their functions if cortical areas which normally take over their functions are damaged. Compensation following early lesions frequently produces intact, but biologically different, nervous systems. For this reason the behavior they generate may diverge from the norm. In many cases these deviations are apparent only in quite specific situations and otherwise remain latent.

Ohne Zweifel gehört das Thema des "Kindes mit leichter Hirnschädigung" heute immer noch zu den am meisten kontroversen Gebieten der Entwicklungsneurologie. Seit Jahren werden Befunde aufgehäuft, die in methodisch meist insuffizienten klinischen Untersuchungen Patienten unter diesem Etikett beschreiben. Dagegen hat sich nun eine kritische Literatur gestellt, die darin gipfelt, von "minimal cerebral dysfunction - maximal neurological confusion" zu sprechen, und zwar mit völligem Recht. Wären diese Patienten nicht wirklich ein häufiges klinisches Problem, könnte man getrost zur Tagesordnung übergehen, aber diese Kinder bestehen und ihre Probleme sind keineswegs leicht und schon gar nicht minimal. Die Literatur zu diesem Thema ist in den letzten Jahren rasch unübersehbar geworden, auch die Widersprüche nehmen zu und von einer wirklichen Klärung und von einem wirklichen Verständnis der Problematik, nämlich der gestörten neuralen Mechanismen als Grundlage der Genese von Verhaltensstörungen, entfernen wir uns immer mehr. Auch die vielen Symposien zu diesem Thema können nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Forschung sich in eine Sackgasse verrannt hat. Da wir aus Verhaltenscharakteristika und/oder subtilen neurologischen Zeichen auf eine frühkindliche Hirnschädigung schliessen müssen, für die in der Anamnese oft kaum Anhaltspunkte vorliegen und - was am wichtigsten ist - für die wir nicht über gehirnmorphologische Befunde bei diesen Patienten verfügen, drehen wir uns meist im Kreise der Zirkelschlüsse, wobei jeweils nach Wunsch das Gehirn für das Verhalten verantwortlich gemacht wird oder andererseits das Verhalten als Evidenz für den Zustand des Gehirns herhalten muss. Da uns aber anatomische Verifikationen der Hirnschädigungen aus naheliegenden Gründen fehlen, bleiben wir bei den klinischen Beobachtungen immer auf Spekulationen angewiesen, und Mythologien gedeihen auf diesem Gebiet auch reichlich. Hilfe kann nun von einer ganz anderen Seite kommen, die zumindest auf einige der vielen

ungeklärten Fragen und fragwürdigen Hypothesen Licht wirft. Das Konzept, dass zentralnervöse Schädigungen schicksalhaft sind, weil zerstörte Nervenzellen und durchtrennte Axone nicht regenerieren und darum deren Funktionen nicht kompensiert werden können, hat lange unser Denken dominiert. So ist auch die Hypothese des Kontinuums zerebraler Schädigungen zu verstehen, die vom schweren Defekt bis zu minimalen Läsionen reichen. Entsprechend dem quantitativen Ausmass der Schädigungen soll sich auch der funktionelle Ausfall in einer gleichen Gradation von Dysfunktionen widerspiegeln. Abgesehen davon, dass hier wohl implizite von einer Homogenität zerebraler Strukturen ausgegangen wird, dass also die qualitativen Unterschiede der Hirnstrukturen vernachlässigt werden – eine immer wiederkehrende Todsünde in der Hirnforschung –, wird übersehen, dass verschiedene Strukturen auch völlig verschiedene Kompensationsmöglichkeiten besitzen. Unser Problem spitzt sich also auf die Entwicklungsdynamik der Relationen von Struktur-Funktion-Verhalten zu.

Welche Möglichkeiten haben wir also, um Einsichten zu erhalten, wie frühkindliche Hirnschädigung später bei geringen oder fehlenden neurologischen Ausfällen zu Verhaltens- und Lernstörungen führen können? Einerseits können hier longitudinale Untersuchungen Antwort geben, aber nur als indirekte Hinweise, denn der hirnmorphologische Befund fehlt. Dieses zentrale Problem nötigt uns, eventuelle Erklärungsmöglichkeiten im experimentellen Tiermodell zu suchen. Wenn analoge Phänomene nach frühen experimentellen, vor allem zirkumskripten chirurgischen Hirnläsionen bei verschiedenen Tierarten ähnliche Resultate ergeben, können wir – mit aller gebotenen Vorsicht – auf ähnliche Prozesse beim Menschen schliessen. Zugespitzt heisst unsere Frage: Können Tierversuche, vor allem bei höheren Säugetieren und speziell Primaten, Phänomene simulieren, die wir aus der Klinik des Kindes mit "leichter Hirnschädigung" kennen? Konkret bedeutet das, ob Läsionen neurologisch kompensiert werden können, so dass sie zu keinem Handicap führen, sich jedoch in Änderungen komplexer Verhaltensfunktionen manifestieren. Wesentlich ist dabei, dass vergleichbare Läsionen bei erwachsenen Tieren mehr oder weniger schwere neurologische Ausfälle verursachen, vergleichbare Läsionen im frühen Lebensalter jedoch keine derartigen neurologischen Bilder ergeben. Der einzige Zugang zu dem Problem – frühe Hirnschädigung und späte Verhaltensstörung bei leichtem oder fehlendem neurologischen Defekt – scheint mir in den tierexperimentellen Untersuchungen zu liegen, die eines der faszinierendsten Gebiete moderner neurobiologischer Forschung sind, ein Weg, auf den schon früher hingewiesen wurde (PRECHTL 1973).

Obwohl die Forschung in vollem Gange ist, wurden schon wesentliche Resultate gefunden, die unsere klinische Problematik erhellen. Die wichtigste Einsicht dabei ist die Tatsache,

dass durch die Plastizität und das Kompensationsvermögen des kindlichen Nervensystems nach struktureller Schädigung des Gehirns ein Nervensystem entsteht, das biologisch von der Norm abweicht.

Darum ist es auch nicht verwunderlich, dass frühkindliche Hirnschädigungen nicht immer zu schweren neurologischen Defekten führen, sondern sich in subtilen Änderungen komplexer Hirnleistungen äussern, weil strukturell und funktionell ein biologisch neues und unübliches Nervensystem entstanden ist.

Die Folgen perinataler Hirnschäden im Tierversuch

Eine Reihe von Arbeiten beschäftigt sich mit der Frage, ob Funktionen, die bei erwachsenen Tieren bei Zerstörung sensorischer Rindengebiete ausfallen, dann erhalten bleiben, wenn das entsprechende Kortexareal schon in den ersten Lebenstagen operativ zerstört wird.

Das Erlernen auditorischer Diskrimination ist bei Katzen an die Hörrinde gebunden. Nach beidseitiger Zerstörung können nicht mehr zwei verschiedene Tonmuster oder Töne von verschiedener Dauer unterschieden werden. Werden die Läsionen schon zwischen dem 7. - 10. Lebenstag gesetzt, so ergeben sich keine Defizite, wenn die Tiere im Alter von sechs Monaten trainiert werden (SCHARLOCK, TUCKER und STROMINGER, 1963). Ähnlich führt auch eine Läsion des somatosensorischen Kortex zu einem Ausfall der Fähigkeit, Unterschiede in der Oberflächenstruktur (Rauigkeit) der Unterlage zu unterscheiden. Erwachsene Katzen können nach Ausschaltung keine Diskrimination erlernen. Neonatal operierte Katzen, wenn sie mit sechs Monaten dressiert werden, sind jedoch in der Lage, die Unterschiede zwischen Glaspapier und einem Karton zu erlernen (BENJAMIN und THOMSON, 1959).

Vergleichbare Befunde hat man auch für den visuellen Kortex erhoben. Bei Läsion bei der erwachsenen Katze fällt die optische Stehbereitschaft (placing response) und die optische Mustererkennung aus. Werden die Ablationen aber perinatal ausgeführt, so sind die operierten Tiere nach einigen Monaten in der Testsituation nicht von den unoperierten Kontrolltieren zu unterscheiden (WENZEL, THOMPSON, HOREL und MEYER, 1965).

Auch die konditionierte Ausweich-(avoidance)Reaktion auf bestimmte Frequenzen von Flackerlicht und auf Stufen von Helligkeit bleibt im Gegensatz zu erwachsenen Tieren erhalten, wenn bei Katzen in den ersten Lebenstagen der striäre Kortex zerstört wird (TUCKER, KLING und SCHARLOCK, 1968). Ähnliches wird auch für den Goldhamster (SCHNEIDER, 1970) berichtet. Interessant ist ferner, dass dann die transneuronale Degeneration der Neurone des corpus geniculatum laterale unterbleibt, weil seine Zellen von anderen Thalamuskernen innerviert werden.

Defekte im kortikalen motorischen System können bis auf geringe Zeichen ohne Folgen

bleiben, wenn die Läsion früh erfolgt. Hemispherektomierte neugeborene Ratten laufen auch später völlig gleich wie die Kontrolltiere, während erwachsene Tiere nach dieser Operation stark behindert bleiben. Bei den früh operierten Tieren bildet sich aber ein ipsilateraler kortikospinaler Tractus aus, der für die Kompensation verantwortlich sein könnte (HICKS und D'AMATO, 1970). Dieser Befund wurde neuerdings bestätigt und histologisch nachgewiesen (CASTRO, 1975). Auch beim Menschen ist nach früher Schädigung einer Hemisphäre eine Hypertrophie der ungekreuzten Pyramidenbahnfasern gefunden worden (SCALES und COLLINS, 1972).

Wie gross die Kompensation im motorischen Bereich auch bei Primaten ist, geht schon aus den klassisch gewordenen Arbeiten von MARGARET KENNARD (1936, 1938, 1940, 1942, 1944) hervor. Sie fand bei Rhesusaffen keinerlei Störungen der Motorik, wenn einseitige Zerstörungen des motorischen und prämotorischen Kortex in den ersten Lebensstagen erfolgten. Bilaterale Ablation konnte allerdings auch bei jungen Tieren nicht mehr kompensiert werden. Interessant ist die gänzliche Unauffälligkeit der jung einseitig operierten Tiere. Schon nach 24 Stunden sind sie nicht mehr von unoperierten Tieren gleichen Alters zu unterscheiden. Auch der Hand-Greifreflex verschwindet an der kontralateralen Hand gleichzeitig mit dem an der ipsilateralen Seite.

Für die feinen isolierten Fingerbewegungen, die z.B. nötig sind, um eine Nuss aus einer kleinen Grube zu holen, sind intakte Pyramidenbahnfasern notwendig. Nach Durchtrennung bei erwachsenen Affen sind nur noch gemeinsame Flexion und Extension aller Finger der Hand möglich. Auch in der Entwicklung beginnen die isolierten Fingerbewegungen erst etwa mit acht Monaten und zu dieser Zeit ist das kortiko-motoneuronale System ausgebildet. Werden nun die Pyramidenbahnen in den ersten 4 Lebenswochen durchtrennt, so erwerben die Affen auch noch nach zwei Jahren nicht die Feinmotorik der Finger (LAWRENCE und HOPKINS, 1972). Eine Kompensation ist offensichtlich nicht möglich, aber hier hat erst eine sehr genaue Analyse des Verhaltens in ganz bestimmten Situationen den Defekt ans Tageslicht gebracht. Klinisch sind die Tiere völlig unauffällig. Die gefundene grosse Fähigkeit zur funktionellen Kompensation der bisher genannten kortikalen Defekte liess die Frage entstehen, ob ähnliches auch für subkortikale Gebiete gilt, oder ob hier andere Gesetzmässigkeiten gelten.

Bilaterale Ausschaltungen der Amygdalae und des pyriformen Kortex führen bei erwachsenen Katzen und Affen zu einer Reihe dramatischer Effekte, die unter dem Namen "Klüver-Bucy-Syndrom" bekannt sind. Dazu gehören sowohl Veränderungen in der Emotionalität, wie der Nahrungsaufnahme und im sexuellen Verhalten (KLUEVER-BUCY, 1939; KLING, 1966).

Werden nun die Mandelkerne bei Katzen in den ersten Lebenswochen ausgeschaltet, so bleiben manche Effekte aus, andere kommen erst nach Monaten zum Vorschein und in nur leichter Form. Von KLING und GREEN (1967) wurden gleiche Versuche auch bei Rhesusaffen ausgeführt. Bei den neonatal operierten Affen fehlt ebenfalls die Reduktion der Angst und des Fluchtverhaltens, die für Tiere typisch ist, die erwachsen operiert werden. Neonatal operierte Tiere verhalten sich schon 6 - 12 Stunden nach der Läsion, wenn sie der Mutter zurückgegeben werden, normal und klammern und trinken bei der Mutter. Auch die weitere Entwicklung des Verhaltens verläuft ungestört, und weder Lethargie noch Hyperkinesie wurden beobachtet.

Im Gegensatz zu den schweren Änderungen des Verhaltens bei Amygdalektomie von erwachsenen Tieren bleiben auch hier die Folgen relativ minimal, wenn die Affen jung operiert werden. Spätere Untersuchungen (THOMPSON, SCHWARTZBAUM und HARLOW, 1969) haben aber gezeigt, dass dies mit Einschränkungen gilt, wenn die Tiere in verschiedenen Situationen untersucht werden. So sind auch jung amygdalektomierte Affen später nonchalanter gegenüber neuen Reizen, solange sie in ihrem gewohnten Käfig untersucht werden.

Gegenüber unoperierten Artgenossen in der Gruppe sind sie jedoch ängstlicher als normale Tiere. Das soziale Fluchtverhalten bleibt nicht nur erhalten, sondern ist eher verstärkt, vielleicht durch Verminderung der Aggression, was zu einer niedrigen Einstufung in der sozialen Rangordnung führt. Ein interessanter Gruppenunterschied zwischen den normalen und den in den ersten zweieinhalb Lebensmonaten operierten Affen zeigt sich, wenn sie als Dreijährige verschieden lang im Testkäfig verweilen (THOMPSON, 1969).

Die amygdalektomierten Tiere sind signifikant hyperaktiver und kauern mehr in den Ecken. Sie wechseln sehr häufig zwischen diesen Verhaltensweisen, wenn sie in den Testkäfig gebracht werden. Bleiben beide Gruppen für 24 Stunden im Testkäfig, so verschwinden diese Unterschiede. Nach 24 Stunden erscheint jedoch ein neuer Unterschied: die operierten Tiere explorieren durch Manipulation und Kauen der Gegenstände im Käfig signifikant mehr als Kontrolltiere. Dieser Unterschied wäre nie in kurzdauernden Experimenten gefunden worden.

ISAACSON, NONNEMAN und SCHMALZ (1968) zerstörten beidseitig den Hippocampus bei neugeborenen, sechs Wochen alten und erwachsenen Katzen und beobachteten die Folgen in einer Reihe von Testsituationen. Der wichtigste Befund besteht darin, dass manche Funktionen erhalten bleiben, wenn die Tiere jung operiert werden, andere hingegen permanent geschädigt sind. Leider wird dabei nichts über das allgemeine Verhalten dieser Tiere

erwähnt, sondern ihre Leistungen in bestimmten Tests beschrieben. Die neonatal operierten Tiere zeigen nach Futterdeprivation kaum Ausfälle bei operantem Lernen, wobei der Bekräftiger (Futter) erst 10 oder 20 Sekunden nach dem Pressen des Hebels gegeben wird. Sie reagieren aber anders als normale Tiere oder solche, die erst mit 6 Wochen oder älter die Läsion erhielten. In einem Diskriminations- oder Umkehrerntest verhalten sich die neonatal operierten Tiere normal, alle später operierten Tiere machen bei dieser Aufgabe viele Fehler. Andererseits führen Hippocampusläsionen in jeder Altersgruppe zu schwerer Beeinträchtigung einer passiven Ausweich-Aufgabe. Die mit 6 Wochen operierten Tiere zeigen zum Teil Effekte, die von den neonatal operierten Katzen bekannt sind, aber auch bei erwachsen operierten auftreten.

Ein anderes subkortikales Hirnareal, das in Hinsicht auf die Differenzen in den Folgen zwischen juveniler und adulter Läsion untersucht wurde, ist das Septum. JOHNSON (1972) hat das Septum bei 7 Tage alten Ratten koaguliert und ihre Verhaltensentwicklung im Vergleich zu den unoperierten Nestgeschwistern untersucht. So ist die "Emotionalität" der operierten Tiere erhöht, bleibt aber in den ersten 90 Tagen konstant, während sie bei den Kontrolltieren mit dem Aelterwerden zunimmt. Die Fläche, die von den operierten Tieren im "Open-field-Test" exploriert wird, ist ebenfalls grösser als bei den unoperierten. In den ersten 63 Tagen besteht eine Hyperaktivität, die danach in eine Hypoaktivität umschlägt, wie sie auch von erwachsenen Tieren mit Septumläsion bekannt ist. Nach dem 100. Tag wurden diese Versuchstiere mit erwachsen operierten Ratten verglichen. Die Hyperemotionalität, die bei den neonatal operierten Tieren zunächst beobachtet wird, zeigt sich nach 111 Tagen nicht mehr. Besonders interessante Ergebnisse erbrachten Lernversuche in einer Ausweich-Aufgabe (avoidance task) mit einer Zwei-Weg-Schüttelbox. Alle Tiere mit Septumläsionen, unabhängig vom Alter, in dem das Septum zerstört wurde, lernen die Aufgabe viel schneller und effizienter. Sie haben im offenen Feld auch mehr sozialen Kontakt als die Kontrolltiere. Septumläsionen, auch wenn sie in den ersten Lebenstagen gesetzt werden, können in ihren Folgen nicht kompensiert werden. Es gibt aber Effekte (Hyperemotionalität), die nur in der ersten Zeit (wahrscheinlich vor der Geschlechtsreife) zu beobachten sind. Ausserdem können konditionierte Leistungen nach Septumausschaltung verbessert ausgeführt werden. Hirnschädigungen brauchen daher nicht immer zu einer Verschlechterung im Verhalten zu führen. Auch noch kaudaler gelegene Strukturen des Nervensystems wurden im Zusammenhang mit der Fähigkeit zur Kompensation juveniler Läsionen untersucht. Bei Ausschaltung des colliculus superior fällt die visuelle Orientierung aus, die Unterscheidung von Mustern bleibt aber erhalten. Bei neonataler Zerstörung des Tectum beim Goldhamster bleibt die visuelle

Orientierung, das Zudrehen des Kopfes auf einen seitlich vorgehaltenen Sonnenblumenkern, erhalten (SCHNEIDER, 1970, 1973). Diese funktionelle Kompensation geht jedoch mit anatomischen Anomalien in den retino-tectalen Verbindungen einher. Entweder entstehen sonst nicht vorkommende Verbindungen mit erhaltengebliebenen Tectum-Arealen - sie kreuzen z.B. abnormal zur anderen Seite - oder es kommt zu neuen Verbindungen mit dem posterolateralen Thalamuskern und dem ventralen Nucleus des corpus geniculare laterale. Hier entsteht eine abnormale Synaptierung und dadurch eine abnorme Konnektivität.

Das Hirnareal, das jedoch bisher am häufigsten immer wieder das Interesse der Experimentatoren auf diesem Gebiet auf sich zog, war der präfrontale Kortex bei Rhesusaffen. Das mag wohl an dem klinischen Problem der frontalen Leukotomien gelegen haben, das in den fünfziger Jahren sehr aktuell war.

Die Reihe von Untersuchungen wurde durch die Arbeit von AKERT u.a. (1960) eröffnet. Bilaterale präfrontale Lobektomie bei Rhesusaffen am 5. Lebenstag beeinträchtigt nach 3 - 4 Monaten die 0 - 40 Sekunden delayed response nicht; wenn jedoch Affen mit 24 Monaten lobektomiert werden, ist dieses Verhalten danach schwer beeinträchtigt. Es war schon von operierten erwachsenen Affen bekannt, dass der frontale Kortex für kognitive und Gedächtnisleistungen wichtig ist. Werden diese Kortexgebiete sehr früh geschädigt, so entsteht kein Ausfall. Die gleiche Operation bei 150 Tage alten Tieren ergab gleiche Resultate wie bei den neonatal operierten (HARLOW u.a. 1964). TUCKER und KLING (1967) haben den frontalen granulären Kortex im ersten Lebensmonat ausgeschaltet. Schon wenige Stunden nach der Operation ist das Verhalten der Jungen normal, und sie werden von ihren Müttern aufgezogen. Auch im ersten Lebensjahr kommt es nicht zu Verhaltensstörungen, wie dem "Sich-im-Kreise-drehen" (circling), der Hyperaktivität und den Aufmerksamkeitsdefekten, wie dies von erwachsenen Tieren bekannt ist. Die Tests im ersten Lebensjahr (5 - 10 Monate) ergeben keine Störung in der delayed response, wohl aber bei den erwachsen (dreijährig) operierten Tieren. Die delayed alternierende Reaktion ist bei den Frühoperierten gestört, wie dies auch bei den Tieren der Fall ist, die erst mit 3 Jahren operiert werden. Grün-Rot-Farbunterscheidungslernen ist in beiden Gruppen normal erhalten.

Es entstand daher die Frage, was für die Kompensation bei den jung operierten Tieren verantwortlich sein könnte. Als eine Möglichkeit dachte man an den Nucleus caudatus und den posterioren Assoziationskortex. Sobald der Caudatus zusätzlich zum granulären Kortex in den ersten Lebenstagen lädiert wird, fehlt bei 7 - 14-monatigen Tieren jede delayed response (KLING und TUCKER, 1967). Ausserdem ist das postoperative Verhalten dieser Tiere schwer gestört. Apathie, schlechtes Trinken, mangelhaftes Greifen und Temperaturregulation,

zusammen mit Hypokinesie und epileptischen Anfällen führen dazu, dass die Mütter die Jungen nicht aufziehen. Später entwickeln sich neben dem von Harlow beschriebenen Verhaltensbild von isoliert aufgezogenen Affenjungen noch Hyperkinesie und Aufmerksamkeits- und kognitive Defekte. Läsionen des hinteren Assoziationskortex zusätzlich zu den frontalen Läsionen vor dem 18. Tag ergeben keine Änderung der normalen delayed responses im Alter von 8 - 10 Monaten. Für einige Wochen nach dem Eingriff bleiben die Tiere aber zunächst hypokinetisch und schlaff (TUCKER und KLING, 1969). Wird der hintere Assoziationskortex allein ausgeschaltet (RAISLER und HARLOW, 1965), so bleibt dies bei jungoperierten Tieren (130. - 370. Tag) ohne Folgen für die delayed response und das qualitative Objektunterscheidungslernen mit Farbe und Form. Die am 900. Tag operierten Tiere sind dagegen deutlich gestört. Die mit 18 Monaten operierten Tiere lernen zwar die delayed response, aber langsamer als die Kontrolltiere und die jünger geschädigten Tiere, wenn der granuläre frontale Kortex allein ausgeschaltet wird (HARLOW u.a., 1968).

Dieses Thema der Verhaltensänderungen nach Schädigung des orbitalen bzw. dorso-lateralen Frontalkortex in Abhängigkeit vom Alter, in dem die Tiere operiert und in dem sie getestet wurden, hat GOLDMAN u.a. (1970, 1971, 1973, 1974) in einer Reihe von Arbeiten ausführlich behandelt. Besonders sei aber auf die Resultate verwiesen, die Geschlechtsunterschiede in den Folgen der Läsionen des orbitalen präfrontalen Kortex aufzeigen. Männliche Rhesusaffen, die im Alter von 1 - 8 Wochen bilateral operiert wurden, zeigten mit zweieinhalb Monaten Ausfälle im "Object-reversal"-Test, nicht dagegen die weiblichen Tiere. Gleiches wurde gefunden in einer neuen Gruppe von Tieren, die im Alter von 12 Monaten auf delayed response getestet wurden. Auch hier waren die früh operierten Weibchen nicht schlechter als die Kontrolltiere. Mit 18 Monaten jedoch zeigten nun auch die weiblichen Tiere die gleichen Störungen im Lernverhalten wie die operierten Männchen. Es liegt demnach ein geschlechtsgebundener enormer Zeitunterschied zwischen dem Auftreten von Spätfolgen frühkindlicher experimenteller Hirnschädigung vor. Den laufenden Versuchen, die eine Erklärung dieses Phänomens erstreben, kommt sehr grosse Bedeutung zu.

Alle diese Versuche haben sich auf das Lernverhalten beschränkt, wobei der Wisconsin General Test Apparat eine grosse Rolle spielte. Ueber das allgemeine Verhalten der Tiere wird kaum oder nichts berichtet. Diese Lücke wurde nun durch die Arbeit von BOWDEN u.a. (1971) geschlossen. Die am 47. - 52. Tag operierten Affen erhielten einerseits orbitale, andererseits dorso-laterale Läsionen. Mit 10 Monaten wurde ihr Verhalten untereinander und mit dem von nichtoperierten Tieren verglichen. Das freie Verhalten der Tiere wurde in der sozialen Situation und in einem Isolierkäfig auf Videoband festgehalten und quantitativ

analysiert, wobei 40 Verhaltenskategorien unterschieden wurden. Die orbitalen Tiere zeigen mehr Unterschiede zu den Normalen als die Tiere mit dorso-lateralen Läsionen. Erstere sind in der sozialen Situation hypokinetisch (halb soviel Aktivität als Normale), im Einzelkäfig dagegen sind sie hyperkinetisch und verbringen 72 % der Zeit mit Lokomotion (39 % die Normalen). Umweltgerichtetes Verhalten, wie "Nach-dem-Futternapf-schauen" oder "An-das-Gitter-greifen" ist bei beiden Gruppen operierter Tiere vermindert. Da alle diese Unterschiede bei den orbitalen Tieren stärker sind, könnten diese allgemeinen Verhaltensänderungen die Basis für die Störungen im Testverhalten liefern, die ja bei den dorso-lateralen Tieren in viel geringerem Masse auftreten.

Die Rolle, die der Nucleus caudatus für die delayed response und andere Lernprozesse spielt, wurde von GOLDMAN (1972) untersucht. Läsionen des Kopfes dieses Kernes bei 2 Monate alten und bei 18 Monate alten Tieren führten in beiden Gruppen zu schweren Störungen in allen Leistungen mit räumlichen Aufgaben (spacial delayed response, spacial delayed alternation und räumliche Tondifferenzierung). Eine Kompensation tritt nicht auf. Auf visuelle Diskriminationstests haben die Läsionen keinen Effekt. Hier scheint die Lösung für die Kompensation des Ausfalls des dorso-lateralen Kortex zu liegen. Der Caudatus behält die memo-tische Funktion zunächst länger bei, die später normalerweise vom Kortex übernommen wird. Fällt dieses Kortexgebiet früh aus, so wird die Leistung vom Caudatus verrichtet. Erst im Alter von zwei Jahren, wenn normalerweise die Entwicklung der Leistungen in der delayed response-Aufgabe abgeschlossen ist, wird der Kortex wichtig und kann dann bei späteren Läsionen nicht mehr kompensiert werden.

Schliesslich sei noch auf einen wichtigen Faktor hingewiesen, der allerdings schon mehrmals erwähnt wurde. Die Umwelt- und Aufzuchtbedingungen der jung operierten Tiere üben sicher einen wesentlichen Einfluss auf das spätere Verhalten aus. Auf die dramatischen Verhaltensstörungen bei ihren mutterlos aufgewachsenen Affen haben Kling und Tucker mehrfach hingewiesen.

Auch an den Effekt der Dauer des Aufenthaltes im Testkäfig (THOMPSON, 1969) sei erinnert, sowie an die Unterschiede in der sozialen Situation und im Einzelkäfig. Es gibt also eine Vielzahl von Variablen, die das postoperative Verhalten mitbeeinflussen und leicht zu falschen Schlüssen über die Folgen der experimentellen Hirnläsionen führen können. Darüber gibt es noch viel zu wenig systematische Untersuchungen. Nur SCHWARTZ (1964) berichtet über den Effekt von Umweltfaktoren während der Aufzucht von Ratten mit und ohne Kortexläsionen. So potenziert eine reizarme Umwelt die Folgen der Kortexläsionen (am ersten Lebenstag operiert), die hohe Fehlerfrequenz in einem Hebb-Williams Labyrinth, während die

operierten Tiere, die in einer reichen und differenzierten Umgebung aufwachsen, bessere Leistungen vollbringen, als die nichtlädierten Kontrolltiere, die in der armen Umgebung aufwachsen.

Diese bei weitem unvollständige Besprechung der bisherigen Arbeiten wird ergänzt durch die Publikationen von vier Symposien zu diesem Thema aus den letzten Jahren.

(STEIN, ROSEN und BUTTERS, 1974; EDELBERG und STEIN, 1974 ; Experimental Neurology 48, 1975, VITAL-DURAND und JEANNEROD, 1975)

Mechanismen der Kompensation während der Entwicklung

Die grossen Unterschiede der Symptome als Folge distinkter Hirnläsionen beim jungen Organismus, im Gegensatz zu vergleichbaren Schädigungen beim Erwachsenen, beweisen schon genügend die qualitativen Differenzen des Nervensystems in den verschiedenen Entwicklungsstadien. Dazu kommt aber zusätzlich die Eigenschaft der Kompensationsfähigkeit des sich entwickelnden Nervensystems, die in diesem Ausmass und Qualität beim erwachsenen Organismus unbekannt ist. Abhängig vom Hirnareal konnten aber ganz verschiedene Mechanismen nachgewiesen werden, wenn auch noch vieles ungeklärt ist und daher hypothetisch bleibt.

Zunächst besteht offensichtlich ein deutlicher Unterschied zwischen kortikalen und subkortikalen Gebieten. Areale, die im Augenblick der Schädigung noch nicht Funktionsreife erlangt haben, können offensichtlich in ihrer Funktion eher ersetzt werden. Dabei kommt es aber nicht zu einer Uebernahme von Funktionen durch Gebiete, die diese Funktionen sonst nie verrichtet hätten. Zumindest besteht dafür noch keinerlei Evidenz. Eher verrichten subkortikale Strukturen weiterhin diese Leistungen. Es kann jedoch durch "sprouting" von Kollateralen der intakten Axone zu neuen Verbindungen mit Nachbargebieten kommen, die diese Konnektionen sonst nicht erhalten, wie eine wachsende Zahl von Beispielen beweist (STEIN u.a., 1974; VITAL-DURAND und JEANNEROD 1975). Auch können Bahnen, die zwar normalerweise vorhanden sind, nach Läsionen eine grössere Bedeutung erhalten, als ihnen sonst zukommt. Der ipsilaterale kortiko-spinale Strang nach Hemisphärektomie und Verbindungen im visuellen System nach Area 17-Läsionen sind Beispiele dafür (SCHNEIDER, 1969). Aenderungen in den Synaptierungen nach Traktomien sind übrigens auch bei erwachsenen Ratten im Septumkern nachgewiesen (RAISMAN, 1969). Sie können möglicherweise eine sehr grosse Rolle während der Entwicklung nach Hirnschäden spielen. Sicher ist dann aber, dass die Konnektivität solcher Gehirne qualitativ verschieden ist und damit, als Konsequenz, Aenderungen in den Leistungen vorkommen. Inwieweit solche "falsch verdrahtete" Gehirne anders funktionieren, ist noch nicht genügend bekannt.

Ein weiterer und wichtiger Aspekt ist, dass manche Hirnareale erst später in der Entwicklung ihre Funktion übernehmen und dass sich sekundäre Degenerationen im Gehirn oft relativ spät ausbreiten können. Damit kann die sehr häufige Latenzzeit bestimmter Dysfunktionen erklärt werden. In manchen der Tierversuche wurden offenbar Funktionen in der Latenzperiode untersucht (siehe GOLDMAN, 1971) und nur eine scheinbare Kompensation vorgetäuscht, weil die Spätschäden sich noch nicht entwickelt hatten.

Eine andere Fehlerquelle kann darin liegen, dass Tiere mit frühkindlich erhaltenen Hirnläsionen zwar später bestimmte Leistungen verrichten können, bei genauer Analyse sich aber dann herausstellt, dass sie im Vergleich zu den Normalen zur Kompensation andersartige Lösungsstrategien verwenden. Der eigentliche neurale Mechanismus ist dabei defekt. Die Effekte der Aufzuchtbedingungen sowie die grosse Abhängigkeit von den Umständen in der Testsituation machen die Interpretation und die Möglichkeiten des Nachweises von Störungen noch erheblich komplexer und undurchsichtiger. Schliesslich mögen auch die spezifischen Artunterschiede in den Kompensationsmechanismen, die bisher gefunden wurden, nicht unerwähnt bleiben. Zweifellos sind aber die Versuche bei infrahumanen Primaten das beste experimentelle Modell, das wir besitzen. Entwicklungsneurologisch sind diese Experimente von grösstem Interesse. Ihre Wichtigkeit für das klinische Problem des leichten kindlichen Hirnschadens ist bisher noch nicht ausführlich erörtert worden.

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich aus den Tierversuchen?

Merkwürdigerweise hat kaum einer der Autoren von Arbeiten über die operativen Läsionen im Jugendalter auch nur entfernt auf das klinisch-kinderneurologische Problem der frühen Hirnschädigung verwiesen. Eine Ausnahme ist nur Margaret Kennard, die sich in ihren Versuchen für motorische Störungen und Spastizität interessierte. Dabei sind solche Versuche fast die einzige Evidenz, die wir darüber besitzen, welche Verlaufsformen die Folgen distinkter Hirnläsionen zeigen können und welche Aenderungen im morphologischen Substrat ihnen zugrunde liegen. Es lassen sich heute schon eine Reihe Schlussfolgerungen ziehen, obwohl noch längst nicht alle Hirnareale in dieser Hinsicht exploriert wurden und so manche Faktoren nur ungenügend kontrolliert sind.

Zunächst ist es sicher, dass manche Hirnläsionen bei neugeborenen Affen die aus der menschlichen Neonatologie bekannten Symptome wie Apathie, schlechtes Saugen und Greifen, Konvulsionen, Hypotonie und Hypokinesie simulieren können. Andererseits können sehr substantielle Hirnläsionen kurze Zeit nach der Läsion praktisch ohne Folgen für das klinische Verhalten bleiben und erst sehr viel später zu abnormen Symptomen führen. Sind neonatal neurologische Symptome vorhanden, so können sie bald verschwinden und bleiben dann

anamnestisch die einzige Evidenz für das Vorliegen einer Hirnschädigung. Beide Fälle sind aus der Klinik bekannt.

Das Nervensystem des jungen Organismus besitzt eine breite Skala verschiedenartiger Kompensationsmechanismen. So können anfangs sehr schwere Dysfunktionen später in leichte und leichteste Störungen übergehen, die überhaupt nur unter bestimmten Untersuchungsbedingungen feststellbar sind. Wie erwähnt, wurde auch im Tierversuch das Phänomen der symptomlosen Latenzzeit und der neurologischen Spätschäden gefunden. Der Grad der Dysfunktion und das Ausmass der strukturellen Schädigung stehen dabei in einer völlig anderen Relation als es vom erwachsenen Nervensystem bekannt ist. Leichte neurologische Abweichungen von der Norm können einziges Zeichen einer schweren frühen Hirnschädigung sein, und es besteht aller Grund anzunehmen, dass dies auch bei Kindern der Fall sein kann.

Neben den Leistungen, die neurologisch erfassbar sind, führen frühe Hirnläsionen zu bestimmten Verhaltensdefekten. Im Tierversuch sind bisher kognitive, räumliche, emotionelle, Aufmerksamkeits-, Motivations- und Gedächtnis-Störungen als Folge früher Hirnschädigung nachgewiesen. Hypo- und Hyperkinesien sind als Spätfolgen bekannt. Auch kann eine Retardation in der Funktionsentwicklung einzige Folge einer Hirnschädigung sein.

Defekte Lernleistungen, die sich dann auch nur in bestimmten Situationen manifestieren, können die einzigen Konsequenzen einer Läsion sein, und das bei klinisch sonst unauffälligen Tieren. Werden bestimmte Leistungen besonders gut ausgeführt, so kann paradoxerweise auch das eine Folge von Hirnschädigung sein, wie manche Versuche ergeben haben.

Im Gegensatz zu diesen frappanten Ähnlichkeiten in den Resultaten der Tierversuche und dem klinischen Bild mancher Kinder mit vermutetem frühkindlichen Hirnschaden wissen wir nur sehr wenig über Umweltbedingungen, die derartige Verhaltenssymptome bei intaktem Nervensystem verursachen können. Wenn die Möglichkeit dazu keineswegs ausgeschlossen werden kann, fehlen uns doch bisher konkrete Befunde, die der erbrachten Evidenz der experimentellen Arbeiten auf dem Gebiet der neuralen Schädigung annähernd vergleichbar wären. Man wird darum mit umso grösserem Interesse die weiteren Forschungen auf dem Gebiete der experimentellen Gehirnläsionen und der Umwelteinflüsse verfolgen müssen, da sie uns wichtige Wege und Daten zum Verständnis klinischer Probleme eröffnen, die uns die Klinik selbst aus auf der Hand liegenden Gründen nicht liefern kann.

1. Akert, K., Orth, O.S., Harlow, H.F., Schiltz, K.A.: Learned behavior of rhesus monkeys following neonatal bilateral prefrontal lobotomy. *Science*, 132, 1960, 1944-1945.
2. Benjamin, R.M., Thompson, R.F.: Differential effects of cortical lesions in infant and adult cats on roughness discrimination. *Expl. Neurol.*, 1, 1959, 305-321.

3. Bowden, D.M., Goldman, P.S., Rosvold, H.E., Greenstreet, R.L.: Free behavior of rhesus monkeys following lesions of the dorso-lateral and orbital prefrontal cortex in infancy. *Exp.Brain Res.*, 12, 1971, 265-274.
4. Castro, A.J.: Ipsilateral Corticospinal Projections after Large Lesions of the Cerebral Hemisphere in Neonatal Rats. *Exp.Neurol.*, 46, 1975, 1-8.
5. Goldman, P.S.: Functional development of the prefrontal cortex in early life and the problem of neuronal plasticity. *Exp.Neurol.*, 32, 1971, 366-387.
6. Goldman, P.S., Rosvold, H.E.: The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile rhesus monkeys. *Brain Res.*, 43, 1972, 53-66.
7. Goldman, P.S., Rosvold, H.E., Mishkin, M.: Evidence for behavioral impairment following prefrontal lobectomy in the infant monkey. *J.Comp.Physiol.Psychol.*, 70, 1970, a, 454-463.
8. Goldman, P.S., Rosvold, H.E., Mishkin, M.: Selective sparing of function following prefrontal lobectomy in infant monkeys. *Exp.Neurol.*, 29, 1970, b, 221-226.
9. Goldman, P.S., Crawford, H.T., Stokes, L.P., Galkin, T.W., Rosvold, H.E.: Sex-dependent behavioral effects of cerebral cortical lesions in the developing rhesus monkey. *Science*, 186, 1974, 540-542.
10. Harlow, H.F., Akert, K., Schiltz, K.A.: The effects of bilateral prefrontal lesions on learned behavior of neonatal infant, and preadolescent monkeys. In: Warren, J.M., Akert, K. (Eds.). "The frontal granular cortex and behavior". N.Y. McGraw-Hill, 1964, 126-128.
11. Harlow, H.F., Blomquist, A.J., Thompson, C.I., Schiltz, K.A., Harlow, M.K.: Effects of induction age and size of frontal lobe lesions on learning in rhesus monkeys. In: *Neuropsychology of development*. Isaacson, R. (Ed.), 1968, 79-120.
12. Hicks, S.P., D'Amato, C.J.: Motor-sensory and visual behavior after hemispherectomy in newborn and mature rats. *Exp.Neurol.*, 29, 1970, 416-438.
13. Isaacson, R.L., Nonneman, A.J., Schmaltz, L.W.: Behavioral and anatomical sequelae of damage to the infant limbic system. In: *Neuropsychology of development*. Isaacson, R. (Ed.), 1968, 41-78.
14. Johnson, D.A.: Developmental aspects of recovery of function following septal lesions in the infant rat. *J.Comp.Physiol.Psychol.*, 78, 1972, 331-348.
15. Kennard, M.A.: Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *Am.J.Physiol.*, 115, 1936, 136-146.
16. Kennard, M.A.: Reorganization of motor function in the cerebral cortex of monkeys deprived of motor and premotor areas in infancy. *J.Neurophysiol.*, 1, 1938, 477-496.
17. Kennard, M.A.: Relation of age to motor impairment in man and in subhuman primates. *Arch.Neurol.Psychiat.*, 44, 1940, 377-393.
18. Kennard, M.A.: Cortical reorganization of motor function: studies on series of monkeys of various ages from infancy to maturity. *Arch.Neurol.Psychiat.*, 48, 1942, 227-240.
19. Kennard, M.A.: Reactions of monkeys of various ages to partial and complete decortication. *J.Neuropath.Exp.Neurol.*, 3, 1944, 289-310.
20. Kling, A.: Ontogenetic and phylogenetic studies on the amygdaloid nuclei. *Psychosom. Med.*, 28, 1966, 155-161.
21. Kling, A., Green, P.C.: Effects of neonatal amygdectomy in the maternally reared and maternally deprived macaque. *Nature*, Feb.18, 1967, 742-743.
22. Kling, A., Tucker, T.J.: Effects of combined lesions of frontal granular cortex and caudate nucleus in the neonatal monkey. *Brain Res.*, 6, 1967, 428-439.
23. Klüver, H., Bucy, P.C.: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archs.Neurol.Psychiat.*, 42, 1939, 979.
24. Lawrence, D.G., Hopkins, D.A.: Developmental aspects of pyramidal motor control in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 40, 1972, 117-118.

25. PrechtI, H.F.R.: Das leicht hirngeschädigte Kind. Theoretische Ueberlegungen zu einem praktischen Problem. In: Van Kinderanalyse tot Y-Chromosoom. Eds.: Rümke, C., Boeke, P.E., van Dijk, W.K., Van Loghum Slaterus, Deventer, 1973, 282-305.
26. Raisler, R.L., Harlow, H.F.: Learned behavior following lesions of posterior association cortex in infant, immature and preadolescent monkeys. *J.Comp.Physiol.Psychol.*, 60, 1965, 167-174.
27. Raisman, G.: Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res.*, 14, 1969, 25-48.
28. Scales, D.A., Collins, G.H.: Cerebral degeneration with hypertrophy of the contralateral pyramid. *Arch.Neurol.*, 26, 1972, 186-190.
29. Scharlock, D.P., Tucker, T.J., Strominger, N.L.: Auditory discrimination by the cat after neonatal ablation of temporal cortex. *Science*, 141, 1963, 1197-1198.
30. Schneider, G.E.: Two visual systems. *Science*, 163, 1969, 895-902.
31. Schneider, G.E.: Mechanisms of functional recovery following lesions of visual cortex or superior colliculus in neonate and adult hamsters. *Brain Behav.Evol.*, 3, 1970, 295-323.
32. Schneider, G.E.: Early lesions of superior colliculus: factors affecting the formation of abnormal retinal projections. *Brain Behavior Evol.*, 8, 1973, 73-109.
33. Stein, D.G., Rosen, J.J., Butters, N.: Plasticity and recovery of function in the central nervous system. Acad. Press Inc. New York, San Francisco, London, 1974.
34. Thompson, C.I.: Time in test cage and behavior after amygdectomy in infant rhesus monkeys. *Physiol.Behav.*, 4, 1969, 1027-1029.
35. Thompson, C.I., Schwartzbaum, J.S., Harlow, H.F.: Development of social fear after amygdectomy in infant rhesus monkeys. *Physiol.Behav.*, 4, 1969, 249-254.
36. Tucker, T.J., Kling, A.: Differential effects of early and late lesions of frontal granular cortex in the monkey. *Brain Res.*, 5, 1967, 377-389.
37. Tucker, T.J., Kling, A.: Preservation of delayed response following combined lesions of prefrontal and posterior association cortex in infant monkeys. *Exp.Neurol.*, 23, 1969, 491-502.
38. Tucker, T.J., Kling, A., Scharlock, D.P.: Sparing of photic frequency and brightness discrimination after striatectomy in neonatal cats. *J.Neurophysiol.*, 31, 1968, 818-832.
39. Vital-Durand, F., Jeannerod, M. (Eds.). Aspects of neural plasticity. Inserm, Paris, 1975.
40. Wetzel, A.B., Thompson, V.E., Horel, J.A., Meyer, P.M.: Some consequences of perinatal lesions of the visual cortex in the cat. *Psychon.Sci.*, 3, 1965, 381-382.

Adresse des Autors: Prof. Dr. H.F.R. PrechtI, Director of the Department of Developmental Neurology, University Hospital, Oostersingel 59, Groningen, Netherlands

