Aus dem Institut für Anatomie I

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Einfluss verschiedener Umweltbedingungen auf die adulte Neurogenese im Hyperpallium und Mesopallium der Taube (*Columba livia* f.d.)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Serap Kurutaş

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. rer. nat. Julia Mehlhorn

Zweitgutachterin: PD Dr. rer. nat. Christina Herold

In Dankbarkeit,

meinen liebenden Eltern

Gönül & Ali Kurutaş

I Zusammenfassung

Die adulte Neurogenese (AN) umfasst die Neubildung, Vermehrung und Reifung von Neuronen im adulten Organismus. Ziel der Arbeit war es, eine Übersicht darüber zu erhalten, in welchen Hirnarealen im Vogelmodell Taube AN stattfindet und welche Bedeutung die AN für das Lernen und Gedächtnis hat. Hier lag der Schwerpunkt vor allem in der Untersuchung des Einflusses von Orientierungs-/Navigationserfahrung auf die AN. Dabei wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Anzahl adult neugeborener Neurone und den Bedingungen, unter denen die Tiere trainiert wurden, besteht. Es wurde erwartet, dass sich Lernen und Navigationserfahrung positiv auf die AN auswirken. In dieser Arbeit wurde das *Hyperpallium*, welches rostral somatosensorische und kaudal visuelle Informationen verarbeitet, untersucht. Zusätzlich wurde das *Mesopallium*, das auditive, olfaktorische und visuelle Reize verarbeitet und mit dem limbischen System verbunden ist, betrachtet. Vor allem die Verarbeitung visueller und olfaktorischer Informationen ermöglicht es Vögeln, ein gutes Orientierungsgedächtnis auszubauen. Es wurden zwei Gruppen mit jeweils 10 Tieren untersucht. Die Lerngruppe (LG) wurde im Schlag gehalten und durchlief für 8 Wochen ein Lernexperiment in einer Konditionierungsbox. Die Trainingsgruppe (TG) durfte den Schlag verlassen, hat in der Vergangenheit mehrfach an Wettflügen teilgenommen und wurde mehrere Wochen individuell trainiert, indem sie mehrfach aus jeder Himmelsrichtung und einer Distanz von 30 km von einem ihr vorab unbekannten Ort einzeln aufgelassen wurde. Zusätzlich standen für den Vergleich Daten einer Kontrollgruppe, der Freifluggruppe (FFG), zur Verfügung, die ohne experimentelle Eingriffe im Freiflug gehalten wurde, den Schlag aber verlassen durfte. Zu Beginn der Experimente wurde den Tieren intramuskulär 5-Bromo-2´-desoxyuridin (BrdU) injiziert, welches während der Zellteilung anstelle von Thymidin in die DNA eingebaut wird und somit eine Identifizierung neugenerierter Zellen mittels immunhistochemischer Methoden ermöglicht. Als weitere endogene Marker wurden *Doublecortin* (DCX) für proliferierende Zellen, *neuronal nuclei* (NeuN) für reife Neurone und *S100 calcium binding protein B* (S100ß) für neugeborene Gliazellen genutzt. Die Anzahl an proliferierenden Zellen und neugeborenen Gliazellen war in der FFG und TG höher und deutet darauf hin, dass die AN durch dreidimensionale Lernprozesse stimuliert wird. Die meisten neugeborenen reifen Neurone fanden sich in der TG und LG. Demnach wirkt sich die Art der Lernerfahrung positiv auf die AN aus. Zudem ist die AN in allen Gruppen im *Hyperpallium* stärker ausgeprägt als im *Mesopallium*. Dies ist durch die funktionellen Unterschiede der Regionen zu erklären, da das *Hyperpallium* mittels Verarbeitung visueller Stimuli das Orientierungsgedächtnis prägt. Untersuchungen dieser Art können zu einem Fortschritt in der Behandlung und Prävention neurodegenerativer Erkrankungen, die mit einer fehlregulierten Neurogenese (z.B. Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer) einhergehen, führen.

II Abstract

Adult neurogenesis (AN) encompasses the generation, proliferation and maturation of new neurons in the adult organism. The aim of this work was to get an overview in which brain areas AN takes place in the model organism pigeon and the significance of AN for learning and memory processes. The focus was to investigate the influence of orientation or navigation experience on AN. It was examined whether there was a correlation between the number of adult neurons and the conditions under which the animals were trained. Learning and navigational experience were expected to have a positive effect on AN. Here, the *hyperpallium* that processes rostral somatosensory and caudal visual information was studied. In addition, the *mesopallium* that processes auditory, olfactory, and visual stimuli and is connected to the limbic system was considered. In particular the processing of visual and olfactory information enables birds to develop a good spatial memory. Two groups of 10 birds were studied. The learning group (LG) was kept permanently in the loft and had to absolve a learning experiment in a conditioning box for 8 weeks. The training group (TG) was allowed to leave the loft and was individually trained for several weeks by being released several times from each cardinal direction and a distance of 30 km from an unknown location. In addition, data from a control group, the free flight group (FFG) that was kept in free flight without experimental intervention was available for comparison. At the beginning of the experiments, all animals were injected with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) intramuscularly. BrdU is integrated into DNA instead of thymidine in actively dividing cells, allowing the estimation of newly generated cells by immunohistochemical methods. *Doublecortin* (DCX) for proliferating cells, *neuronal nuclei* (NeuN) for mature neurons, and *S100 calcium binding protein B* (S100ß) for newborn glial cells were used as additional endogenous markers. The number of proliferating cells and newborn glial cells was higher in the FFG and TG, indicating that AN is stimulated by three-dimensional learning processes. Most newborn mature neurons were found in the TG and LG. Accordingly, the type of learning experience has a positive impact on AN. Additionally, the *hyperpallium* showed higher AN compared to the *mesopallium*. This can be explained by the functional differences of the regions, as the *hyperpallium* processes visual stimuli for developing spatial memory. Studies of this type may lead to progress in the treatment and prevention of neurodegenerative diseases associated with dysregulated neurogenesis (e.g., Parkinson's and Alzheimer's diseases).

III Abkürzungsverzeichnis

°C	Celsius
µm	Mikrometer
♀	weiblich
♂	männlich
%	Prozent
A	*Arcopallium*
Abb.	Abbildung
AN	Adulte Neurogenese
Bas	*Nucleus basorostralis pallii*
BrdU	5-Bromo-2´-desoxyuridin
CDL	*Area corticoidea dorsolateralis*
CldU	5-Chlor-2´-desoxyuridin
cm	Zentimeter
CMM	*Mesopallium caudale*
DCX-ov	ovoidale DCX-positive Zellen
DCX-tri	trianguläre DCX-positive Zellen
DCX	*Doublecortin*
DVR	*dorsal ventricular ridge*
E	*Entopallium*
EdU	5-Ethinyl-2´-desoxyuridin
FFG	Freifluggruppe
g	Gramm
GFAP	*glial fibrillary acidic protein*
H	*Hyperpallium*
HA	*Hyperpallium apicale*
HCl	Salzsäure
HD	*Hyperpallium densocellulare*
HF	*Hippocampusformation*
HI	*Hyperpallium intercalatum*
IdU	5-Iod-2´-desoxyuridin
i.m.	intramuskulär
IgG	Immunglobulin G
IHA	Interstitieller Teil des *Hyperpallium apicale*
K_2HPO_4	Dikaliumhydrogenphosphat
kg	Kilogramm

km	Kilometer
L2	*Feld L2*
LG	Lerngruppe
M	*Mesopallium*
MFD	*Mesopallium frontodorsale*
MFV	*Mesopallium frontoventrale*
mg	Milligramm
MID	*Mesopallium intermediodorsale*
MIVl	*Mesopallium intermedioventrale, Pars lateralis*
MIVm	*Mesopallium intermedioventrale, Pars medialis*
ml	Milliliter
mm^2	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MVL	*Mesopallium ventrolaterale*
MW	Mittelwert
N	*Nidopallium*
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NaH_2PO_4	Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
NaN_3	Natriumazid
NaOH	Natriumhydroxid
NeuN	*neuronal nuclei*
OB	*Bulbus olfactorius*
P	*Pallidum*
p	p-Wert, Signifikanzwert
PB	Phosphatpuffer
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PBST	Phosphatgepufferte Salzlösung mit Triton-X
PCNA	*proliferating nuclear cell antigen*
S100ß	*S100 calcium binding protein*
SE	Standardfehler
SGZ	*Subgranuläre Zone*
SVZ	*Subventrikuläre Zone*
TG	Trainingsgruppe
VZ	*Ventrikuläre Zone*
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

I Zusammenfassung

II Abstract

III Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung....1

1.1 Anatomie des Taubenhirns....1

1.1.1 *Hyperpallium*....3

1.1.2 *Mesopallium*....4

1.2 Entdeckung der adulten Neurogenese....5

1.3 Adulte Neurogenese in Säugetieren....5

1.4 Adulte Neurogenese bei Vögeln....7

1.4.1 Die Taube als Tiermodell....8

1.4.2 Neuronale Stammzellen und Vorläuferzellen....9

1.4.3 Funktion der adulten Neurogenese beim Vogel....9

1.4.4 Einflussfaktoren auf die adulten Neurogenese....10

1.5 Neuronale Marker....11

1.5.1 BrdU....11

1.5.2 *Doublecortin* (DCX)....12

1.5.3 *neuronal nuclei* (NeuN)....12

1.5.4 *S100 calcium binding protein B* (S100ß)....12

1.6 Ziele der Arbeit....13

2 Material und Methoden....14

2.1 Material....14

2.1.1 Experimentaltiere....14

2.1.2 Zusätzliche Vergleichsdaten....14

2.1.3 Puffer und Lösungen....15

2.1.4 Antikörper....17

2.1.5 Geräte....17

2.2 Methoden....18

2.2.1 Trainingsschema....18

2.2.2 Experimente....18

2.2.3 Perfusion der Tiere....19

2.2.4 Anfertigen der Gefrierschnitte....19

2.2.5 Doppelfärbung BrdU/DCX....20

2.2.6 Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß……..20
2.2.7 Identifizierung und Einteilung der Hirnregionen…….. 21
2.2.8 Identifizierung verschiedener Zelltypen…… 23
2.2.9 Auswertung der ermittelten Daten…… 24
3 Ergebnisse…… 25
3.1 Vergleich der BrdU-positiven Zellen zwischen den Färbungen…….. 25
3.2 Lerngruppe…….. 25
3.2.1 Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium*…….. 25
3.2.2 Zelldichte im *Hyperpallium apicale* entlang der rostrocaudalen Achse…….. 27
3.2.3 Zelldichte im *Hyperpallium intercalatum* entlang der rostrocaudalen Achse……..29
3.2.4 Zelldichte im *Hyperpallium densocellulare* entlang der rostrocaudalen Achse…..31
3.2.5 Zelldichte im *Mesopallium* entlang der rostrocaudalen Achse…… 33
3.3 Trainingsgruppe…….. 36
3.3.1 Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium*…….. 36
3.3.2 Zelldichte im *Hyperpallium apicale* entlang der rostrocaudalen Achse……..... 37
3.3.3 Zelldichte im *Hyperpallium intercalatum* entlang der rostrocaudalen Achse……..39
3.3.4 Zelldichte im *Hyperpallium densocellulare* entlang der rostrocaudalen Achse…..42
3.3.5 Zelldichte im *Mesopallium* entlang der rostrocaudalen Achse…… 44
3.4 Gruppenübergreifender Vergleich im *Hyperpallium* und *Mesopallium*……...46
3.4.1 Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium*…….. 46
3.4.2 *Hyperpallium apicale*……47
3.4.3 *Hyperpallium intercalatum*…….. 49
3.4.4 *Hyperpallium densocellulare*…….. 51
3.4.5 *Mesopallium*…….. 53
4 Diskussion…… 55
4.1 Adulte Neurogenese im *Hyperpallium* und *Mesopallium* – Lerngruppe und Trainingsgruppe…….. 55
4.2 Adulte Neurogenese im *Hyperpallium* und *Mesopallium* – rostrocaudaler Trend…… 60
4.3 Einfluss verschiedener Umweltbedingungen auf die adulte Neurogenese – Gruppenvergleich……62
4.3.1 Proliferierende Zellen……...62
4.3.2 BrdU-positive Zellen……65
4.3.3 Reife Neurone…….. 66
4.3.4 Neugeborene Gliazellen…… 67
4.4 Tiermodell……69
4.5 Methodik…….. 71

4.6 Ausblick..... 74
4.7 Fazit..... 75

IV Literatur und Quellenverzeichnis..... 78
V Abbildungsverzeichnis..... 97
VI Tabellenverzeichnis..... 99
VII Anhang..... 101
VIII Danksagung

1 Einleitung

1.1 Anatomie des Taubenhirns

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelte Ludwig Edinger, ein deutscher Psychiater, Neurologe und Hirnforscher, die Grundlage für die Nomenklatur der Gehirne aller Wirbeltiere inklusive der Klasse der Vögel (Edinger et al., 1903). Über 100 Jahre danach führten Reiner und seine KollegInnen eine mit den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasste Nomenklatur für das Vogelhirn ein (Reiner et al., 2004), welche bestehende Homologien zum Säugerhirn besser darstellt (Jarvis et al., 2005).

Das Vogelhirn setzt sich wie das Säugerhirn aus dem Endhirn (*Telencephalon*), Zwischenhirn (*Diencephalon*), Mittelhirn (*Mesencephalon*), Kleinhirn (*Cerebellum*) und Nachhirn (*Myelencephalon*) zusammen (Abb. 1). Das *Telencephalon* ähnelt in seinen Faserbahnen, neurochemischen Verbindungen und Funktion dem *Neocortex, Claustrum* und der *Amygdala* (Reiner et al., 2004, Jarvis et al., 2005, Puelles, 2018). Es lässt sich in drei Bereiche unterteilen: *Pallium, Striatum* und *Pallidum* (P).

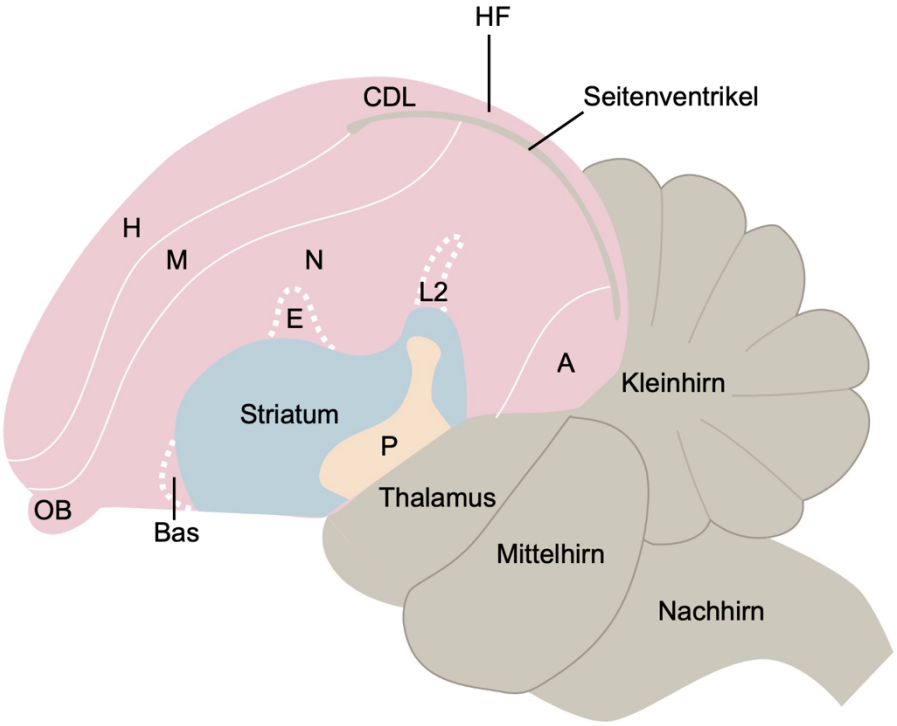

Abb. 1: Vogelhirn in Seitenansicht

Das *Telecencephalon* des Vogels gliedert sich in das *Pallium* (rosa), *Striatum* (blau) und *Pallidum* (P, orange). A: *Arcopallium*, Bas: *Nucleus basorostralis pallii*, CDL: *Area corticoidea dorsolateralis*, E: *Entopallium*, H: *Hyperpallium*, HF: *Hippocampusformation*, L2: *Feld L2*, M: *Mesopallium*, N: *Nidopallium*, OB: *Bulbus olfactorius*.

Die Abbildung ist modifiziert nach Jarvis (Jarvis et al., 2005), mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature (Lizenznummer: 5307520257091).

Das *Pallium* der Vögel unterteilt man in das *Hyperpallium* (H)*, Mesopallium* (M), *Nidopallium* (N), *Arcopallium* (A) und die *Hippocampusformation* (HF). Mit einem Volumen von ca. 75% des *Telencephalons* werden im *Pallium* sowohl sensorische als auch motorische Informationen verarbeitet (Jarvis et al., 2005, Atoji & Wild, 2012, Jarvis et al., 2013, Atoji & Wild, 2019). Im Vergleich zum *Pallium* der Säuger mit seinem charakteristischen laminären Kortex und Marklager ist das *Pallium* im Vogelhirn augenscheinlich nukleär aufgebaut (Jarvis et al., 2005). Jedoch haben neuere Studien gezeigt, dass diese nukleäre Anhäufung von Zellen, die auch als „*Knotenpunkte*“ bezeichnet werden, den Schichten des *Neocortex* und der Organisation im Säugerhirn ähneln (Karten, 2013, Jarvis et al., 2013, Shanahan et al., 2013, Atoji & Karim, 2014, Karten, 2015, Calabrese & Woolley, 2015, Ahumada-Galleguillos et al., 2015, Stacho et al., 2020, Fernandez et al., 2020, Fernandez et al., 2021). Dies wird auch dadurch unterstützt, dass die *telencephalen* Bereiche beim Vogel über Säulen und Mikroschaltkreise, die den Fasern des Säugerhirns nahekommen, verbunden sind (Shimizu et al., 2010, Shanahan et al., 2013, Puelles, 2018, Stacho et al., 2020).

Die Hauptmasse des *Palliums* bildet der sogenannte *dorsal ventrikuläre Kamm* (*dorsal ventricular ridge*, DVR), der aus dem *Mesopallium* und *Nidopallium* zusammengesetzt ist (Karten & Hodos, 1967, Striedter, 1997, Reiner et al., 2004, Iwaniuk & Hurd, 2005, Ahumada-Galleguillos et al., 2015, Fernandez et al., 2021). Der DVR spielt eine wichtige Rolle für die Motorik, Sensorik und kognitive Funktionen (Calabrese & Woolley, 2015, Ahumada-Galleguillos et al., 2015, Fernandez et al., 2020). Er umfasst das *Entopallium* (E), das visuelle Eindrücke verarbeitet, den *Nucleus basorostralis pallii* (Bas), der als somatosensorische Region gilt und *Feld L2* (L2), das auditive Einflüsse aufnimmt (Jarvis et al., 2013, Stacho et al., 2020). Das *Nidopallium* erhält Signale aus dem *Thalamus* (Jarvis et al., 2013) und projiziert in das laterale *Striatum* (Stacho et al., 2020) und *Mesopallium* (Krützfeldt & Wild, 2005, Wang et al., 2010, Shanahan et al., 2013). Das *Arcopallium* leitet die motorischen und sensorischen Informationen aus dem *Pallium* an den Hirnstamm weiter (Jarvis et al., 2013). Diese Verbindungen sind sowohl im *tectofugalen* System der Sehbahn als auch in der Hörbahn verschaltet (Kröner & Güntürkün, 1999, Krützfeldt & Wild, 2005, Atoji & Karim, 2012, Ahumada-Galleguillos et al., 2015, Clark & Colombo, 2020, Clark & Colombo, 2022). In der *tectofugalen* Sehbahn wird vor allem die Aufnahme visueller Stimuli aus dem frontalen Gesichtsfeld verarbeitet (Clark et al., 2022).

Die *Hippocampusformation* lässt sich in sieben Subregionen unterteilen (siehe in Herold et al., 2014) und spielt eine zentrale Rolle in der räumlichen Wahrnehmung und Gedächtnisprägung (Bingman et al., 2005).

Das *Striatum* gliedert sich in einen medialen und einen lateralen Anteil mit Nähe zum *Bulbus olfactorius* (OB). Der mediale Teil kennzeichnet sich durch ausgehende cholinerge

Faserbahnen (Medina & Reiner, 1995), die eingehenden dopaminergen Bahnen von der *Substantia nigra* (Casto & Ball, 1994) und die Anreicherung GABAerger Neurone (Pinaud, 2007). Diese Verbindungen werden unter anderem für die Kontrolle des Gesangs gebraucht. Das laterale *Striatum* projiziert hauptsächlich auf das dorsale *Pallidum* (Karten & Dubbeldam, 1973) und steuert die Somatomotorik (Reiner et al., 1998). Daneben ist das *Striatum* an Lernprozessen und dem Belohnungsverhalten beteiligt (Watanabe, 2001, Izawa et al., 2002, Rose et al., 2013).

Im *Pallidum* (P) findet sich der *Globus pallidus* (dorsales *Pallidum*) mit seinen GABAergen Neuronen, glutamatergen Projektionen aus dem *Nucleus subthalamicus* (Reiner et al., 1998) und den Projektionen aus dem *Striatum*. Der *Globus pallidus* projiziert in den *Thalamus* und Hirnstamm für die Steuerung der Motorik (Person et al., 2008). Das ventrale *Pallidum* ist an dem Gesangslernen beteiligt (Chen et al., 2019).

1.1.1 *Hyperpallium*

Das *Hyperpallium* liegt dorsal im *Pallium* und wird von den meisten Wissenschaftlern als homolog zum *Neocortex* der Säuger angesehen (Jarvis et al., 2005). Es wird in vier Bereiche eingeteilt (Shimizu & Karten, 1990, Reiner et al., 2004, Atoji et al., 2018). Das *Hyperpallium apicale* (HA) liegt am weitesten dorsal im *Telencephalon* und ist wechselseitig mit dem *Hyperpallium intercalatum* (HI) bzw. *Hyperpallium densocellulare* (HD) verbunden (Shimizu et al., 1995, Atoji et al., 2018, Stacho et al., 2020). Das HA projiziert in das *Mesopallium*, *Nidopallium* und den lateralen Anteil des *Striatums* (Kröner & Güntürkün, 1999, Shanahan et al., 2013, Stacho et al., 2020). Der interstitielle Teil des HA (IHA) ist ein Verband aus dicht gepackten Neuronen, der somatosensorische und visuelle Eindrücke des *Thalamus* verarbeitet und an das HA und HI weitersendet (Karten & Dubbeldam, 1973, Stacho et al., 2020). Das HI liegt zwischen dem HA und dem HD. Es verarbeitet die primären sensorischen Reize und projiziert diese über sensorische Neurone zu Interneuronen im HA, IHA, HD, *Mesopallium*, *Nidopallium* und medialen *Striatum* (Kuenzel, 2018, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019, Stacho et al., 2020). Das HD zeichnet sich durch eine hohe Zelldichte aus (Karten & Hodos, 1967, Stacho et al., 2020). Es leitet visuelle Informationen in das rostrale HA, IHA, HI, *Mesopallium*, *Nidopallium*, mediale *Striatum* und limbische System weiter (Kröner & Güntürkün, 1999, Nakamori et al., 2010, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019) und ist in der Riechbahn verschaltet (Patzke et al., 2011, Atoji & Wild, 2014).

Der Gesamtkomplex wird auch als *aviärer Wulst*, der sich in seiner Beschaffenheit, den Zelltypen und -clustern vom DVR unterscheidet, bezeichnet (Stacho et al., 2020). Dieser unterteilt sich in einen kleinen rostralen *Wulst* für die Verarbeitung somatosensorischer Informationen und in einen größeren kaudalen *Wulst*, der visuelle Informationen über das

thalamofugale System verarbeitet (Wild, 1992, Wild, 1997, Atoji et al., 2018, Clark & Colombo, 2020, Clark & Colombo, 2022). Beide Teile sind über das HD mit der *Hippocampusformation* verbunden (Atoji & Wild, 2019). Diese Verbindung fördert die kognitive Anpassungsfähigkeit in der Migration und dem Auffinden des Heimschlages sowie die Gedächtnisprägung durch visuelle Informationen (Watanabe, 2003, Atoji et al., 2018). Das HD dient über seine wechselseitige Verbindung mit dem *Nidopallium* als Vermittler des *Nidopalliums* in die *Hippocampusformation* (Shimizu & Bowers, 1999, Krützfeldt & Wild, 2005). Bei Läsionen des *Wulstes* ist die Unterscheidung von Farben und das Orientierungs- und Lernverhalten beeinträchtigt (MacPhail, 1976, Powers et al., 1982, MacPhail & Reilly, 1983, Shimizu & Hodos, 1989, Watanabe, 2003). Bei Vögeln mit nach vorn ausgerichteten Augen ist eine volumetrische Zunahme des *Wulstes* zu beobachten, die durch das breitere binokulare Gesichtsfeld zu erklären ist (Iwaniuk et al., 2008).

1.1.2 *Mesopallium*

Das *Mesopallium* wird dorsal von dem *Wulst*, medial von dem Seitenventrikel und ventral und lateral vom *Nidopallium* begrenzt (Atoji & Wild, 2012). Es kann in der Nissl-Färbung basierend auf der Zelldichte in dorsal und ventral (Karten & Hodos, 1967, Kersten et al., 2022) und mittels Silberfärbung oder Immunhistochemie in medial und lateral unterteilt werden (Rehkämper et al., 1984, Atoji & Wild, 2012). Auf der Grundlage von neurochemischen Merkmalen und Untersuchungen der Faserbahnen kann das *Mesopallium* weiterhin in mindestens sieben Regionen unterteilt werden (Atoji & Wild, 2009, Atoji & Wild, 2012, Shanahan et al., 2013, Clark et al., 2022): *Mesopallium caudale* (CMM), *Mesopallium frontodorsale* (MFD), *Mesopallium frontoventrale* (MFV), *Mesopallium ventrolaterale* (MVL), *Mesopallium intermediodorsale* (MID), *Mesopallium intermedioventrale, Pars lateralis* (MIVl*), Mesopallium intermedioventrale, Pars medialis* (MIVm). Das CMM verarbeitet auditive Einflüsse und projiziert diese an das *Feld L2* (Wild et al., 1993, Wang et al., 2010). Bei Singvögeln ist das *Mesopallium* auch im Gesangssystem verschaltet und dient zur Speicherung von Melodien (Keller & Hahnloser, 2009, Mandelblat-Cerf et al., 2014). Im DVR sind das MVL und MIVl mit dem *Nidopallium* und *Entopallium* in der *tectofugalen* Sehbahn verschaltet (Krützfeldt & Wild, 2005). Das MIVm ist an der Gedächtnisprägung beteiligt (Kröner & Güntürkün, 1999, Nakamori et al., 2010) und wechselseitig mit dem *Nidopallium* und *Arcopallium* verbunden und erhält visuelle Afferenzen aus dem HA (Atoji & Wild, 2012). MID und MFD sind mit Verbindungen zur *Hippocampusformation* Teil des limbischen Systems (Atoji & Wild, 2009) und das MFV ist sensorisch über den *Nervus trigeminus* mit dem *Nidopallium* verbunden (Atoji & Wild, 2012, Kersten et al., 2022).

1.2 Entdeckung der adulten Neurogenese

Lange Zeit wurde angenommen, dass die Entstehung von Nervenzellen auf die frühen Stadien der Embryogenese beschränkt und im adulten Organismus ausgeschlossen ist. Im Jahr 1962 postulierte Josef Altman, dass im adulten Säugerhirn ein Reservoir an nicht-differenzierten Vorläuferzellen eine Quelle für die Ausbildung neuer Neurone sein könnte (Altman, 1962, Owji & Shoja, 2020). Dies wird heute als adulte Neurogenese (AN) bezeichnet. Trotz Ablehnung seiner KollegInnen hat Altman seine Arbeit fortgeführt, um seine Hypothese zu bestätigen (Owji & Shoja, 2020). Drei Jahre später veröffentlichten er und Gopal Das den histologischen Nachweis neu gebildeter Körnerzellen mit Hilfe von Tritium-markiertem Thymidin im *Gyrus dentatus* des *Hippocampus* erwachsener Ratten (Altman & Das, 1965). Nachfolgend entdeckte er 1969 neu gebildete Körnerzellen in der subependymalen Zone des lateralen Ventrikels, die in den *Bulbus olfactorius* migrieren (Altman, 1969). Diese Ergebnisse untermauerten das Vorhandensein der AN mit Zellmigration und -proliferation (Altman, 1969, Owji & Shoja, 2020). Inspiriert von Altmans Arbeit, konnte Michael Kaplan in den 80er Jahren die Entstehung neuer Neurone im visuellen Kortex erwachsener Ratten beweisen (Kaplan, 1981). 1999 untersuchte Elizabeth Gould die AN in erwachsenen Makaken-Gehirnen (*Macaca fascicularis*) und zeigte erstmalig auf, dass im Primatengehirn neue Neurone in der *Subventrikulären Zone* (SVZ) entstehen und in den Präfrontal-, posterioren Parietal- und inferioren Temporalkortex wandern (Gould et al., 1999b).

1.3 Adulte Neurogenese in Säugetieren

Im adulten Säugerhirn wurde die AN bei Primaten und Mäusen in der SVZ der Seitenventrikel sowie der *subgranulären Zone* (SGZ) des *Gyrus dentatus* im *Hippocampus* nachgewiesen (Gould et al., 1998, Gould et al., 1999a, Gould et al., 1999b, Kornack & Rakic, 1999, Kempermann & Gage, 1999, Ming & Song, 2005, Adachi et al., 2007, Yamashima et al., 2007, Miller et al., 2013, Lim & Alvarez-Buylla, 2016). Zusätzlich zu den Hauptlokalisationen wurde die Bildung neuer Neurone auch im *Hypothalamus* von Mäusen beobachtet (Lee et al., 2012). Die im adulten Organismus gebildeten Neurone fördern die neuronale Plastizität, indem sie neue Verknüpfungen mit reifen Neuronen bilden (Saxe et al., 2006, Ming & Song, 2011) und spielen u.a. eine Rolle für das räumliche Gedächtnis (Jessberger et al., 2009). Es erfolgte auch schon der Nachweis der AN im *Hippocampus* des menschlichen Hirns (Roy et al., 2000), der für das Lernen und Gedächtnis von großer Bedeutung ist (Spalding et al., 2013, Anacker & Hen, 2017).

Die aus der AN hervorgehenden adulten somatischen Stammzellen können sich selbst erneuern, differenzieren und an ihrem Zielort oder in einer *neurogenen Nische* ruhen (Bond et al., 2015). In der SVZ der Seitenventrikel liegen die adulten Stammzellen (Typ-B-Zellen),

die apikal mit einem primären Cilium den Liquorraum durchstoßen und basal in Blutgefäßen enden (Abb. 2, Mirzadeh et al., 2008, Bond et al., 2015). Daraus entwickeln sich Progenitorzellen (Typ-C-Zellen; Doetsch et al., 1999), die proliferieren und zu Neuroblasten (Typ-A-Zellen) reifen (Kempermann et al., 2004, Bond et al., 2015). Diese Neuroblasten wandern radial in den *Bulbus olfactorius* und das *Striatum* (Ming & Song, 2011, Ernst et al., 2014, Bond et al., 2015, Bergmann et al., 2015). Dort differenzieren sie zu Interneuronen und Oligodendrozyten (Bond et al., 2015). Diese neu gebildeten Interneurone werden im Kurzzeitgedächtnis verschaltet (Sahay et al., 2011). Die neuen Oligodendrozyten wandern zum *Corpus callosum* und myelinisieren dort Axone (Xing et al., 2014, Bond et al., 2015).

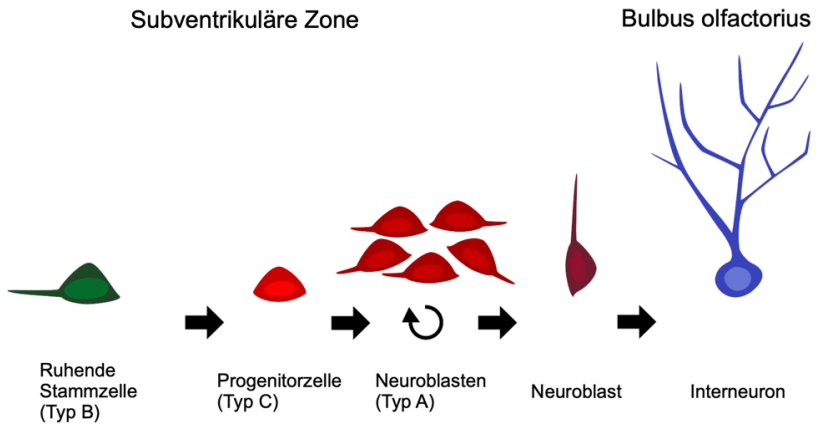

Abb. 2: Stadien der adulten Neurogenese in der *Subventrikulären Zone* (SVZ)
Aus den adulten Stammzellen (Typ B) in der SVZ entwickeln sich Typ-C-Zellen, die zu Neuroblasten (Typ A) differenzieren und proliferieren. Diese Zellen wandern in den *Bulbus olfactorius* und differenzieren dort zu Interneuronen.
Die Abbildung ist angelehnt an Simon Braun (Braun & Jessberger, 2014) mit freundlicher Genehmigung der Company of Biologists (Lizenznummer: 1221358).

In der SGZ unterteilt man die AN in sechs Stadien (Abb. 3), von denen die ersten vier in der Mitose stattfinden und die letzten zwei postmitotisch ablaufen (Kempermann et al., 2004). Die radiär-gliaartigen Stammzellen (Typ 1) liegen zwischen der inneren Körnerzellschicht und dem *Stratum moleculare*. Nach deren Aktivierung (Typ 2a) entstehen daraus intermediäre Progenitorzellen (Typ 2b), welche zu Neuroblasten (Typ 3) reifen (Seri et al., 2001, Kempermann et al., 2004, Berg et al., 2015). Diese wandern tangential in der SGZ und differenzieren zu unreifen Neuronen, die radial in die Körnerzellschicht (*Stratum granulosum*) migrieren, um dort zu Körnerzellen und Astrozyten auszudifferenzieren (Kempermann et al., 2004, Sun et al., 2015). Die reifen Neurone bilden Dendriten in das *Stratum moleculare* aus und ein Axon, das in Areal 3 des *Cornu ammonis* projiziert (Stanfield & Trice, 1988, Kempermann et al., 2004, Zhao et al., 2006, Toni et al., 2008). Diese neuen Körnerzellen sind am räumlichen Langzeitgedächtnis beteiligt (Christian et al.,

2014), die neuen Astrozyten modulieren über Transmitter die neuronale Erregbarkeit und Aktivität der Synapsen (Araque et al., 2014, Bond et al., 2015).

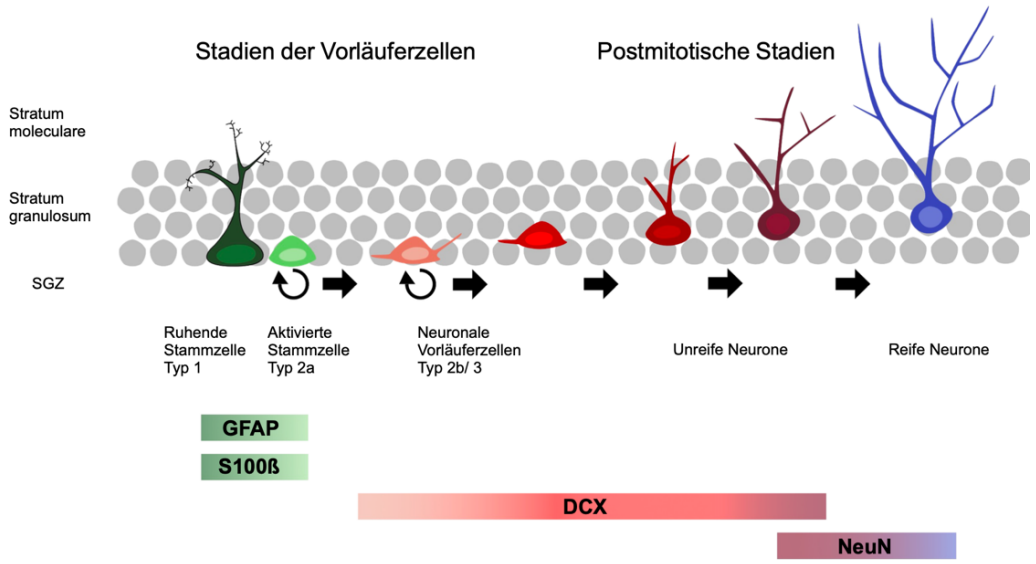

Abb. 3: Expression der neuronalen Marker in den verschiedenen Stadien der adulten Neurogenese (AN) im Hippocampus

Die ruhenden Stammzellen (Typ 1) werden aktiviert (Typ 2a) und differenzieren sich zu Vorläuferzellen Typ 2b/3. Die Zellen vom Typ 3 gehen in die postmitotische Phase über und entwickeln sich zu unreifen Neuronen. Aus diesen bilden sich reife Neurone aus.

Die Typ 1/2a-Zellen sind GFAP- und S100ß-positiv. Mit DCX lassen sich die Typ 2b/3-Zellen und unreife Neurone anfärben. Später unreife und reife Neurone sind mit NeuN nachweisbar.

Die Abbildung ist modifiziert nach Amrein unter der CC BY 4.0 Lizenz (Amrein et al., 2015) und Kempermann mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (Lizenznummer: 5307531497965; Kempermann et al., 2004).

1.4 Adulte Neurogenese bei Vögeln

Abgrenzend zum Säugerhirn erbrachte Fernando Nottebohm den Beweis für die AN im Vogelhirn, nachdem er in weiblichen erwachsenen Kanarienvögeln (*Serinus canarius*) eine Größenzunahme der Gesangsareale nach exogener Testosterongabe beobachtete (Nottebohm & Arnold, 1976). Er konnte in erwachsenen Singvögeln nachweisen, dass die Vorläuferzellen in der *ventrikulären Zone* (VZ) entstehen und durch radiale Gliafasern in das höhere Stimmzentrum (*higher vocal center*), das im *Nidopallium* und Vorderhirnkernen liegt, wandern und ausreifen (Goldman & Nottebohm, 1983, Nottebohm, 1985, Alvarez-Buylla et al., 1988). In darauffolgenden Studien konnte die AN im Vogelhirn zusätzlich im *Hyperpallium*, *Mesopallium, Entopallium, Nidopallium, Striatum*, *Bulbus olfactorius,* der *Hippocampusformation* und weniger dicht im Zwischenhirn, Mittelhirn und Kleinhirn nachgewiesen werden (Barnea & Nottebohm, 1994, Melleu et al., 2013, Melleu et al., 2016,

Mazengenya et al., 2017, Herold et al., 2019). Das Zusammenspiel der Funktionen in diesen Hirnarealen ist für die räumliche Navigation und das Lerngedächtnis von großer Bedeutung.

1.4.1 Die Taube als Tiermodell

Zur Untersuchung der AN stellt die Taube ein besonders gut geeignetes Modell dar, da bezüglich räumlicher Gedächtnisleistungen (*spatial cognition*) und Lernbereitschaft die Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse auf Säuger und somit auch den Menschen gewährleistet ist (Mehlhorn & Rehkämper, 2009, Barnea & Pravosudov, 2011, Melleu et al., 2016). Tauben verfügen über ein spezielles visuelles Gedächtnis, mit dem sie sich über 700 Motive einprägen (von Fersen, 1989) und vom Menschen erschaffene Objekte von der Natur unterscheiden können (Herrnstein & Loveland, 1964, Lubow, 1974, Yamazaki et al., 2007). Die Verarbeitung und Speicherung visueller und olfaktorischer Informationen ermöglicht es den Vögeln, ein sehr gutes Orientierungsgedächtnis auszubauen und somit ihren heimischen Schlag nach Auflassung wiederzufinden (Mehlhorn & Rehkämper, 2009). Auch das Nutzen von Strategien wurde bei Tauben beobachtet, indem sie falsche Angaben in Experimenten machten, um eine stärkere Belohnung zu erhalten (Lanza et al., 1982).
Die neuronalen Prozesse im Vogelhirn zeigen viele Parallelen zum menschlichen Gehirn auf (Clayton & Emery, 2015). Zudem leben auch Vögel häufig in sozialen Gruppen, adaptieren an sich ändernde Umweltbedingungen, sind lernfähig und kreativ. Bezogen auf die adulte Neurogenese gibt es insofern Unterschiede, als dass diese bei Vögeln sehr viel weiter im Gehirn verbreitet ist und auch die neuronale Plastizität im Vogelhirn höher als die im Gehirn von Säugetieren ist, wodurch die AN leichter zu untersuchen ist (Melleu et al., 2013, Olkowicz et al., 2016, Mehlhorn et al., 2022). In einem quantitativen Vergleich von neugeborenen Nerven- und Gliazellen zwischen dem Säuger- (Primaten) und Vogelhirn (Papageien, Singvögel) konnte gezeigt werden, dass Vögel eine höhere Zelldichte für die gleiche Gehirnfläche aufzeigen (Olkowicz et al., 2016). Die neugeborenen Zellen zeigten vor allem im *Telencephalon* der Vögel einen höheren Anteil (Olkowicz et al., 2016). Es wird angenommen, dass diese Anhäufung von *telencephalen* Zellen als Grundlage für die Intelligenz der Vögel dient (Olkowicz et al., 2016).
Die unkomplizierte Haltung in Taubenschlägen und Trainingsfähigkeit der Tiere ist ein weiterer Vorteil für die Nutzung der Taube als Tiermodell (Mehlhorn & Rehkämper, 2009). Auch die Möglichkeit vergleichende Studien mit definierten Bedingungen und unterschiedlichen Settings durchführen zu können, ist vorteilhaft. Die Taube ist in den Neurowissenschaften und der Kognitionsforschung ein gängiger Modellorganismus, der vor allem in Studien zu Lerntheorien Anwendung findet (z.B. in Epstein et al., 1981, Zeigler, 1997, Vonk, 2016, Cook et al., 2023, Flaim & Blaisdell, 2023).

1.4.2 Neuronale Stammzellen und Vorläuferzellen

In der dorsalen und ventralen Seitenwand der lateralen Ventrikel finden sich neuronale Stammzellen, sogenannte radiär-gliaartige Zellen, aus denen neue Neurone und Gliazellen entstehen können (Alvarez-Buylla & Nottebohm, 1988, Alvarez-Buylla, 1990). Von hier aus wandern diese Zellen über ihre Fasern nach lateral in andere Bereiche des *Telencephalons* und differenzieren dort (Alvarez-Buylla & Nottebohm, 1988, Alvarez-Buylla, 1990). Der runde Zellkörper der radiär-gliaartigen Zelle liegt in der *ventrikulären Zone* im *Hyperpallium*, *Mesopallium* und medialen *Striatum*; seine langen unverzweigten Fortsätze reichen in das *Telencephalon* und dienen als Wegweiser der Zellmigration (Alvarez-Buylla, 1990, Barnea & Pravosudov, 2011). Sie bleiben im adulten Organismus beim Vogel erhalten (Alvarez-Buylla, 1990). Die Migration erfolgt daneben diffus über Axone, Dendriten oder Blutgefäße (Rakic, 1985, Alvarez-Buylla, 1990) oder tangential in der Nähe der Seitenventrikel (Doetsch & Scharff, 2001, Barnea & Pravosudov, 2011). Für Tauben wurde bereits ein rostraler Migrationsstrom nachgewiesen, der von dem Kern des kaudalen *Nidopalliums* zum HA, HD und ventralen *Mesopallium* zieht (Melleu et al., 2013). Es wurde nachgewiesen, dass die Migration ab dem dritten Tag nach der Entstehung der Zelle beginnt und ca. 3 Wochen andauern kann (Alvarez-Buylla & Nottebohm, 1988, Kirn et al., 1999). Nur ein Drittel der jungen Neurone bildet 20 – 40 Tage nach Migration zum Zielort axonale und dendritische Verzweigungen aus (Alvarez-Buylla & Nottebohm, 1988, Alvarez-Buylla, 1990) und differenziert sich zu mittelgroßen Interneuronen oder Projektionsneuronen (Nixdorf et al., 1989, Barnea & Pravosudov, 2011).

1.4.3 Funktion der adulten Neurogenese beim Vogel

Die genaue Funktion der AN ist bis heute Bestandteil aktueller Forschung, weshalb nur Annahmen getroffen werden können. Es wurden folgende Hypothesen für die Funktion der AN aufgestellt:

1) Die AN ist ein Relikt der Embryogenese und hat keine besondere Funktion im adulten Organismus (Wilbrecht & Kirn, 2004).
2) Die neuen Neurone ersetzen fehlerhaft funktionierende Neurone, sodass das bereits erlernte Verhalten nachgebildet werden kann (Scharff et al., 2000, Wilbrecht & Kirn, 2004).
3) Die neuen Neurone ersetzen alte, abgestorbene, defekte Neurone (Alvarez-Buylla et al., 1992). Die Plastizität des Gehirns wird mitunter durch das Absterben und das Neubilden von Neuronen bestimmt (Barnea & Pravosudov, 2011).

4) Alte bereits bestehende Neurone sind weniger plastisch. Die neuen Neurone ermöglichen die Aufnahme neuer Lerninhalte, wie z.B. das Orientierungsgedächtnis oder Gesangslernen (Leuner et al., 2006, Wiskott et al., 2006). Sie werden für das Einprägen neuer Erinnerungen und räumlicher Muster genutzt, wobei die alten Neurone vergangene Ereignisse speichern (Aimone et al., 2010).

Beim Vogel wird vor allem die letzte Hypothese vertreten. Relativ sicher kann davon ausgegangen werden, dass die AN bei Vögeln die Adaptationsfähigkeit an sich ändernde Umweltbedingungen erhöht, welche womöglich auch für das Überleben und die Fortpflanzung erforderlich ist (Meskenaite et al., 2016, Mazengenya et al., 2018, Mehlhorn et al., 2022). Es wird angenommen, dass die AN zum Ausbau des räumlichen Gedächtnisses und somit des Navigationsverhaltens beiträgt, indem neue Eindrücke und Informationen aus der Umwelt (*landmarks*) eingeprägt und aktualisiert werden können (Patel et al., 1997, Sherry & Hoshooley, 2010, LaDage et al., 2010, Meskenaite et al., 2016, Mouritsen et al., 2016, Augusto-Oliveira et al., 2019). Im Zuge dessen ist die AN nützlich für das Sammeln von Futtervorräten (Barnea & Nottebohm, 1996, Sherry & Hoshooley, 2009, Pravosudov & Smulders, 2010).

1.4.4 Einflussfaktoren auf die adulte Neurogenese

Die Bildung neuer Neurone wird durch verschiedene lebensspezifische Faktoren beeinflusst. Bei Singvögeln ist zu beobachten, dass die AN im Gesangskontrollsystem unter hormonellem Einfluss steht (Harding, 2004): Testosteron steigert 14 – 20 Tage nach der Entstehung neuer Neurone die Rekrutierung dieser (Rasika et al., 1994, Rasika et al., 1999, Louissaint et al., 2002, Alvarez-Borda et al., 2004); Östrogene unterstützen die Differenzierung und Migration neuer Neurone, nicht aber die Zellproliferation (Lee et al., 2007); ein Anstieg des Prolaktinspiegels fördert ebenfalls die Neuronenrekrutierung (Barkan et al., 2007). Es wurde nachgewiesen, dass sich die Hormone positiv auf das Gesangslernen und die -produktion auswirken. Daneben haben sie einen Effekt auf die Entwicklung und Plastizität der Gesangsschaltkreise im adulten Vogelhirn (Harding, 2004). Ein weiterer endogener Einflussfaktor ist das Alter der Vögel, da die Zellproliferation im Ventrikel und die Neuronenrekrutierung in jungen ausgewachsenen Tieren höher ist als in älteren Tieren (Ling et al., 1997, DeWulf & Bottjer, 2002, Meskenaite et al., 2016). Die AN unterliegt jahreszeitlichen Schwankungen, die saisonal eine Plastizität der Neurone beim Gesangslernen beeinflusst (Barnea & Nottebohm, 1994, Brenowitz, 2004). Weiterhin hat die Tierumgebung und körperliche Betätigung einen Einfluss auf die AN: Tiere, die im Freiflug und in der Natur leben, bilden adult mehr Neurone aus als Tiere in Käfighaltung (Barnea & Nottebohm, 1994); ebenso wirken sich lange Flugstrecken positiv aus (Barkan et al., 2016, de Morais Magalhaes et al., 2017). Auch das Horten von Futter in

verschiedenen Verstecken fördert neben der Orientierungsleistung die AN in der *Hippocampusformation* der Vögel (Pravosudov & Smulders, 2010, Barnea & Pravosudov, 2011). Daneben prägt das Zusammenleben mit Artgenossen die AN, indem eine größere Gruppe (= 45 Individuen) bzw. *social enrichment* die AN fördert (Lipkind et al., 2002, Melleu et al., 2016). Einen hemmenden Einfluss auf die AN von Vögeln hat die Ausschüttung des Stresshormons Corticosteron (Newman et al., 2010) und das verminderte Angebot von Futter (Robertson et al., 2017).

1.5 Neuronale Marker

Zur Quantifizierung der AN nutzt man bestimmte neuronale Marker, die neu gebildete Zellen und ihre Stadien unterscheiden lassen. Die traditionelle Markierungsmethode wurde mit [^{3}H]-Thymidin durchgeführt und in dünnen Schnitten von 3-5 µm mittels Autoradiographie ausgewertet (Sidman et al., 1959, Balthazart & Ball, 2014b). Während der S-Phase der DNA-Replikation wird das Tritium-markierte Thymidin in die DNA eingebaut. Beim Vogel markiert es Zellen für weniger als zwei Stunden nach Injektion und kann somit den Zeitpunkt der Zellteilung bestimmen (Alvarez-Buylla et al., 1990b). Falls die Bestimmung dessen nicht das Ziel ist, werden mehrere Injektionen in unterschiedlichen Zeitabständen gesetzt (Balthazart & Ball, 2014b). Daneben gibt es eine Reihe alternativer Thymidinverbindungen, die ähnlich wirken. Dazu zählen das 5-Bromo-2´-desoxyuridin (BrdU), 5-Iod-2´-desoxyuridin (IdU), 5-Chlor-2´-desoxyuridin (CldU) und 5-Ethinyl-2´-desoxyuridin (EdU; Leuner et al., 2009, Chehrehasa et al., 2009, Balthazart & Ball, 2014b).

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit genutzten Marker einzeln vorgestellt.

1.5.1 BrdU

BrdU ist nach Miller und Nowakowski ein geeigneter Marker für die Untersuchung der Proliferation, Migration und des Entstehungszeitpunkts von Zellen im zentralen Nervensystem (ZNS; Miller & Nowakowski, 1988). BrdU wird bei der Proliferation von Zellen in der S-Phase des Zellzyklus anstelle des Nukleotids Thymidin in die neusynthetisierte DNA eingebaut und verbleibt in der postmitotischen Zelle, sodass sich neugeborene Zellen somit über immunhistochemische Verfahren nachweisen lassen (Miller & Nowakowski, 1988, Balthazart & Ball, 2014b). Auch mit der Verwendung von BrdU kann der Entstehungszeitpunkt neuer Zellen bestimmt werden (Alvarez-Buylla et al., 1990b). Der Marker reichert sich in den Zellkernen an und kann dort mehrere Jahre verbleiben.

1.5.2 *Doublecortin* (DCX)

DCX ist ein mikrotubuli-assoziiertes Protein, das für die neuronale Migration unreifer Neurone im sich entwickelnden und adulten Gehirn von großer Bedeutung ist (Capes-Davis et al., 2005). Es wird in post-mitotischen Neuronen und in der Synaptogenese im Erwachsenenalter beim Vogel für etwa 30 Tage exprimiert (Gleeson et al., 1999, Couillard-Despres et al., 2005, Balthazart et al., 2008) und dient als endogen vorkommender Marker (Balthazart & Ball, 2014b). In reifen Neuronen ist es nicht vorzufinden (Abb. 3; Brown et al., 2003, Rao & Shetty, 2004). Man kann DCX-positive Zellen anhand ihrer Morphologie in zwei Zelltypen unterscheiden: ovoidale uni- oder bipolare Zellen repräsentieren junge wandernde Neurone und trianguläre multipolare Zellen gelten als ältere Neurone in ihrer endgültigen Differenzierung (Melleu et al., 2013).

1.5.3 *neuronal nuclei* (NeuN)

Der Marker NeuN ist ein phosphoryliertes Protein (Lind et al., 2005) und in den Kernen und dem perinukleären Zytoplasma reifer Neurone (Abb. 3) des zentralen Nervensystems verteilt (Mullen et al., 1992). Zusammen mit BrdU dient NeuN als endogener Marker zur Anfärbung reifer Nervenzellen. NeuN wird ausschließlich in postmitotischen Nervenzellen exprimiert und ist daher nicht in unreifen neuralen Vorläuferzellen zu finden (Wolf et al., 1996, Sarnat et al., 1998, Weyer & Schilling, 2003, Melleu et al., 2013). Weiterhin zeigen Purkinje-Zellen, Neurone in den *Ncll. olivares inferiores,* Mitralzellen im *Bulbus olfactorius*, Photorezeptorzellen der Netzhaut, Stern- und Golgizellen im Kleinhirn und die γ-Motoneurone im Rückenmark keine Immunreaktivität (Mullen et al., 1992).

1.5.4 *S100 calcium binding protein B* (S100ß)

S100ß wird im zentralen Nervensystem von Astrozyten und Oligodendrozyten exprimiert (Shashoua et al., 1984, Van Eldik & Zimmer, 1987, Whitaker-Azmitia et al., 1990). Demnach dient S100ß als Marker für Gliazellen (Abb. 3), nicht aber für reife Neurone (Su et al., 2021). S100ß wird mit der Plastizität in Entwicklungsstadien und Lern- und Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht (Fazeli et al., 1990). Das Protein stimuliert das Wachstum von Axonen, hemmt die Neurotoxizität und steigert das Überleben von Nervenzellen (Huttunen et al., 2000, Businaro et al., 2006). Intrazellulär ist es als Regulator an der Signaltransduktion und Calciumhomöostase beteiligt (Donato, 2001, Heizmann et al., 2002), wodurch es Apoptose verhindern und die Zellmorphologie regulieren kann (Brewton et al., 2001). Im klinischen Alltag findet es Verwendung als Biomarker für neuronale Zellschäden (Michetti et al., 1980, Misan et al., 2022, Zhu et al., 2022, Richter et al., 2022).

1.6 Ziele der Arbeit

Es soll der Einfluss verschiedener Umweltbedingungen bzw. Erfahrungen auf die adulte Neurogenese im Gehirn der Taube untersucht werden. Hierzu wurde die Expression neu geborener (Nerven-) Zellen zwischen drei Gruppen mit unterschiedlichen Haltungs- und/oder Lernbedingungen verglichen. Die Lerngruppe (LG) wurde weitestgehend im Schlag gehalten und absolvierte ein Lernexperiment mit zweidimensionalen Stimuli in einer Skinnerbox. Die Trainingsgruppe (TG) durfte den Schlag verlassen, nahm an Wettflügen teil und absolvierte ein individuelles Flugtraining. Die Daten der Freifluggruppe (FFG) lagen bereits vor und durften zum Vergleich herangezogen werden (CC BY 4.0 Lizenz, Mehlhorn et al., 2022). Diese Tiere durften den Schlag zum Fliegen verlassen, bekamen aber kein gesondertes Training. Zur Darstellung der neu geborenen Nervenzellen wurden die Marker BrdU, DCX, NeuN und S100ß verwendet. Die Expression dieser wurde in den Subarealen des *Hyperpalliums* und gesamten *Mesopalliums* bestimmt und gegenübergestellt. Um einen rostrocaudalen Unterschied aufzeigen zu können, wurde die Zelldichte der einzelnen Areale ebenfalls von anterior nach posterior dargestellt.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1) Besteht ein Unterschied der adulten Neurogenese zwischen den untersuchten Hirnarealen innerhalb einer Gruppe?
2) Gibt es einen rostrocaudalen Unterschied der Expression neugeborener Nervenzellen innerhalb einer Region?
3) Gibt es Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen bzw. wirkt sich Lernen/Erfahrung positiv auf die adulte Neurogenese aus?
4) Spielt die Art der Erfahrung eine Rolle beim Einfluss auf die adulte Neurogenese?

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Experimentaltiere

Als Modelltier diente die Brieftaube (*Columba livia* f.d.).

Untersucht wurden zwei Gruppen von Tauben (n = 20), die im universitätseigenen Taubenschlag (Gebäude 22.03. Etage 06, Raum 39, Freiluftlabor) ausdrücklich für dieses Experiment gezüchtet und gehalten wurden. Es wurden Tauben beider Geschlechter verwendet. Die Tiere waren zu Versuchsbeginn mindestens 6 Monate alt und geschlechtsreif. Beide Gruppen lebten jeweils in separaten, nebeneinanderliegenden Abteilen der Schlaganlage (Maße 140 x 185 x 200 cm). Beide Abteile waren gleich aufgebaut und verfügten über die gleiche Einrichtung. Diese bestand aus ausreichend Sitzmöglichkeiten, zudem verfügte jedes Abteil über ein großes Fenster und einen Ausflug. Allen Tieren wurden ausreichend Wasser, Futter, Grit und Mineralien zur Verfügung gestellt.

Die Lerngruppe (n = 10) bestand aus vier Weibchen und vier Männchen – bei zwei Tieren war das Geschlecht unbekannt. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 458 g (♀: 467,5 g, ♂: 462,5 g). Die Tiere wurden weitestgehend im Schlag gehalten und bekamen keinen Freiflug.

Die Trainingsgruppe (n = 10) bestand aus sechs Weibchen und vier Männchen. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 483 g (♀: 488 g, ♂: 475 g). Alle Tiere haben in ihrem ersten Lebensjahr erfolgreich an mehreren Brieftaubenwettflügen von 25 - 300 km Länge teilgenommen, zudem durften sie täglich 1-2 Stunden den Schlag verlassen und frei herumfliegen.

Für das Projekt liegt eine gültige Tierversuchsgenehmigung mit der Referenznummer 84-02.04.2014.A345 (Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen) vor.

2.1.2 Zusätzliche Vergleichsdaten

Bei der Auswertung wurde zum Vergleich der bestehende und bereits publizierte Datensatz der Kontrollgruppe, hier als Freifluggruppe bezeichnet, herangezogen (Mehlhorn et al., 2022). Die FFG (n = 9) bestand aus fünf Weibchen und vier Männchen. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 466 g (♀: 458 g, ♂: 477,5 g). Sie hatte keine Erfahrung mit organisierten Wett- oder Orientierungsflügen, nahm nicht an Lernexperimenten teil, durfte jedoch täglich 1-2 Stunden den Schlag verlassen und frei herumfliegen. Die Tiere wurden 9 Wochen nach der BrdU-Injektion perfundiert (siehe 2.2.3). Das weitere Procedere erfolgte analog zur LG und TG, jedoch erfolgte die Dreifachfärbung

mit *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) als Gliazellmarker anstelle von S100ß (siehe 2.2.6). Das GFAP ist ein Intermediärfilament-III-Protein, das für das Zytoskelett in Gliazellen und seine mechanische Festigkeit zuständig ist (Eng et al., 2000). Das Protein kommt im ZNS in Stammzellen, Astrozyten und peripher in nicht-myelinisierenden Schwannzellen und enterischen Gliazellen vor (Abb. 3; Eng et al., 2000, Laranjeira et al., 2011, Gulbransen & Sharkey, 2012). In der Klinik wird es als Biomarker für Verletzungen des ZNS und neuronale Erkrankungen verwendet (Brenner, 2014, Richter et al., 2022).

2.1.3 Puffer und Lösungen

In Anhang 1 sind die Hersteller der Lösungen und Antikörper sowie ihre Vorverdünnungen aufgeführt.

BrdU-Lösung

0,9% isotonische Kochsalzlösung auf 40-50°C erwärmen. 10 mg/ml BrdU darin lösen.

Vorspüllösung für Perfusion

9 g Natriumchlorid (NaCl) bei 40°C in 1000 ml Aqua dest. lösen.

4% Paraformaldehydlösung (Fixativ)

40 g Paraformaldehyd in 800 ml Aqua dest. lösen. Unter dem Abzug auf 65°C erwärmen. Tropfenweise 1 N gesättigtes Natriumhydroxid (NaOH) unter Rühren zugeben, bis Paraformaldehyd gelöst ist. Nach Abkühlen 200 ml 0,6 M Natrium-Phosphatpuffer (PB) zugeben. Auf 1000 ml mit Aqua dest. auffüllen. Lösung bei 4°C im Kühlschrank lagern und vor Gebrauch zweimal filtrieren.

Postfixierer

7,5 g Saccharose in 50 ml Fixativ lösen.

30% Saccharoselösung

15 g Saccharose in 50 ml 0,12 M PB-Puffer lösen.

Isopentan

2-Methylbutan

Puffersammellösung für Gefrierschnitte

0,12 M PB + 0,1% Natriumazid (NaN_3)

2 N Salzsäure (HCl)

834 ml Aqua dest. mit 166 ml 37% HCl (12 N) tropfenweise mischen.

0,6 M Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS-Puffer, Stammlösung)

87,09 g Dikaliumhydrogenphosphat (K_2HPO_4) + 13,79 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (NaH_2PO_4) + 45 g NaCl in 800 ml Aqua dest. lösen. Durch Zutropfen von 37% konzentrierter Salzsäure (2 N HCl) und NaOH pH auf 7,4 einstellen. Lösung auf 1000 ml mit Aqua dest. auffüllen (0,6 M). Stammlösung (0,6 M) mit Aqua dest. 1:5 verdünnen für Gebrauchslösung 0,12 M.

0,6 M PB-Puffer (Stammlösung)

87,09 g K_2HPO_4 + 13,79 g NaH_2PO_4 in 800 ml Aqua dest. lösen. Durch Zutropfen von 37% 2 N HCl und NaOH pH auf 7,4 einstellen. Lösung auf 1000 ml mit Aqua dest. auffüllen (0,6 M). Stammlösung (0,6 M) mit Aqua dest. 1:5 verdünnen für Gebrauchslösung 0,12 M.

Phosphatgepufferte Salzlösung mit Triton-X (PBST)

PBS-Puffer mit 0,3% Triton-X und 3% Ziegenserum mischen.

0,5 M Boratpuffer pH 8,5 (Stammlösung)

30,92 g Borsäure in 1000 ml Aqua dest. lösen. pH auf 8,5 einstellen mit 10 N NaOH (100 g in 250 ml Aqua dest.). Für 0,1 M Gebrauchslösung 6,184 g in 1000 ml Aqua dest. lösen oder Stammlösung mit Aqua dest. 1:5 verdünnen.

Verdünnungslösung für Primärantikörper

100 ml 0,12 M PBS pH 7,4 + 0,3 ml Triton-X + 0,1 g NaN_3

Verdünnungslösung für Sekundärantikörper

100 ml 0,12 M PBS pH 7,4 + 0,3 ml Triton-X

Mounting Solution

1 g Gelatine in 800 ml Aqua dest. bei milder Hitze (max. 40°C) rührend lösen. Auf Raumtemperatur abkühlen lassen. 100 ml 0,12 M PB-Puffer + 100 ml 100% Ethanol zugeben. Lösung bei 4°C im Kühlschrank lagern.

Eindeckmedium

Fluoromount-G®

2.1.4 Antikörper

Antikörper	Wirt	Verdünnung	Hersteller
BrdU	Ratte	1:200	Abcam, Großbritannien
DCX	Kaninchen	1:500	Abcam, Großbritannien
BrdU	Ratte	1:200	AbD Serotec, Großbritannien
NeuN	Maus	1:1000	Merck Millipore, USA
S100ß	Kaninchen	1:500	Abcam, Großbritannien

Tabelle 1: Primärantikörper

Der Primärantikörper für BrdU wechselte, da die Produktion von AbD Serotec eingestellt wurde.

Antigen	Wirt	Markierung	Verdünnung	Hersteller
Ratte-IgG	Ziege	FITC	1:200	Jackson ImmunoResearch, Großbritannien
Kaninchen-IgG	Ziege	Cy3	1:200	Jackson ImmunoResearch, Großbritannien
Ratte-IgG	Ziege	Cy3	1:200	Merck Millipore, USA
Maus-IgG	Esel	Alexa 647	1:200	Dianova, Deutschland
Kaninchen-IgG	Ziege	Alexa 488	1:200	Dianova, Deutschland

Tabelle 2: Sekundärantikörper

2.1.5 Geräte

Schneiden des Gewebes

Mikrotom (Leica SM 2000R, Deutschland) mit Gefrieraufsatz (Reichert-Jung Frigomobil, Deutschland)

Scannen der Hirnschnitte

AxioScan.Z1, Zeiss, Deutschland

Softwares

ZEN 3 blue edition, Zeiss, Deutschland

ZEN 3 black edition, Zeiss, Deutschland

Microsoft Word, USA

Microsoft Excel, USA

IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0.1. IBM Corp. Released 2021. Armonk, New York, USA

2.2 Methoden

2.2.1 Trainingsschema

Woche	1	2 - 4	5 - 9	10 - 12
LG	BrdU i.m.	Verhaltensexperiment	Verhaltensexperiment	Perfusion
TG	BrdU i.m.	Individuelles Training	Freiflug	Perfusion

Tabelle 3: Zeitliches Trainingsschema der Versuchsgruppen
Zu Beginn der Versuche wurde den Tieren intramuskulär (i.m.) 5-Bromo-2´-desoxyuridin (BrdU) beidseits in die Brustmuskeln injiziert. LG: Lerngruppe. TG: Trainingsgruppe.

Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass zu Beginn der Experimente bei allen Tieren eine intramuskuläre Injektion mit einer BrdU-Lösung (50 mg/kg Körpergewicht) an drei aufeinander folgenden Tagen erfolgte. Die Injektion diente dazu, während der Experimente neu entstandene Nervenzellen zu markieren.
Mit den Tieren der Lerngruppe wurde das unter 2.2.2 beschriebene Lernexperiment mit einer Dauer von 8 Wochen durchgeführt. Nach 9 Wochen wurden die Tiere perfundiert (siehe 2.2.3).
Die Tiere der Trainingsgruppe wurden für 2 - 3 Wochen einem individuellen Training (siehe 2.2.2) unterzogen mit einer anschließenden Freiflugphase von 8 Wochen. Die Perfusion fand nach 10 - 12 Wochen statt (siehe 2.2.3).

2.2.2 Experimente

Die Experimente wurden von PD Dr. rer. nat. Julia Mehlhorn und PD Dr. rer. nat. Christina Herold durchgeführt.
Das Lernexperiment für die Lerngruppe zur Überprüfung des Orientierungsverhaltens bzw. kognitiver Leistungen fand in einer so genannten Skinnerbox/Konditionierungsbox statt. Bei der Skinnerbox handelt es sich um eine Box aus Plexiglas mit den Maßen 32 x 26 x 34 cm, in deren Inneren ein Touchscreen-Monitor verschiedene geometrische Symbole präsentiert. Unterhalb davon befindet sich eine Futterluke, die bei entsprechendem Pickverhalten des Tieres Futter anbietet und ab Versuchsbeginn die tägliche Futterration bereitstellt. Das Lernexperiment besteht aus drei Phasen, die jeweils 10 - 30 Minuten andauern: Vorbereitungs-, Lern- und Testphase. Die Vorbereitungsphase beginnt mit dem *Shaping* für 3 - 10 Tage. Dabei wird das Tier daran gewöhnt, sein Futter aus der Futterluke zu bekommen. Daran schließt sich das *Autoshaping* an, bei dem die Tiere lernen, auf einen neutralen Stimulus auf dem Touchscreen-Monitor zu picken, damit ihnen das Futter angeboten wird. Diese Phase kann bis zu 4 Wochen andauern. Darauf folgt die Lernphase zur Konditionierung auf einen speziellen Stimulus. In der Testphase, die mehrere Wochen

in Anspruch nehmen kann, werden verschiedene Kombinationen und Anordnungen aus geometrischen und unterschiedlich gefärbten Stimuli präsentiert, die eine etablierte Möglichkeit darstellen, das Orientierungsverhalten im zweidimensionalen Raum zu überprüfen (Lazareva et al., 2004, Aust & Huber, 2006, Steurer et al., 2012). Es wurden die gleichen Stimuli verwendet wie in Mehlhorn und Rehkämper (Mehlhorn & Rehkämper, 2017).

Das individuelle Training für die Trainingsgruppe bestand darin, die Tiere an 12 möglichst aufeinander folgenden Tagen einmal täglich einzeln an einem anfangs unbekannten Ort aus allen vier Himmelsrichtungen mit einer Luftlinie von ca. 30 km (Köln Ossendorf, Wuppertal Barmen, Mönchengladbach Neuwerk und Duisburg Dellviertel) aufzulassen. Der Taubenschlag war das Ziel.

2.2.3 Perfusion der Tiere

Die Perfusion der Tiere sowie das Schneiden und Färben der Gehirne erfolgte durch PD Dr. rer. nat. Julia Mehlhorn, PD Dr. rer. nat. Christina Herold, Nadine Dechering und Nicole Delhaes.

Nach Abschluss der Experimente wurden die Tiere mit Pentobarbital (70 mg/100 g Körpergewicht) narkotisiert und nach Ausfallen der Reflexe (Krallentest) transkardial perfundiert. Dafür wurde der Brustkorb des Tieres eröffnet und das Herz freigelegt. Die Punktionskanüle wurde in den linken Ventrikel eingeführt und das rechte Atrium zur Entlastung punktiert. Zum Vorspülen wurde das Blut durch eine 0,9%ige Kochsalzlösung (NaCl) mit Hilfe einer Perfusionspumpe mit einem Druck von 150 mmHg herausgewaschen, zwischenzeitlich verstarb das Tier. Daran schloss sich die Perfusion mit dem Fixativ an. Die Hirnentnahme erfolgte, sobald das Fixativ durchgelaufen ist.

Die Gehirne wurden in dem oben beschriebenen Postfixierer (siehe 2.1.3) über Nacht bei 4°C gelagert, am Folgetag in 30% Saccharoselösung überführt und mindestens einen Tag kryoprotektiert. Anschließend wurden die Gehirne in Isopentan eingebettet und bei -70°C tiefgefroren.

2.2.4 Anfertigen der Gefrierschnitte

Mit Hilfe eines Mikrotoms mit Gefrieraufsatz wurden von allen Gehirnen koronare Serienschnitte angefertigt (Schnittdicke 40 µm). Diese wurden zu insgesamt zehn Schnittserien zusammengefasst und in einer Puffersammellösung (siehe 2.1.3) frei flotierend bei 4°C gelagert.

2.2.5 Doppelfärbung BrdU/DCX

Es wurden zwei unterschiedliche Färbungen durchgeführt, um verschiedene Zelltypen und Stadien bestimmen zu können. Um neugeborene postmitotische Nervenzellen sichtbar zu machen, wurde eine Doppelfärbung mit BrdU und DCX durchgeführt. Es wurde von jeder Taube eine willkürlich ausgewählte Serie mit einer doppelten Immunfluoreszenzfärbung behandelt. Die Immunfluoreszenz unterliegt der Antikörper-Antigen-Reaktion, bei der der Primärantikörper das entsprechende Antigen bindet und der fluoreszenzmarkierte Sekundärantikörper an diesen Komplex anknüpft und ihn unter dem Fluoreszenzmikroskop darstellt.

Die frei flotierenden Schnitte wurden zweimal für 5 Minuten in 0,12 M PBS gewaschen. Anschließend wurden die Schnitte für 30 Minuten bei 45°C in 2 N HCl inkubiert, um die DNA zu denaturieren. Danach folgte ein 10-minütiges Waschen in 0,1 M Boratpuffer zum Anheben des pH-Wertes auf ein neutrales Niveau. Die Schnitte wurden zweimal für 10 Minuten in 0,12 M PBS gewaschen und nachfolgend für 60 Minuten bei Raumtemperatur in PBST geblockt. Die Inkubation erfolgte in einem Gemisch aus den Primärantikörpern anti-BrdU (Verdünnung 1:200) und anti-DCX (Verdünnung 1:500) über Nacht bei 4°C. Am darauffolgenden Tag wurden die Schnitte zuerst dreimal für 10 Minuten in 0,12 M PBS gewaschen und hierauf für 2 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus den Sekundärantikörpern (goat anti-rat FITC (grün) und goat anti-rabbit Cy3 (rot) in einer Verdünnung von 1:200) inkubiert. Die folgenden Waschschritte dreimal 10 Minuten in 0,12 M PBS und zweimal 5 Minuten in 0,12 M PB erfolgten unter Abdeckung. Schließlich wurden die Schnitte mit einer Mounting Solution auf Objektträger aufgezogen und in verschließbare Mappen gelegt. Über Nacht wurden diese getrocknet, am Folgetag kurz in Aqua dest. getaucht und mit Fluoromount G® eingedeckt. Die Aufbewahrung erfolgte im Dunkeln bei 4°C.

2.2.6 Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß

Zum weiteren Nachweis BrdU-positiver Zellen wurden an einer weiteren Schnittserie eine Dreifachfärbung mit BrdU und zwei anderen Markern durchgeführt. Die Färbung mit NeuN dient dem Nachweis reifer Neurone, S100ß (sowie GFAP in der FFG) markiert Gliazellen.

Die Inkubation folgte in einem Gemisch aus den Primärantikörpern anti-BrdU (Verdünnung 1:200), anti-NeuN (Verdünnung 1:1000) und anti-S100ß (Verdünnung 1:500) über Nacht bei 4°C. Am darauffolgenden Tag wurden die Schnitte zuerst dreimal für 10 Minuten in 0,12 M PBS gewaschen und hierauf für 2 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus den Sekundärantikörpern (goat anti-rat Cy3 (rot), goat anti-mouse Alexa 647 (blau), goat anti-rabbit Alexa 488 (grün) in einer Verdünnung von 1:200) inkubiert.

Alle weiteren Schritte entsprechen dem oben genannten Verfahren (siehe 2.2.5).

2.2.7 Identifizierung und Einteilung der Hirnregionen

Die Hirnschnitte wurden in 20-facher Vergrößerung eingescannt (AxioScan.Z1, Zeiss, Deutschland) und mit dem Programm ZEN 3 blue/black edition von Zeiss ausgewertet. Die zu auswertenden Scans lagen bereits in digitaler Form vor.

Die Hirnschnitte und -regionen wurden mit Hilfe des *Stereotaxic atlas of the brain of the pigeon* (Karten & Hodos, 1967) ihren entsprechenden Atlasebenen zugeteilt (Abb. 4). Orientiert an Karten & Hodos (1967), Atoji und Wild (2012) und Atoji et al. (2018) wurden die Areale HA, HI, HD und M mit der ZEN 3 blue edition Software händisch eingezeichnet (Abb. 4). Das Programm lieferte die Flächengrößen in mm^2. Die immunreaktiven Zellen wurden in jedem Areal per Hand markiert und von der Software gezählt (siehe 2.2.9).

Das gesamte *Hyperpallium* erstreckt sich in den Atlasebenen von rostral A14.50 bis caudal A7.50. Die Atlasebenen werden in dieser Arbeit beispielhaft als die Ebenen A14.50, A14.00, A12.75, A11.50, A10.25, A9.00, A7.75 zusammengefasst (siehe Anhang 2), um einen rostrocaudalen Vergleich ziehen zu können. Das *Hyperpallium* wird in das HA, HI und HD unterteilt (Reiner et al., 2004). Das HA erstreckt sich von A14.50 bis A7.75, das HI von A14.50 bis A9.00 und das HD von A14.00 bis A7.75. Das *Mesopallium* wurde in dieser Arbeit als Ganzes betrachtet. Es erstreckt sich von rostral A14.50 bis caudal A5.50. Die Atlasebenen des *Mesopalliums* werden in dieser Arbeit beispielhaft als die Ebenen A14.25, A12.75, A11.25, A9.75, A8.25, A6.75, A5.50 zusammengefasst (siehe Anhang 2).

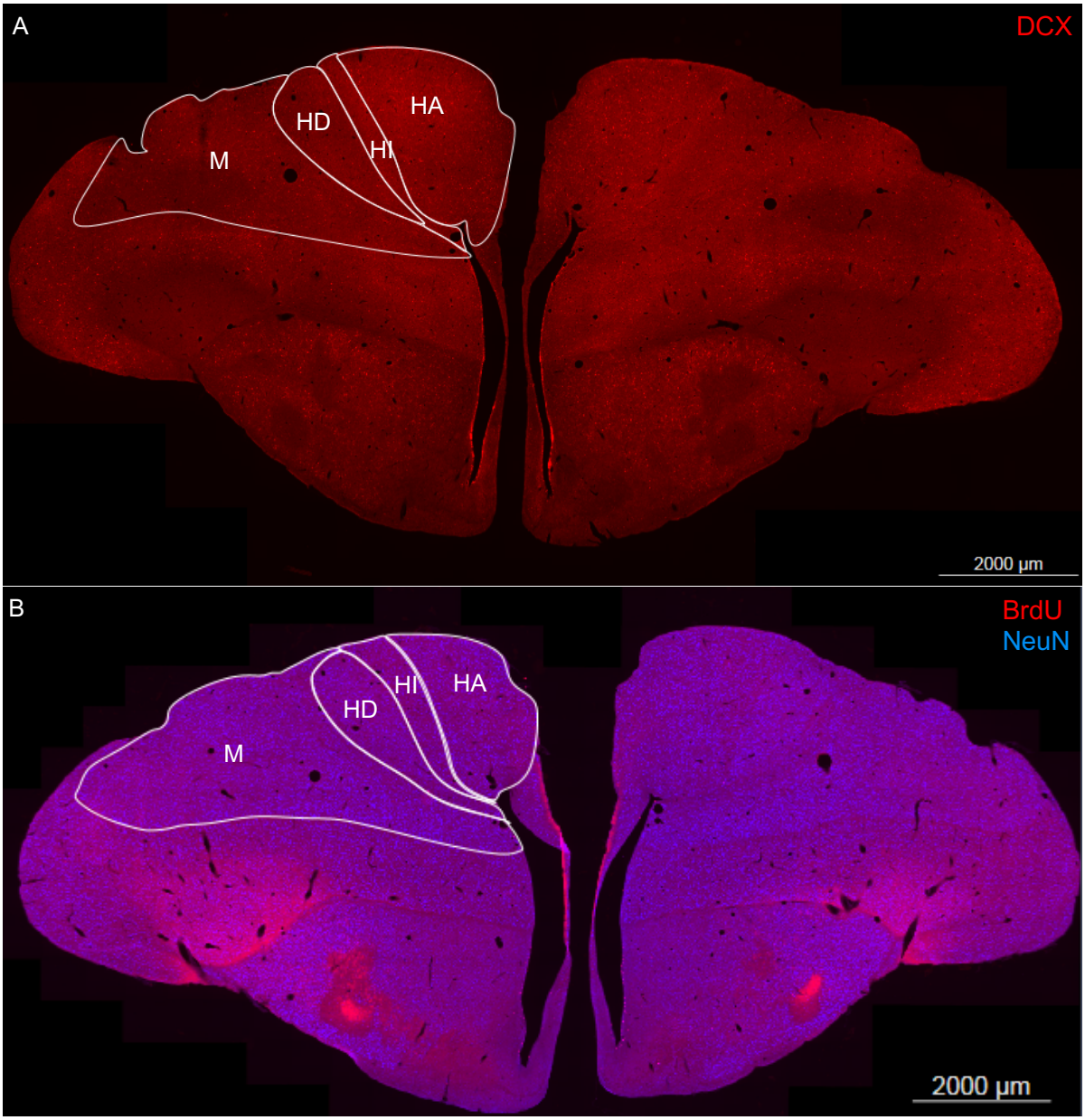

Abb. 4: Frontalschnitte eines Taubenhirns

Die Schnitte sind auf der Höhe der Atlasebene A11.25 nach Karten und Hodos (1967). Eingezeichnet sind die Subregionen des *Hyperpalliums* und das *Mesopallium* (Reiner et al., 2004, Atoji & Wild, 2012, Atoji et al., 2018). Das *Hyperpallium* lässt sich unterteilen in das *Hyperpallium apicale* (HA), *intercalatum* (HI) und *densocellulare* (HD). Ventrolateral davon liegt das *Mesopallium* (M).

A: Die Abbildung zeigt die immunhistochemische Färbung mit dem Marker DCX. Die roten Signale stellen DCX-positive Zellen dar.

B: Die Abbildung zeigt die immunhistochemische Färbung mit den Markern BrdU (rot) und NeuN (blau).

2.2.8 Identifizierung verschiedener Zelltypen

In der Doppelfärbung färben sich die DCX-positiven Zellen rot (Abb. 5A1+A2) und die BrdU-positiven Zellen grün an (Abb. 5A3). Man unterscheidet morphologisch zwei verschiedene DCX-positive Zellen: die größeren multipolaren triangulären (DCX-tri) und die kleineren bipolaren ovoidalen (DCX-ov) Zellen (Abb. 5A1+A2).

In der Dreifachfärbung erscheinen die BrdU-positiven Zellen rot (Abb. 5B1), die BrdU/NeuN-doppelpositiven Zellen rosa (Abb. 5B3) und die BrdU/S100ß-doppelpositiven Zellen gelb (Abb. 5C2).

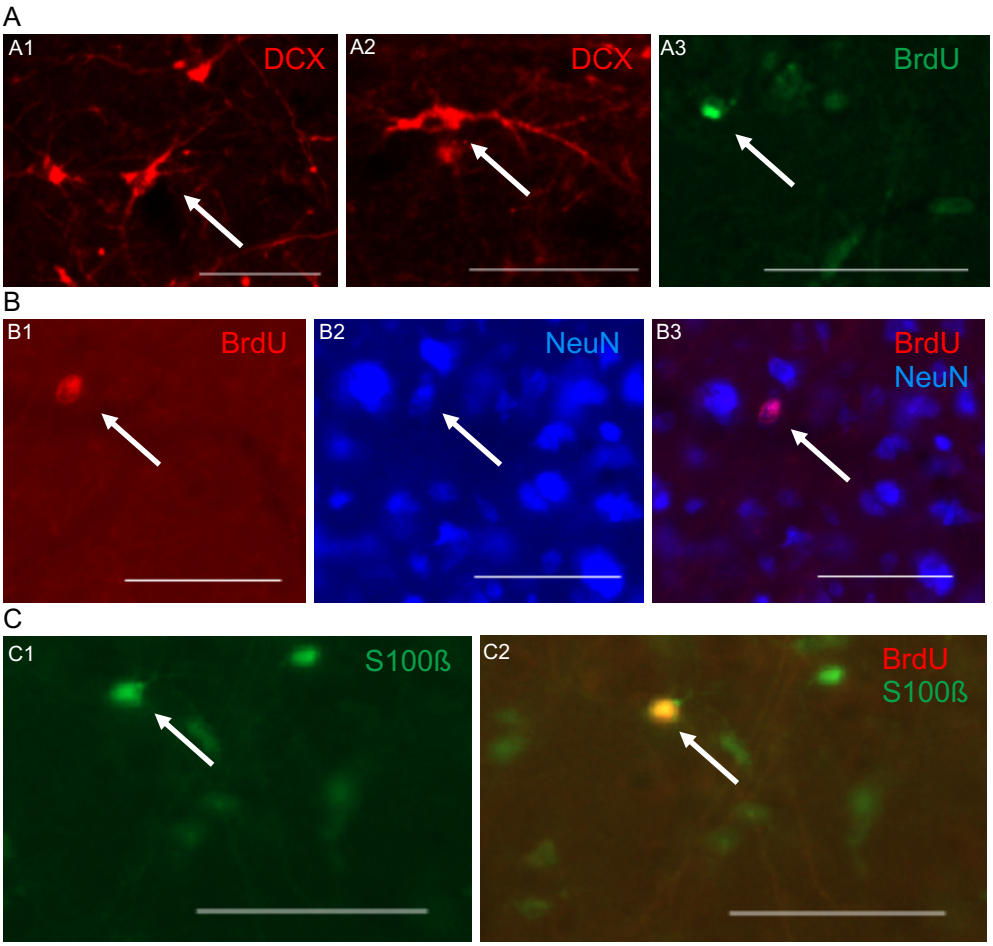

Abb. 5: Expression der neurogenen Marker

A: Doppelfärbung BrdU/DCX. Die trianguläre Zelle (A1) unterscheidet sich in ihrer Morphologie von der ovoidalen Zelle (A2). Die BrdU-positive Zelle (A3) ist grün markiert.

B: BrdU/NeuN-Färbung. BrdU-positive Zelle (B1), NeuN-positive Zelle (B2), BrdU/NeuN-doppelpositive Zelle (B3).

C: BrdU/S100ß-Färbung. S100ß-positive Zelle (C1), BrdU/S100ß-doppelpositive Zelle (C2).

Maßstab = 50 µm

2.2.9 Auswertung der ermittelten Daten

Aus den Rohdaten (Fläche, Zellzahl) wurden mit Microsoft Excel die Zellzahlen pro mm^2 bestimmt und daraus Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler für die einzelnen Areale und die Ebenen der Areale berechnet. Diese Daten wurden in IBM SPSS Statistics 28.0.1 überführt und mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft - die Daten sind nicht normalverteilt, weshalb nicht-parametrische Tests angewendet wurden.

Da die drei Gruppen unter unterschiedlichen Bedingungen gehalten wurden und sie somit als unabhängig gelten, wurde der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich zwischen diesen angewendet. Es wurde untersucht, ob ein Unterschied in der Zelldichte in denselben Arealen besteht. Lag ein signifikantes Ergebnis vor, wurden zusätzlich paarweise Vergleiche mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Innerhalb einer Gruppe wurde die Friedman-ANOVA durchgeführt, da dieselben Tiere untersucht wurden. Mithilfe derer wurde geprüft, ob es einen Unterschied der Zelldichte zwischen den verschiedenen Arealen gibt. Weiterhin wurde ermittelt, ob sich ein Unterschied der Zelldichte von rostral nach caudal nachweisen lässt. Bei signifikanten Ergebnissen wurden Paarvergleiche mittels des Wilcoxon-Tests herangezogen.

Das Signifikanzlevel wurde auf 5% festgelegt. Demnach sind Ergebnisse mit $p \leq 0{,}05$* signifikant, $p \leq 0{,}01$** sehr signifikant und $p \leq 0{,}001$*** hoch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der BrdU-positiven Zellen zwischen den Färbungen

Vergleicht man die Anzahl der BrdU-positiven Zellen aus der Doppelfärbung BrdU/DCX mit denen der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß sind diese bei beiden Färbungen annähernd gleich verteilt und nicht signifikant voneinander zu unterscheiden (HA: p = 0,492; HI: p = 0,836; HD: p = 0,566; M: p = 0,811). In den folgenden Abschnitten werden die BrdU-positiven Zellen aus der Dreifachfärbung aufgezeigt.

3.2 Lerngruppe

3.2.1 Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium*

Bei der DCX-Färbung zeigen sich in der Friedman-ANOVA über das gesamte *Hyperpallium* und *Mesopallium* keine signifikanten Unterschiede in den DCX-positiven ($\chi^2(3) = 7,68$; $p = 0,053$), triangulären ($\chi^2(3) = 7,2$; $p = 0,066$) oder ovoidalen Zellen ($\chi^2(3) = 6,96$; $p = 0,073$). Deskriptiv finden sich im M sowohl die meisten DCX-positiven als auch die meisten ovoidalen Zellen, HA weist die meisten triangulären DCX-positiven Zellen auf (Tabelle 4). Im HD ist die Dichte aller Zellen am geringsten. Die Dichte der ovoidalen DCX-positiven Zellen übersteigt immer die der triangulären (Abb. 6A).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigen sich in der Friedman-ANOVA über das gesamte *Hyperpallium* und *Mesopallium* keine signifikanten Unterschiede in den BrdU-positiven Zellen ($\chi^2(3) = 5,88$; $p = 0,118$), aber signifikante Unterschiede in den BrdU/NeuN-positiven ($\chi^2(3) = 14,76$; $p = 0,002$) und BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(3) = 7,88$; $p = 0,049$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Arealen HA, HI, HD und M zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 6B): die BrdU/NeuN-positiven Zellen kommen im HD am häufigsten vor, ihre geringste Anzahl findet sich wiederum im HA (Tabelle 5, $W = 0$; $p = 0,005$). Weiterhin bestehen signifikante Unterschiede zwischen HD und HI ($W = 50$; $p = 0,022$) bzw. M ($W = 52$; $p = 0,013$) sowie M und HA ($W = 7$; $p = 0,037$). Bei den BrdU/S100ß-positiven Zellen unterschieden sich das HA von dem HI signifikant ($W = 2$; $p = 0,015$).

Areal	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
HA	3,207 ± 0,720	0,983 ± 0,321	2,212 ± 0,448
HI	3,109 ± 0,485	0,946 ± 0,189	2,166 ± 0,362
HD	2,152 ± 0,251	0,519 ± 0,103	1,633 ± 0,243
M	3,713 ± 0,799	0,750 ± 0,174	2,967 ± 0,662

Tabelle 4: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Lerngruppe

Areal	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
HA	1,180 ± 0,239	4,832 ± 1,013	0,360 ± 0,074
HI	1,201 ± 0,313	5,817 ± 1,771	0,634 ± 0,116
HD	2,138 ± 0,460	9,978 ± 1,893	0,764 ± 0,198
M	1,325 ± 0,184	5,661 ± 1,244	0,516 ± 0,059

Tabelle 5: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Lerngruppe

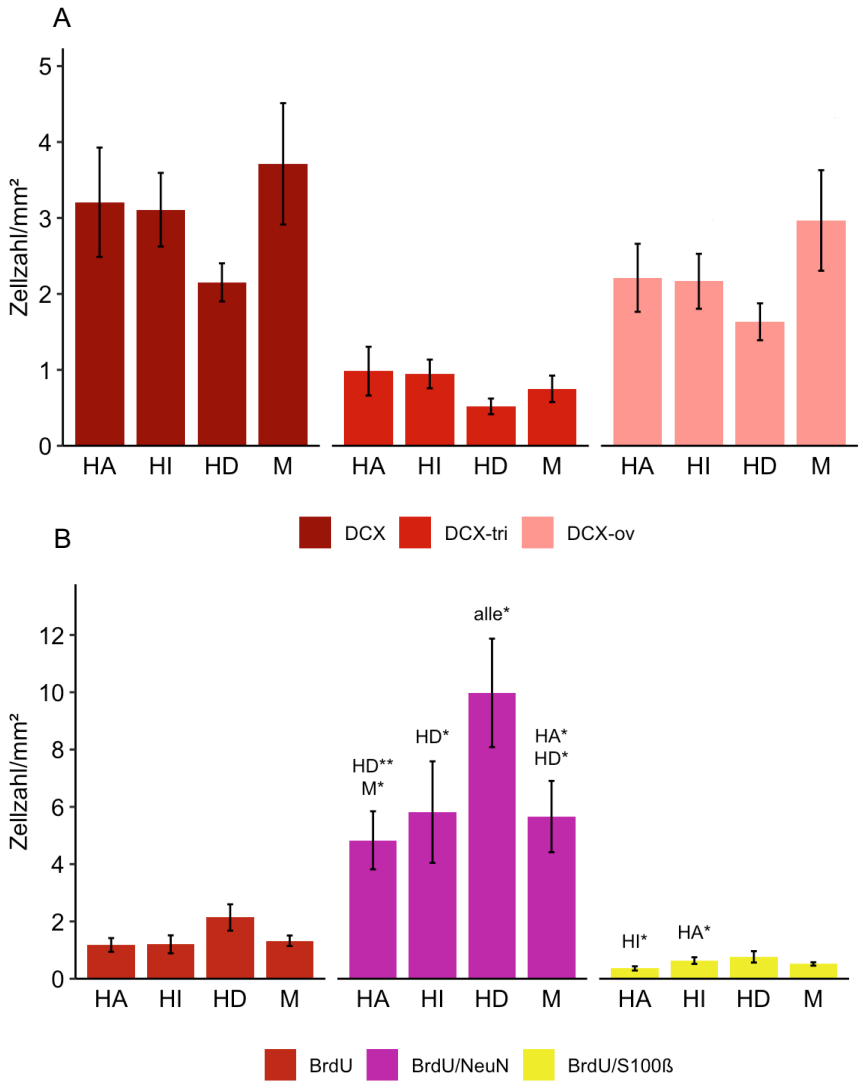

Abb. 6: Vergleich der Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Lerngruppe

A: Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm² im *Hyperpallium apicale* (HA), *intercalatum* (HI), *densocellulare* (HD) und *Mesopallium* (M).

B: Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² im HA, HI, HD und M.

Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.2.2 Zelldichte im *Hyperpallium apicale* entlang der rostrocaudalen Achse

Im Folgenden wird exemplarisch die höchste und niedrigste Zelldichte beschrieben. Die Mittelwerte ± Standardfehler finden sich in den Tabellen 6 - 13. Die statistischen Ergebnisse sind den Abbildungen zu entnehmen und in Anhang 3 einzeln aufgeführt.

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das HA signifikante Unterschiede in den DCX-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 19{,}03$; $p = 0{,}004$) und den ovoidalen Zellen ($\chi^2(6) = 22{,}39$; $p = 0{,}001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den triangulären Zellen ($\chi^2(6) = 9{,}09$; $p = 0{,}169$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 7): es zeigen sich im HA die meisten DCX-positiven Zellen in der Ebene A14.50 und die wenigsten bei A7.75 (Tabelle 6, $W = 50$; $p = 0{,}022$). Die Dichte der ovoidalen Zellen ist ebenfalls bei A14.50 am höchsten und bei A9.00 am niedrigsten ($W = 53$; $p = 0{,}009$). Die Dichte der ovoidalen Zellen übersteigt immer die der triangulären. Blendet man Ebene A11.50 aus, besteht ein kontinuierlicher Rückgang der Anzahl DCX-positiver Zellen von rostral nach caudal. Dieser ist vor allem durch die Abnahme von ovoidalen DCX-positiven Zellen bedingt.

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.50	4,997 ± 0,745	0,606 ± 0,090	4,391 ± 0,655
A14.00	4,171 ± 0,841	1,121 ± 0,372	3,050 ± 0,649
A12.75	3,391 ± 0,508	0,721 ± 0,125	2,670 ± 0,427
A11.50	4,069 ± 0,555	0,904 ± 0,162	3,164 ± 0,395
A10.25	2,595 ± 0,675	0,801 ± 0,229	1,741 ± 0,464
A9.00	2,438 ± 0,681	0,901 ± 0,270	1,537 ± 0,449
A7.75	2,298 ± 0,675	0,592 ± 0,223	1,706 ± 0,494

Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der DCX-Färbung im HA nach Ebenen in der Lerngruppe

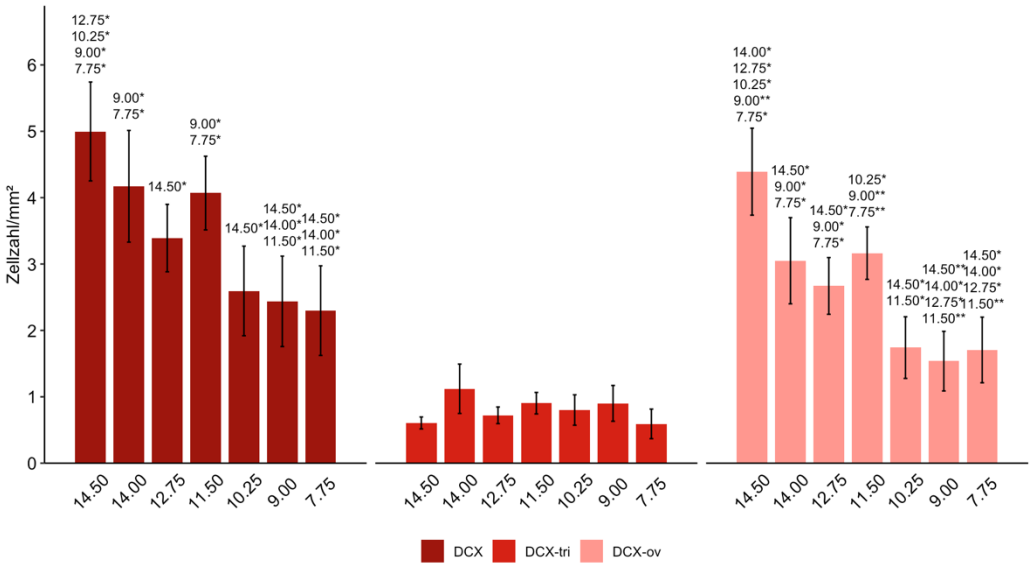

Abb. 7: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Lerngruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 von rostral (A14.50) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das HA signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(6) = 35,44$; $p < 0,001$) und BrdU/NeuN-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 41,79$; $p < 0,001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 9,71$; $p = 0,137$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 8): im HA kommen die meisten BrdU-positiven Zellen in der Atlasebene A9.00 und die wenigsten in der Atlasebene A14.50 vor (Tabelle 7, $W = 1$; $p = 0,007$). Das Auftreten der BrdU/NeuN-positiven Zellen steigt von rostral A14.50 bis caudal A9.00 an ($W = 0$; $p = 0,005$), danach fällt die Zellzahl wieder ab.

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.50	0,083 ± 0,120	0,567 ± 0,052	0,125 ± 0,019
A14.00	0,656 ± 0,192	2,066 ± 0,555	0,436 ± 0,093
A12.75	1,040 ± 0,227	3,314 ± 0,670	0,338 ± 0,079
A11.50	1,015 ± 0,189	4,640 ± 1,072	0,335 ± 0,105
A10.25	1,669 ± 0,197	6,972 ± 1,011	0,198 ± 0,104
A9.00	2,314 ± 0,354	9,059 ± 1,722	0,371 ± 0,103
A7.75	1,968 ± 0,428	6,053 ± 0,820	0,310 ± 0,077

Tabelle 7: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HA nach Ebenen in der Lerngruppe

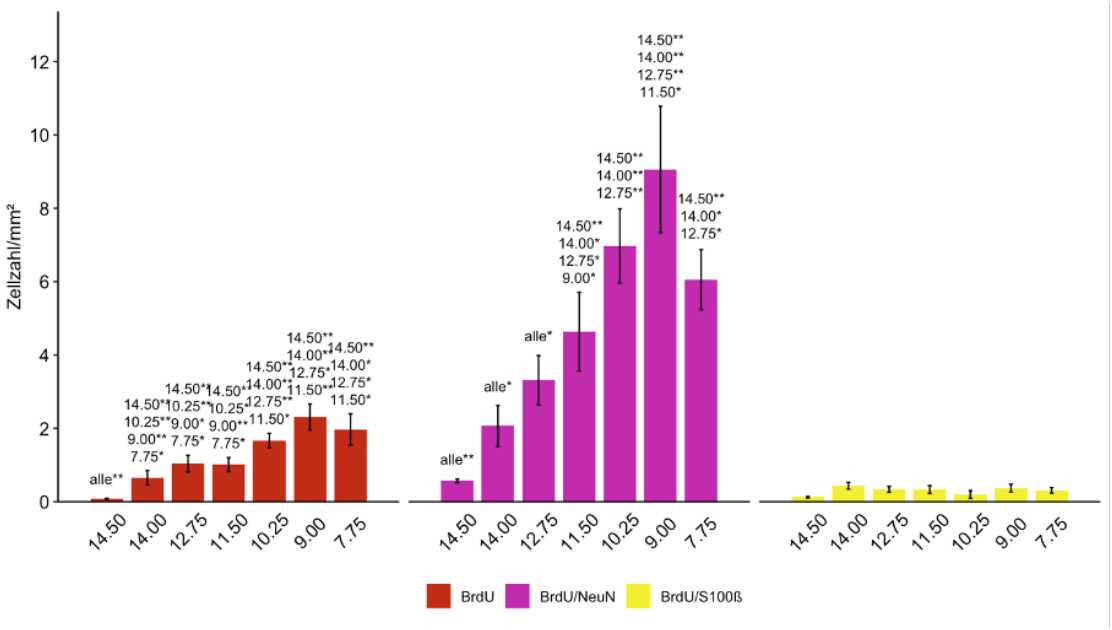

Abb. 8: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm^2 von rostral (A14.50) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.2.3 Zelldichte im *Hyperpallium intercalatum* entlang der rostrocaudalen Achse

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das HI signifikante Unterschiede sowohl in den DCX-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 15,89$; $p = 0,007$) als auch in den triangulären ($\chi^2(5) = 29,66$; $p < 0,001$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(5) = 23,42$; $p < 0,001$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 9): es zeigt sich im HI die höchste Dichte an DCX-positiven Zellen in Ebene A9.00 und die geringste in Ebene A10.25 (Tabelle 8, $W = 8$; $p = 0,047$). An triangulären Zellen finden sich mit einem sehr signifikanten Unterschied ($W = 0$; $p = 0,007$) die meisten Zellen in Ebene A9.00 und gar keine Zellen bei A14.50. Die ovoidalen Zellen sind umgekehrt verteilt: mit höchster Dichte bei A14.50 und niedrigster Dichte bei A9.00 ($W = 54$; $p = 0,006$).

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.50	3,692 ± 0,454	0	3,692 ± 0,454
A14.00	4,578 ± 1,023	0,976 ± 0,156	3,619 ± 1,043
A12.75	2,641 ± 0,609	0,425 ± 0,107	2,217 ± 0,509
A11.50	2,934 ± 0,278	0,667 ± 0,073	2,267 ± 0,225
A10.25	2,379 ± 0,661	0,938 ± 0,348	1,441 ± 0,397
A9.00	4,787 ± 0,588	3,974 ± 0,605	0,813 ± 0,196

Tabelle 8: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HI nach Ebenen in der Lerngruppe

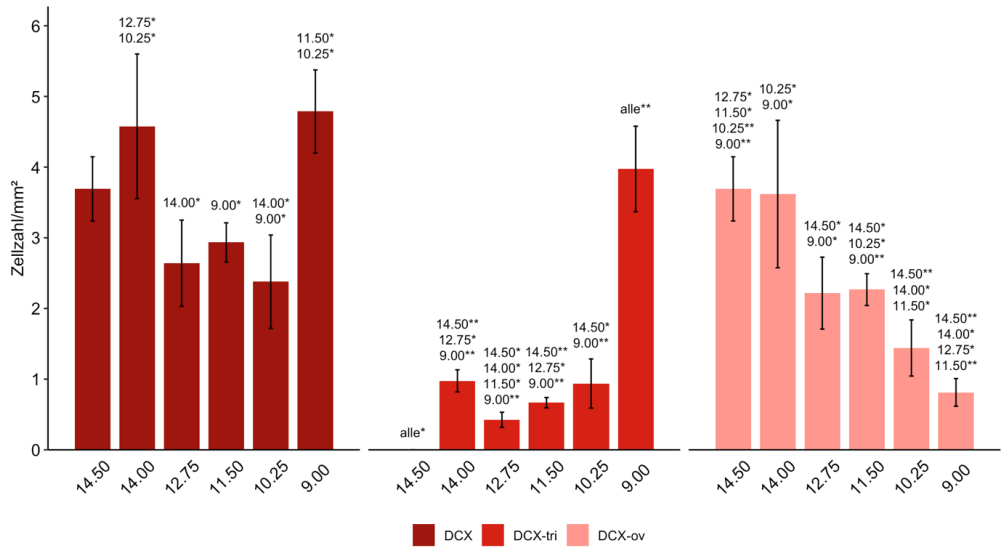

Abb. 9: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Lerngruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 von rostral (A14.50) bis caudal (A9.00). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das HI signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(5) = 26{,}39$; $p < 0{,}001$), BrdU/NeuN- ($\chi^2(5) = 33{,}31$; $p < 0{,}001$) und BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 16{,}77$; $p = 0{,}005$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 10): im HI befindet sich die höchste Zellzahl für die BrdU-positiven Zellen bei A9.00 und die niedrigste bei A14.50 (Tabelle 9, $W = 0$; $p = 0{,}004$). Das Vorkommen dieses Zelltyps steigt von rostral nach caudal an. Die BrdU/NeuN-Zelldichte ist bei A11.50 am höchsten und nach rostral absteigend bei A14.50 am niedrigsten ($W = 55$; $p = 0{,}005$). Die meisten BrdU/S100ß-positiven Zellen finden sich mit einem sehr signifikanten Unterschied ($W = 54$; $p = 0{,}007$) bei A10.25 und die wenigsten bei A14.50.

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.50	0,264 ± 0,039	0,656 ± 0,060	0,128 ± 0,019
A14.00	0,742 ± 0,188	2,892 ± 0,446	0,628 ± 0,087
A12.75	1,430 ± 0,329	5,448 ± 1,043	0,680 ± 0,137
A11.50	1,559 ± 0,355	9,586 ± 2,456	0,415 ± 0,145
A10.25	1,580 ± 0,242	5,091 ± 0,804	0,954 ± 0,180
A9.00	2,504 ± 0,226	8,549 ± 0,062	0,670 ± 0,100

Tabelle 9: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HI nach Ebenen in der Lerngruppe

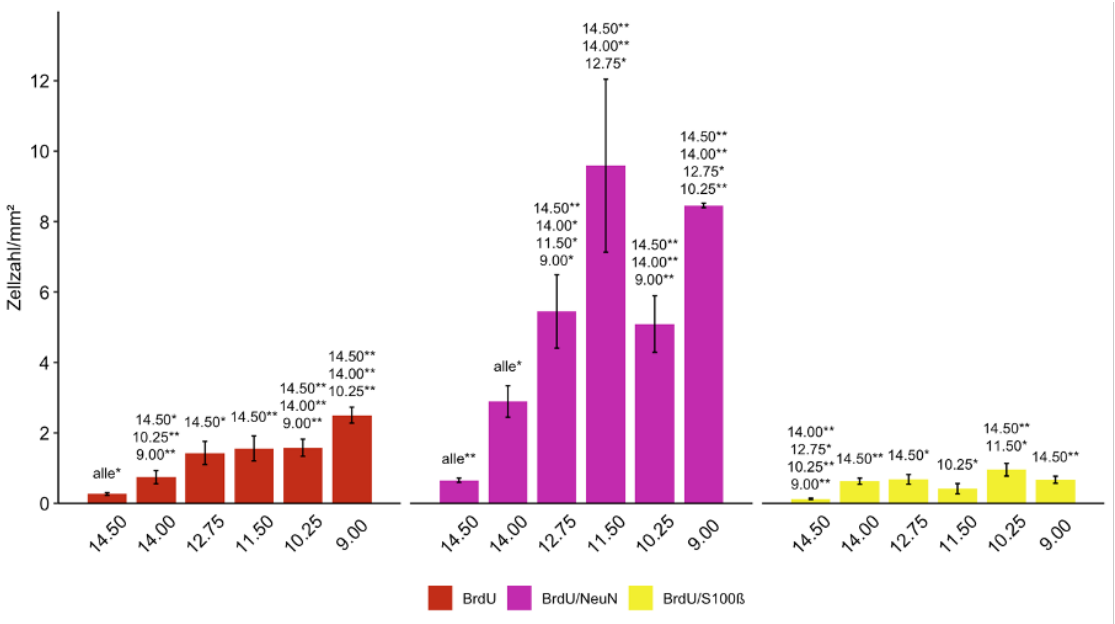

Abb. 10: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.50) bis caudal (A9.00). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.2.4 Zelldichte im *Hyperpallium densocellulare* entlang der rostrocaudalen Achse

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das HD signifikante Unterschiede sowohl in den DCX-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 16{,}34$; $p = 0{,}006$) als auch in den triangulären ($\chi^2(5) = 16{,}97$; $p = 0{,}005$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(5) = 15{,}99$; $p = 0{,}007$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 11): im HD finden sich die meisten DCX-positiven Zellen bei A14.00 und die wenigsten bei A7.75 (Tabelle 10, $W = 53$; $p = 0{,}009$). Klammert man Ebene A9.00 aus, kann man ein kontinuierliches Absinken der Zelldichte der Gesamtzellen von rostral nach caudal beobachten. Die Verteilung der ovoidalen Zellen ist bei A14.00 am größten

und A10.25 am kleinsten und sinkt zwischen diesen Ebenen von rostral nach caudal ab (W = 3; p = 0,013). Die Dichte der ovoidalen Zellen übersteigt immer die der triangulären.

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.00	3,870 ± 1,056	0,662 ± 0,221	3,208 ± 0,959
A12.75	3,145 ± 0,658	0,438 ± 0,090	2,707 ± 0,653
A11.50	2,616 ± 0,382	0,534 ± 0,118	2,082 ± 0,272
A10.25	1,370 ± 0,269	0,539 ± 0,187	0,831 ± 0,200
A9.00	1,700 ± 0,494	0,496 ± 0,177	1,204 ± 0,504
A7.75	1,106 ± 0,285	0	1,106 ± 0,285

Tabelle 10: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HD nach Ebenen in der Lerngruppe

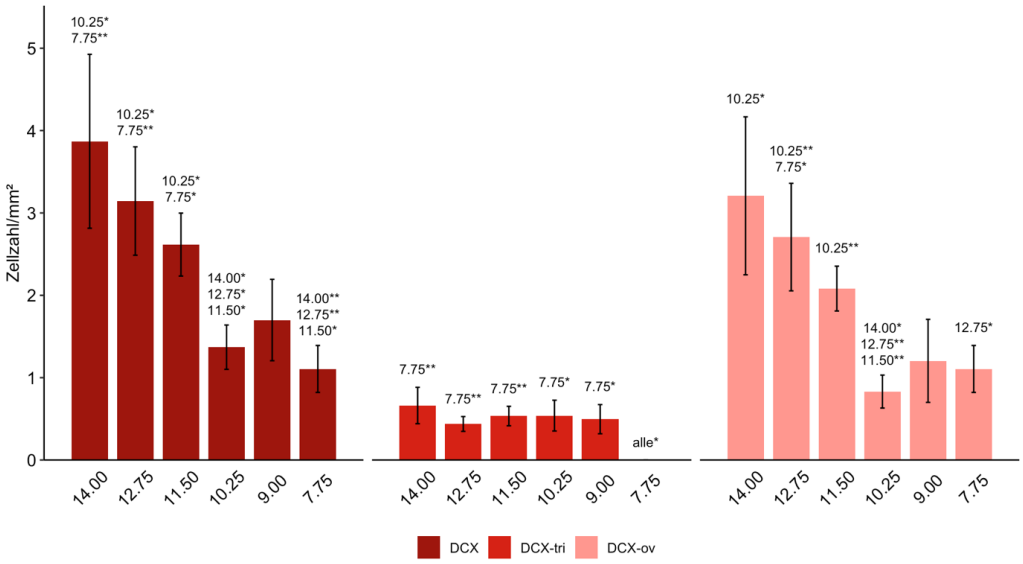

Abb. 11: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Lerngruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 von rostral (A14.00) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das HD signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(5) = 25,6$; $p < 0,001$), BrdU/NeuN- ($\chi^2(5) = 26,23$; $p < 0,001$) und BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 14,44$; $p = 0,013$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 12): im HD ist die Dichte der BrdU-positiven Zellen bei A7.75 am höchsten und bei A14.00 am geringsten (Tabelle 11, W = 0; p = 0,005). Die Anzahl BrdU/NeuN-positiver Zellen ist ebenfalls bei A7.75 am größten und bei A14.00 am geringsten (W = 0; p = 0,005).

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.00	1,067 ± 0,377	4,040 ± 1,117	0,388 ± 0,080
A12.75	2,885 ± 0,779	9,825 ± 2,255	1,226 ± 0,707
A11.50	3,587 ± 1,487	15,447 ± 4,294	1,110 ± 0,308
A10.25	3,950 ± 1,051	13,557 ± 1,872	0,425 ± 0,107
A9.00	2,126 ± 0,350	13,745 ± 1,274	0,791 ± 0,373
A7.75	7,880 ± 0,000	16,777 ± 0,000	0,958 ± 0,000

Tabelle 11: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HD nach Ebenen in der Lerngruppe

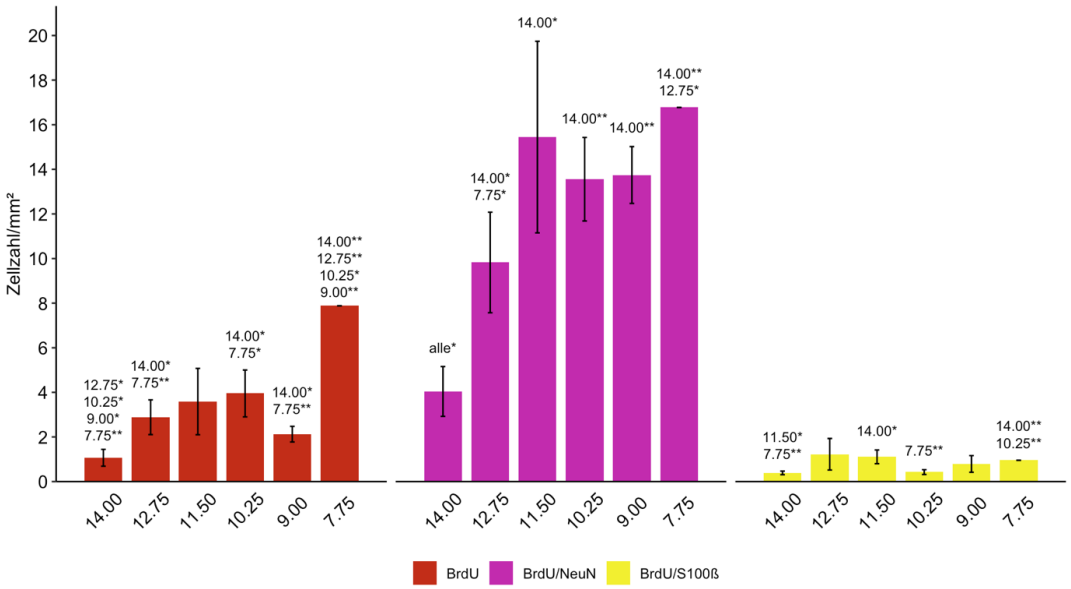

Abb. 12: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.00) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.2.5 Zelldichte im *Mesopallium* entlang der rostrocaudalen Achse

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das M signifikante Unterschiede in den DCX-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 23{,}58$; $p < 0{,}001$) und den ovoidalen Zellen ($\chi^2(6) = 23{,}88$; $p < 0{,}001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den triangulären Zellen ($\chi^2(6) = 5{,}11$; $p = 0{,}529$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 13): im M finden sich caudal bei A5.50 die meisten DCX-positiven Zellen und nach rostral A9.75 absteigend die wenigsten (Tabelle 12, W = 52; p = 0,013). Die ovoidalen Zellen sind ebenfalls bei A5.50 am größten und nach rostral A9.75 fallend am geringsten (W = 50; p = 0,022).

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.25	3,954 ± 0,687	0,797 ± 0,233	3,157 ± 0,564
A12.75	2,687 ± 0,698	0,526 ± 0,137	2,160 ± 0,583
A11.25	2,838 ± 0,610	0,451 ± 0,082	2,387 ± 0,538
A9.75	1,708 ± 0,318	0,503 ± 0,066	1,225 ± 0,276
A8.25	4,078 ± 1,787	0,993 ± 0,321	3,085 ± 1,553
A6.75	4,721 ± 1,092	1,201 ± 0,368	3,520 ± 0,795
A5.50	5,870 ± 1,318	1,317 ± 0,623	4,554 ± 1,132

Tabelle 12: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der DCX-Färbung im M nach Ebenen in der Lerngruppe

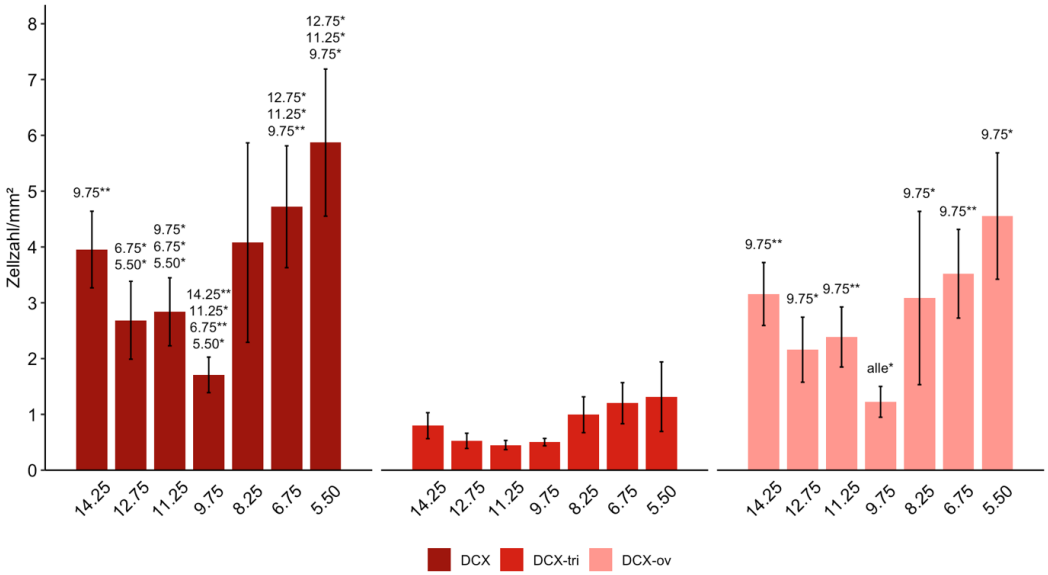

Abb. 13: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Lerngruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.25) bis caudal (A5.50). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das M signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(6) = 38,61$; $p < 0,001$), BrdU/NeuN- ($\chi^2(6) = 34,71$; $p < 0,001$) und BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 18,32$; $p = 0,005$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 14): im M ist die Dichte der BrdU-positiven Zellen bei A5.50 am höchsten und bei A14.25 am niedrigsten (Tabelle 13, $W = 0$, $p = 0,005$). Es lässt sich somit ein signifikanter Anstieg der BrdU/NeuN-positiven Zellen von rostral nach caudal beobachten. Insgesamt ist die Anzahl BrdU/S100ß-positiver Zellen gering: bei A5.50 zeigen sich die meisten und nach rostral A11.25 absteigend die wenigsten Zellen ($W = 3$; $p = 0,013$).

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.25	0,644 ± 0,190	1,762 ± 0,339	0,358 ± 0,052
A12.75	0,769 ± 0,215	4,096 ± 1,421	0,452 ± 0,090
A11.25	0,739 ± 0,070	4,996 ± 1,055	0,260 ± 0,043
A9.75	1,407 ± 0,249	6,051 ± 1,182	0,598 ± 0,134
A8.25	2,385 ± 0,365	8,009 ± 2,268	0,629 ± 0,109
A6.75	1,995 ± 0,382	9,022 ± 1,793	0,681 ± 0,085
A5.50	3,969 ± 0,608	14,291 ± 1,308	0,740 ± 0,158

Tabelle 13: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im M nach Ebenen in der Lerngruppe

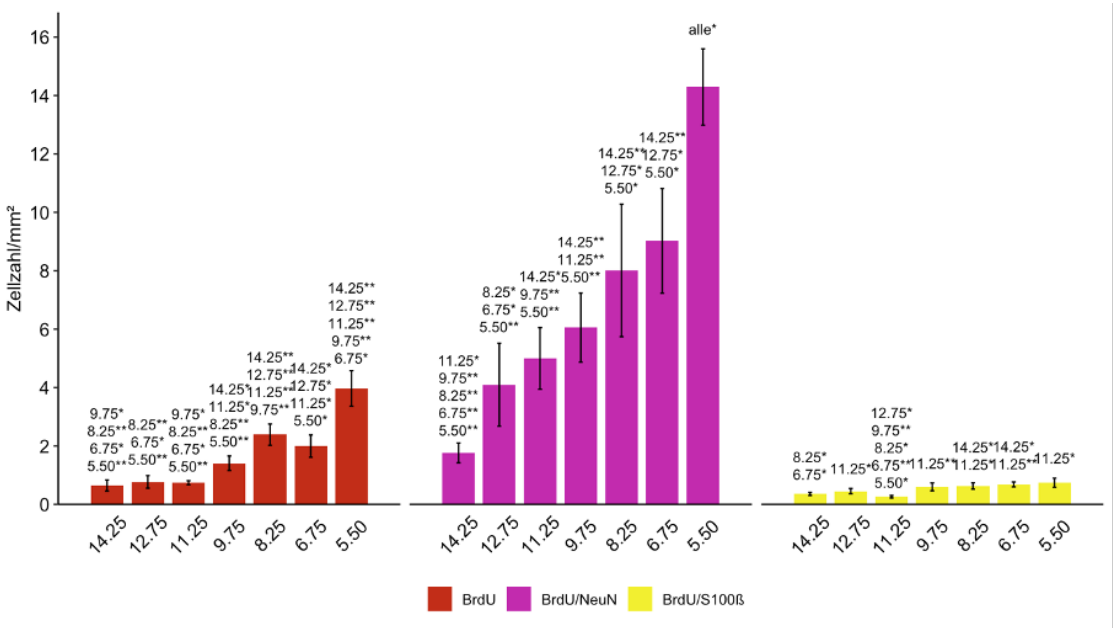

Abb. 14: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.25) bis caudal (A5.50). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.3 Trainingsgruppe

3.3.1 Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium*

Bei der DCX-Färbung zeigen sich in der Friedman-ANOVA über das gesamte *Hyperpallium* und *Mesopallium* keine signifikanten Unterschiede in den DCX-positiven ($\chi^2(3) = 7{,}8$; $p = 0{,}051$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(3) = 5{,}04$; $p = 0{,}169$); ein signifikanter Unterschied findet sich in den triangulären Zellen ($\chi^2(3) = 12{,}96$; $p = 0{,}005$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Arealen HA, HI, HD und M zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 15A): der Unterschied zwischen der Gesamtzahl der triangulären Zellen ist zwischen HA und HD (Tabelle 14, $W = 48$; $p = 0{,}037$) signifikant. Weiterhin zeigt HI eine sehr signifikant höhere Anzahl an triangulären Zellen als HD ($W = 2$; $p = 0{,}009$). Die Dichte der ovoidalen Zellen übersteigt immer die der triangulären.

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigen sich in der Friedman-ANOVA über das gesamte *Hyperpallium* und *Mesopallium* keine signifikanten Unterschiede in den BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(3) = 6{,}73$; $p = 0{,}081$), aber signifikante Unterschiede in den BrdU-positiven ($\chi^2(3) = 9{,}4$; $p = 0{,}024$) und BrdU/NeuN-positiven Zellen ($\chi^2(3) = 12{,}47$; $p = 0{,}006$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Arealen HA, HI, HD und M zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 15B): die Anzahl der BrdU-positiven Zellen ist im HI am höchsten und im HA am niedrigsten (Tabelle 15, $W = 3$; $p = 0{,}021$). Es besteht ebenfalls eine signifikante Unterscheidung zwischen HD und HA ($W = 1$; $p = 0{,}011$). Die Dichte der BrdU/NeuN-positiven Zellen ist im HD am höchsten und HI am niedrigsten ($W = 45$; $p = 0{,}008$).

Areal	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
HA	17,000 ± 3,867	4,447 ± 1,534	12,555 ± 2,725
HI	15,464 ± 3,343	4,128 ± 1,186	11,336 ± 2,468
HD	12,374 ± 2,350	2,785 ± 0,851	9,588 ± 1,756
M	15,284 ± 3,629	3,686 ± 1,277	11,662 ± 2,547

Tabelle 14: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Trainingsgruppe

Areal	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
HA	0,613 ± 0,303	6,569 ± 1,992	1,006 ± 0,218
HI	1,082 ± 0,460	6,403 ± 1,811	0,967 ± 0,129
HD	1,068 ± 0,413	7,864 ± 2,016	0,701 ± 0,107
M	0,781 ± 0,284	6,412 ± 1,826	0,777 ± 0,165

Tabelle 15: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Trainingsgruppe

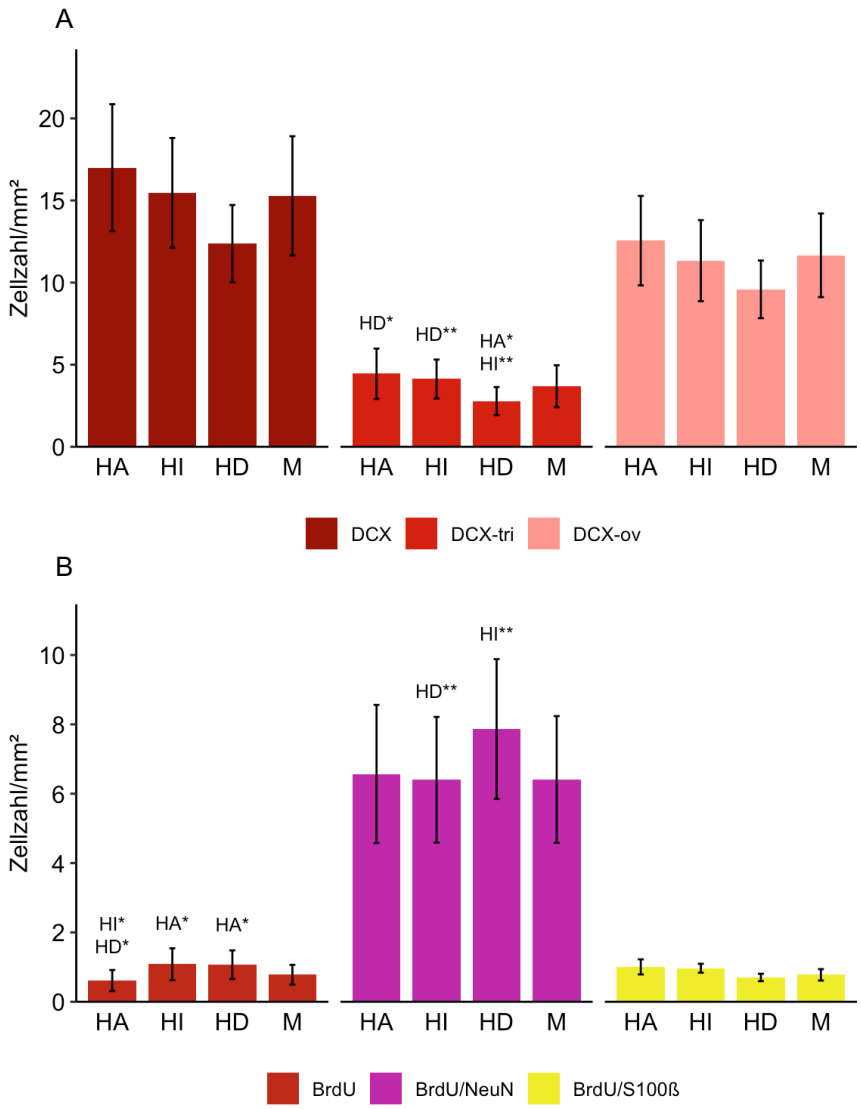

Abb. 15: Vergleich der Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Trainingsgruppe

A: Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 im *Hyperpallium apicale* (HA), *intercalatum* (HI), *densocellulare* (HD) und *Mesopallium* (M).

B: Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm^2 im HA, HI, HD und M.

Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.3.2 Zelldichte im *Hyperpallium apicale* entlang der rostrocaudalen Achse

Im Folgenden wird exemplarisch die höchste und niedrigste Zelldichte beschrieben. Die Mittelwerte ± Standardfehler finden sich in den Tabellen 16 - 23 . Die statistischen Ergebnisse sind den Abbildungen zu entnehmen und in Anhang 3 einzeln aufgeführt.

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das HA signifikante Unterschiede in den triangulären DCX-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 12{,}99$; $p = 0{,}043$), aber keine signifikanten Unterschiede in den gesamten ($\chi^2(6) = 5{,}1$; $p = 0{,}531$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(6) = 8{,}19$; $p = 0{,}225$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen

zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 16): die Dichte triangulärer Zellen ist bei A7.75 am höchsten und bei A9.00 am geringsten (Tabelle 16, W = 48; p = 0,037). Die Dichte der ovoidalen Zellen übersteigt immer die der triangulären.

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.50	14,326 ± 0,884	4,968 ± 0,148	9,358 ± 0,736
A14.00	15,858 ± 4,008	6,017 ± 2,488	9,841 ± 1,733
A12.75	15,154 ± 3,564	4,635 ± 1,797	10,519 ± 2,827
A11.50	15,421 ± 3,061	3,688 ± 1,121	11,738 ± 2,403
A10.25	16,504 ± 3,432	4,019 ± 1,454	12,491 ± 2,950
A9.00	17,978 ± 4,604	2,362 ± 1,066	15,615 ± 4,158
A7.75	25,498 ± 8,181	7,457 ± 2,754	20,041 ± 5,975

Tabelle 16: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der DCX-Färbung im HA nach Ebenen in der Trainingsgruppe

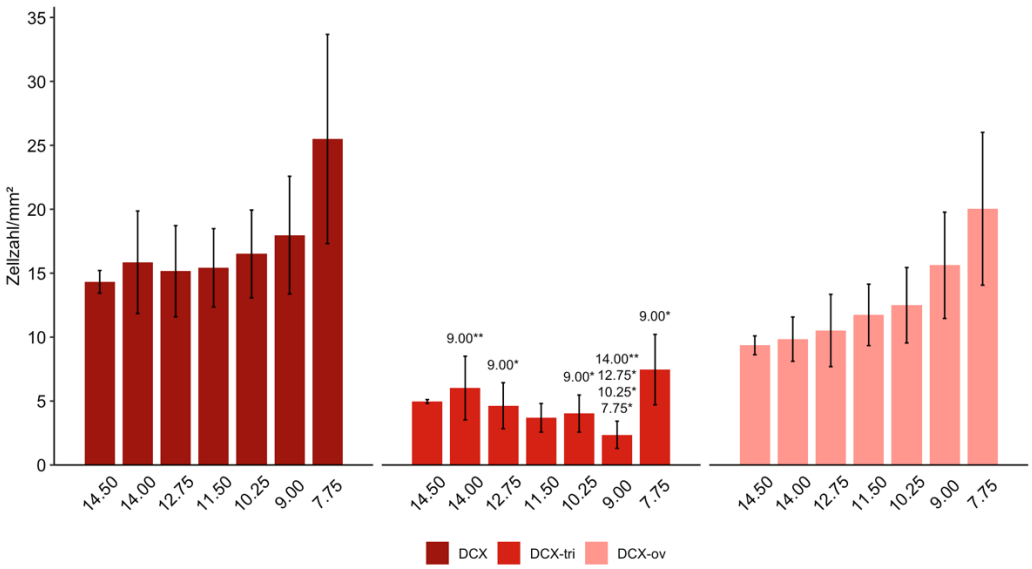

Abb. 16: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.50) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das HA signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(6) = 27,14$; $p < 0,001$) und BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 30,57$; $p < 0,001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den BrdU/NeuN-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 10,46$; $p = 0,107$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 17): im HA ist die

Anzahl BrdU-positiver Zellen insgesamt gering, bei A12.75 zeigen sich die meisten und bei A14.50 gar keine Zellen (Tabelle 17, W = 45; p = 0,008). Die BrdU/S100ß-positiven Zellen sind in Bezug auf ihr Maximum und Minimum gleichartig verteilt (W = 0; p = 0,005).

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.50	0	3,613 ± 0,000	0
A14.00	0,459 ± 0,174	4,154 ± 0,788	1,133 ± 0,144
A12.75	0,786 ± 0,366	4,674 ± 1,000	0,924 ± 0,220
A11.50	0,703 ± 0,279	4,543 ± 1,063	0,774 ± 0,086
A10.25	0,526 ± 0,263	4,729 ± 1,096	0,675 ± 0,181
A9.00	0,634 ± 0,253	10,266 ± 3,991	1,423 ± 0,527
A7.75	0,053 ± 0,020	9,865 ± 2,709	0,561 ± 0,072

Tabelle 17: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HA nach Ebenen in der Trainingsgruppe

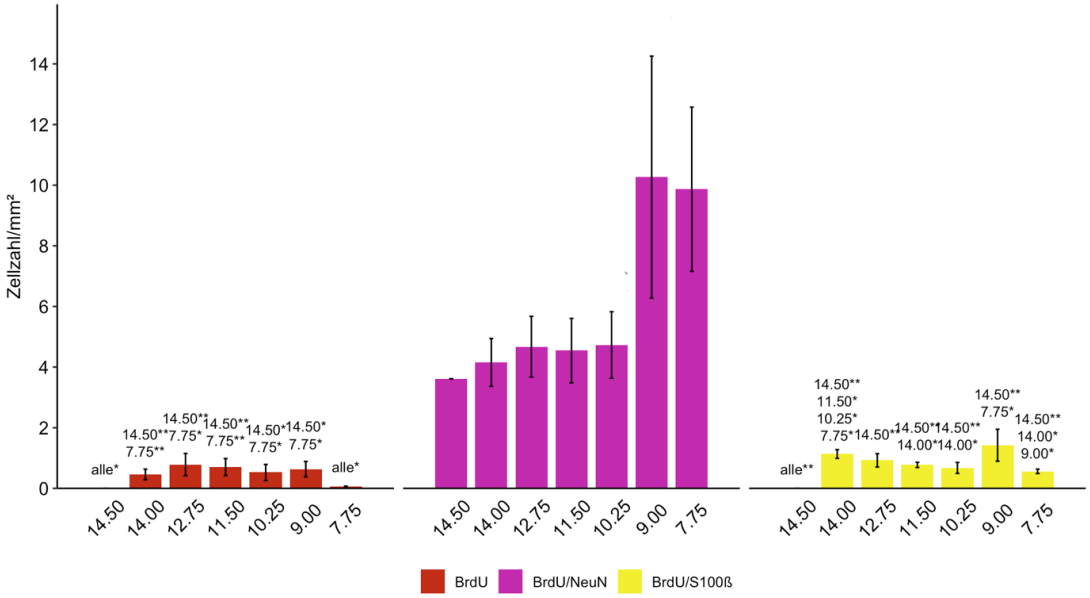

Abb. 17: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.50) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.3.3 Zelldichte im *Hyperpallium intercalatum* entlang der rostrocaudalen Achse

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das HI signifikante Unterschiede in den DCX-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 24,63$; $p < 0,001$) und den ovoidalen Zellen ($\chi^2(5) = 23,54$; $p < 0,001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den triangulären Zellen ($\chi^2(5) = 6,26$; $p = 0,282$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 18): im HI finden sich die meisten DCX-positiven

Zellen bei A9.00 und die wenigsten bei A14.50 (Tabelle 18, W = 0; p = 0,005). Die Zelldichte der ovoidalen Zellen ist ebenfalls bei A9.00 am höchsten und bei A14.50 am niedrigsten (W = 0; p = 0,005). Wenn man Ebene 14.00 ausschließt, steigt die Anzahl der gesamten DCX-positiven Zellen kontinuierlich von rostral nach caudal an. Dies ist vor allem durch die Zunahme der ovoidalen Zellen bedingt.

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.50	8,055 ± 0,145	4,072 ± 0,009	3,983 ± 0,154
A14.00	13,746 ± 2,460	3,722 ± 1,107	10,024 ± 1,585
A12.75	11,639 ± 2,218	3,496 ± 1,482	8,144 ± 1,609
A11.50	12,411 ± 3,073	3,474 ± 1,032	8,937 ± 2,266
A10.25	17,085 ± 5,283	4,327 ± 1,648	12,759 ± 4,675
A9.00	33,222 ± 5,000	6,188 ± 1,474	27,034 ± 4,147

Tabelle 18: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der DCX-Färbung im HI nach Ebenen in der Trainingsgruppe

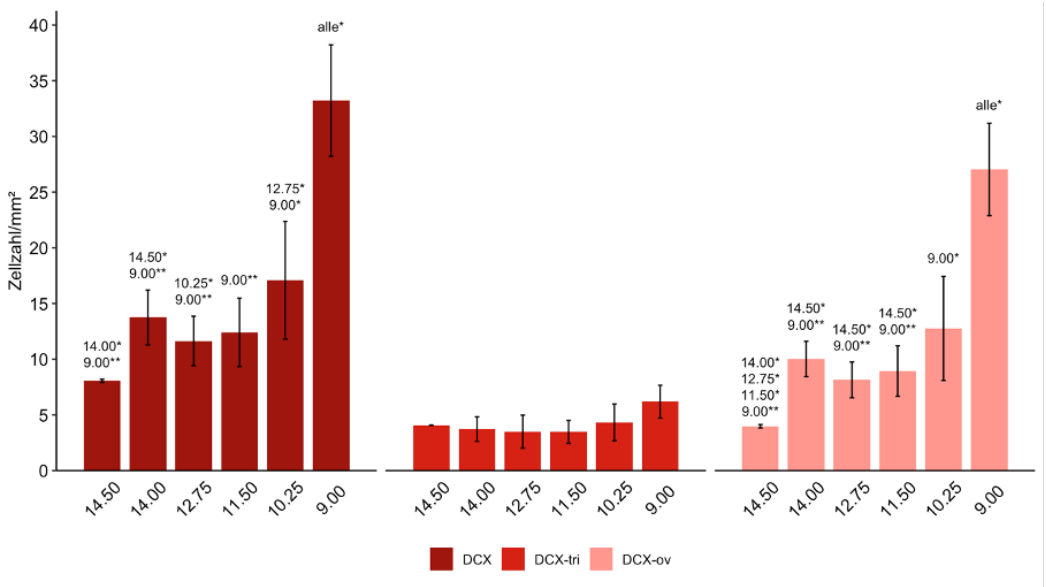

Abb. 18: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.50) bis caudal (A9.00). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das HI signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(5) = 24,02$; $p < 0,001$), BrdU/NeuN- ($\chi^2(5) = 29,14$; $p < 0,001$) und BrdU/S100ß-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 19,31$; $p = 0,002$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende

Signifikanzen auf (Abb. 19): im HI ist die Dichte der BrdU-positiven Zellen bei A10.25 am höchsten und bei A14.50 finden sich keine (Tabelle 19, W = 45; p = 0,008). Zwischen diesen Ebenen steigt die Verteilung dieser Zellen von rostral nach caudal an. Die meisten BrdU/NeuN-positiven Zellen finden sich bei A9.00 und die wenigsten bei A14.50 (W = 0; p = 0,005). Gegensätzlich dazu verhält sich die Dichte der BrdU/S100ß-positiven Zellen (W = 54; p = 0,006). Lässt man Ebene A12.75 aus, steigt die Anzahl BrdU/NeuN-positiver Zellen von rostral nach caudal an.

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.50	0	0,601 ± 0,000	1,202 ± 0,000
A14.00	0,801 ± 0,235	4,121 ± 0,937	0,909 ± 0,116
A12.75	0,933 ± 0,364	5,639 ± 1,257	0,928 ± 0,137
A11.50	1,027 ± 0,403	5,245 ± 1,112	1,127 ± 0,230
A10.25	1,328 ± 0,575	7,701 ± 2,601	1,041 ± 0,264
A9.00	0,585 ± 0,284	10,540 ± 2,423	0,280 ± 0,132

Tabelle 19: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HI nach Ebenen in der Trainingsgruppe

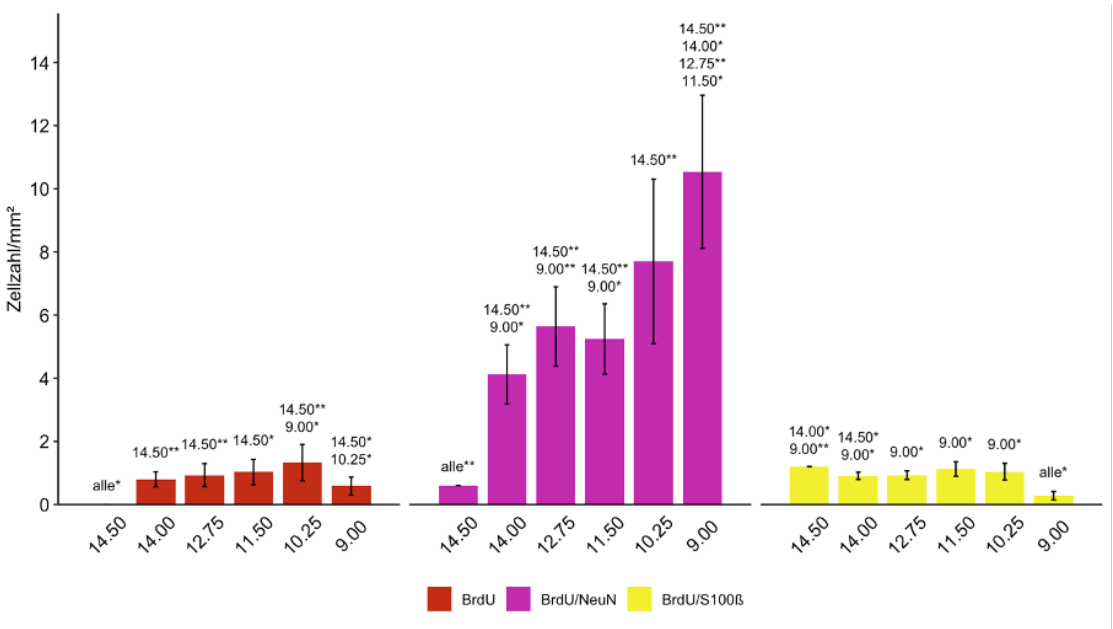

Abb. 19: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.50) bis caudal (A9.00). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.3.4 Zelldichte im *Hyperpallium densocellulare* entlang der rostrocaudalen Achse

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das HD keine signifikanten Unterschiede in den DCX-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 6{,}06$; $p = 0{,}301$), den triangulären Zellen ($\chi^2(5) = 2{,}2$; $p = 0{,}821$) oder den ovoidalen Zellen ($\chi^2(5) = 7{,}94$; $p = 0{,}159$). Deskriptiv gesehen sind im HD die meisten DCX-positiven Zellen bei A9.00 und die wenigsten bei A7.75 zu finden (Tabelle 20). Die höchste Anzahl an triangulären Zellen zeigt sich bei A12.75 und die niedrigste bei A7.75. Ovoidale Zellen kommen bei A9.00 am häufigsten und nach rostral A11.50 absteigend weniger vor (Abb. 20). Die Dichte der ovoidalen Zellen übersteigt immer die der triangulären.

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.00	11,358 ± 2,485	2,707 ± 0,999	8,651 ± 1,838
A12.75	13,439 ± 3,119	3,238 ± 1,297	10,200 ± 2,509
A11.50	10,684 ± 2,056	2,417 ± 0,999	8,267 ± 1,483
A10.25	12,047 ± 2,339	2,808 ± 1,150	9,239 ± 1,533
A9.00	14,961 ± 3,567	2,593 ± 1,254	12,367 ± 2,637
A7.75	9,551 ± 3,154	1,743 ± 0,702	7,808 ± 2,468

Tabelle 20: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der DCX-Färbung im HD nach Ebenen in der Trainingsgruppe

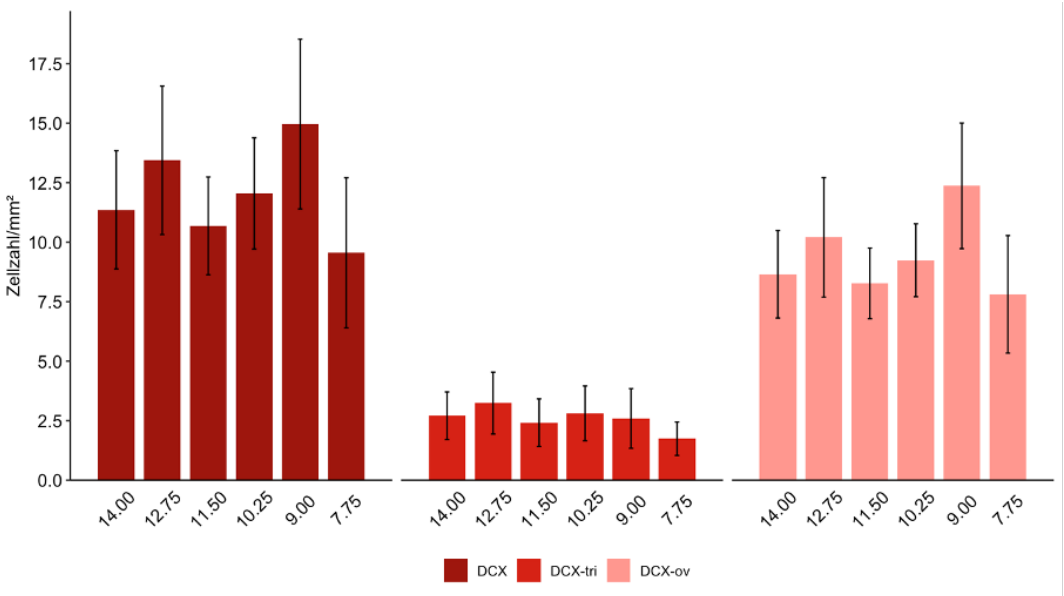

Abb. 20: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.00) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an.

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das HD signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(5) = 18,89$; $p = 0,002$) und BrdU/S100ß-positven Zellen ($\chi^2(5) = 27,6$; $p < 0,001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den BrdU/NeuN-positiven Zellen ($\chi^2(5) = 8,17$; $p = 0,147$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 21): im HD findet man bei A10.25 die meisten BrdU-positiven Zellen und absteigend nach A7.75 keine (Tabelle 21, $W = 45$; $p = 0,008$). Die Anzahl BrdU/S100ß-positiver Zellen ist bei A7.75 am größten und bei A9.00 am geringsten ($W = 55$; $p = 0,005$).

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.00	0,624 ± 0,181	5,383 ± 1,558	1,099 ± 0,191
A12.75	0,934 ± 0,258	8,964 ± 2,029	0,550 ± 0,129
A11.50	1,102 ± 0,493	9,777 ± 3,793	0,679 ± 0,167
A10.25	1,381 ± 0,490	6,021 ± 1,462	0,881 ± 0,170
A9.00	0,980 ± 0,429	10,430 ± 3,464	0,320 ± 0,115
A7.75	0	8,772 ± 0,000	2,924 ± 0,000

Tabelle 21: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HD nach Ebenen in der Trainingsgruppe

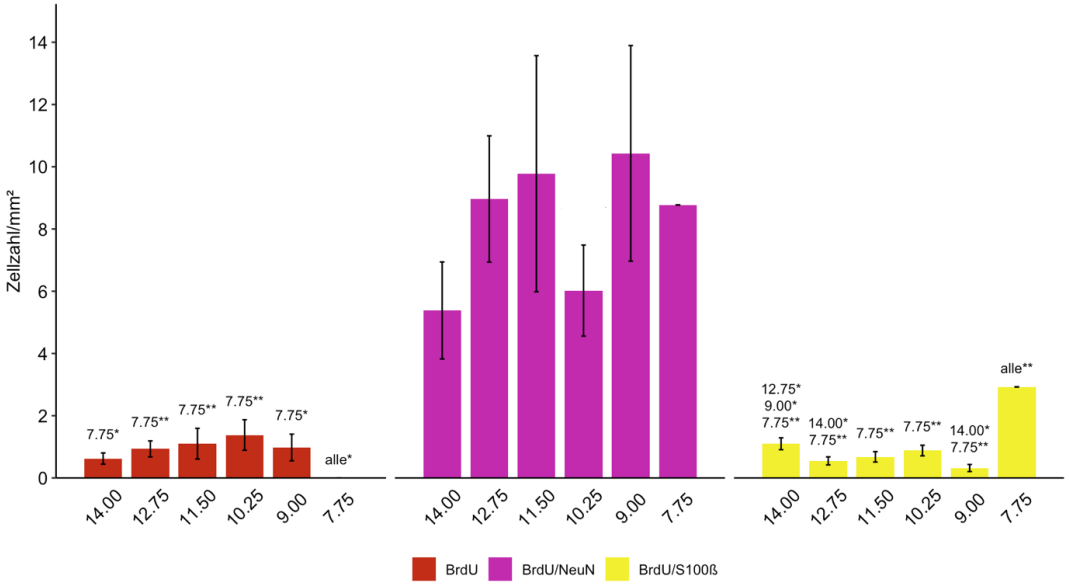

Abb. 21: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.00) bis caudal (A7.75). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.3.5 Zelldichte im *Mesopallium* entlang der rostrocaudalen Achse

Bei der DCX-Färbung zeigt die Friedman-ANOVA für das M signifikante Unterschiede sowohl in den DCX-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 28{,}5$; $p < 0{,}001$) als auch in den triangulären ($\chi^2(6) = 18{,}9$; $p = 0{,}004$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(6) = 23{,}83$; $p < 0{,}001$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 22): im M ist die Dichte aller Zellreihen in Ebene A5.50 am höchsten (Tabelle 22). Die wenigsten DCX-positiven ($W = 0$; $p = 0{,}005$) und ovoidalen Zellen ($W = 1$; $p = 0{,}007$) finden sich bei A14.25, die wenigsten triangulären ($W = 54$; $p = 0{,}007$) bei A9.75.

Atlasebene	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
A14.25	8,432 ± 1,899	2,235 ± 0,834	6,508 ± 1,215
A12.75	11,324 ± 2,558	4,059 ± 1,582	7,265 ± 1,531
A11.25	13,370 ± 2,600	4,165 ± 1,645	9,202 ± 1,888
A9.75	10,958 ± 2,253	2,199 ± 0,749	8,799 ± 2,064
A8.25	13,413 ± 3,119	3,029 ± 1,190	10,384 ± 2,276
A6.75	20,877 ± 6,512	6,619 ± 2,506	16,158 ± 4,539
A5.50	45,440 ± 10,659	9,152 ± 2,948	36,288 ± 8,202

Tabelle 22: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der DCX-Färbung im M nach Ebenen in der Trainingsgruppe

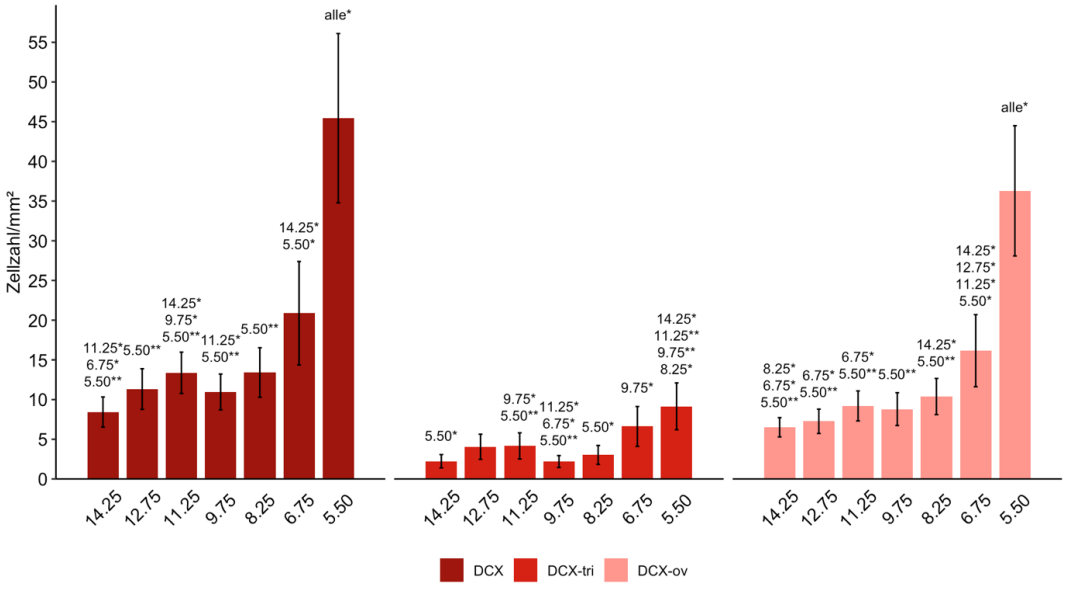

Abb. 22: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.25) bis caudal (A5.50). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß zeigt die Friedman-ANOVA für das M Unterschiede in den BrdU/NeuN- ($\chi^2(6) = 29{,}91$; $p < 0{,}001$) und BrdU/S100ß-positven Zellen ($\chi^2(6) = 16{,}37$; $p = 0{,}012$), aber keine signifikanten Unterschiede in den BrdU-positiven Zellen ($\chi^2(6) = 11{,}44$; $p = 0{,}076$). Die Paarvergleiche mittels Wilcoxon-Tests zwischen den einzelnen Ebenen zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 23): im M ist die Verteilung aller Zellreihen in Ebene A5.50 am größten (Tabelle 23). Die wenigsten BrdU/NeuN-positiven zeigen sich bei A12.75 ($W = 0$; $p = 0{,}005$). Die Anzahl an BrdU/S100ß-positiven Zellen ist bei A9.75 am kleinsten ($W = 52$; $p = 0{,}013$).

Atlasebene	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
A14.25	0,903 ± 0,388	4,080 ± 1,006	0,819 ± 0,124
A12.75	0,719 ± 0,309	3,816 ± 0,815	0,701 ± 0,130
A11.25	0,707 ± 0,286	4,327 ± 1,199	0,629 ± 0,125
A9.75	0,668 ± 0,281	5,753 ± 2,433	0,611 ± 0,119
A8.25	0,325 ± 0,080	5,392 ± 1,509	0,745 ± 0,192
A6.75	1,109 ± 0,348	11,489 ± 3,369	0,712 ± 0,161
A5.50	1,420 ± 0,213	16,113 ± 3,516	2,567 ± 0,697

Tabelle 23: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm²) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im M nach Ebenen in der Trainingsgruppe

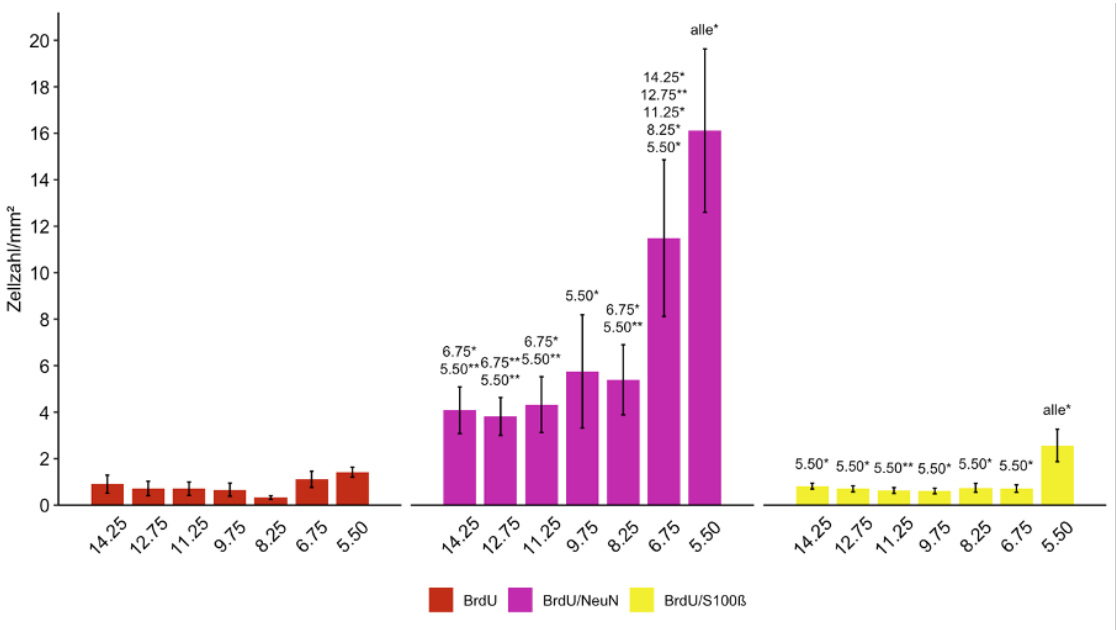

Abb. 23: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)

Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß-positiven Zellen pro mm² von rostral (A14.25) bis caudal (A5.50). Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01).

3.4 Gruppenübergreifender Vergleich im *Hyperpallium* und *Mesopallium*

3.4.1 Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium*

Für den Gruppenvergleich werden zu den erhobenen Daten aus der LG und TG auch die bereits publizierten Daten der FFG (Mehlhorn et al., 2022) herangezogen (siehe 2.1.2). Die entsprechenden Werte sind in den Tabellen 24 und 25 dargestellt.

Areal	DCX gesamt MW ± SE	DCX triangulär MW ± SE	DCX ovoidal MW ± SE
LG			
HA	3,207 ± 0,720	0,983 ± 0,321	2,212 ± 0,448
HI	3,109 ± 0,485	0,946 ± 0,189	2,166 ± 0,362
HD	2,152 ± 0,251	0,519 ± 0,103	1,633 ± 0,243
M	3,713 ± 0,799	0,750 ± 0,174	2,967 ± 0,662
TG			
HA	17,000 ± 3,867	4,447 ± 1,534	12,555 ± 2,725
HI	15,464 ± 3,343	4,128 ± 1,186	11,336 ± 2,468
HD	12,374 ± 2,350	2,785 ± 0,851	9,588 ± 1,756
M	15,284 ± 3,629	3,686 ± 1,277	11,662 ± 2,547
FFG			
HA	28,200 ± 2,331	19,710 ± 2,024	9,028 ± 1,236
HI	29,580 ± 3,842	21,507 ± 3,521	7,911 ± 0,531
HD	17,500 ± 2,308	12,808 ± 1,949	4,692 ± 0,477
M	16,661 ± 1,830	12,636 ± 1,693	4,377 ± 0,257

Tabelle 24: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE) der DCX-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in den Versuchsgruppen

Areal	BrdU MW ± SE	BrdU/NeuN MW ± SE	BrdU/S100ß MW ± SE
LG			
HA	1,180 ± 0,239	4,832 ± 1,013	0,360 ± 0,074
HI	1,201 ± 0,313	5,817 ± 1,771	0,634 ± 0,116
HD	2,138 ± 0,460	9,978 ± 1,893	0,764 ± 0,198
M	1,325 ± 0,184	5,661 ± 1,244	0,516 ± 0,059
TG			
HA	0,613 ± 0,303	6,569 ± 1,992	1,006 ± 0,218
HI	1,082 ± 0,460	6,403 ± 1,811	0,967 ± 0,129
HD	1,068 ± 0,413	7,864 ± 2,016	0,701 ± 0,107
M	0,781 ± 0,284	6,412 ± 1,826	0,777 ± 0,165
FFG			
HA	4,840 ± 1,778	1,992 ± 0,461	5,735 ± 0,980
HI	4,863 ± 1,110	3,124 ± 0,801	7,382 ± 1,395
HD	4,236 ± 0,739	2,382 ± 0,571	6,075 ± 0,955
M	4,941 ± 1,278	2,322 ± 0,538	5,942 ± 1,229

Tabelle 25: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in den Versuchsgruppen

3.4.2 *Hyperpallium apicale*

Bei der DCX-Färbung zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im HA signifikante Unterschiede in den DCX-positiven ($\chi^2(2) = 18{,}348$; $p < 0{,}001$), triangulären ($\chi^2(2) = 20{,}784$; $p < 0{,}001$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(2) = 16{,}753$; $p < 0{,}001$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im HA zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 24A): es finden sich in der FFG die meisten DCX-positiven Zellen und in der LG die wenigsten ($z = 4{,}212$; $p < 0{,}001$). Ebenso zeigt der Vergleich zwischen der TG und der LG einen sehr signifikanten Unterschied ($z = 2{,}731$; $p = 0{,}006$). Die FFG zeigt die höchste Zelldichte an triangulären DCX-positiven Zellen, die LG die geringste Dichte ($z = 4{,}544$; $p < 0{,}001$). Daneben unterscheidet sich die FFG von der TG sehr signifikant ($z = 12{,}704$; $p = 0{,}007$). Die ovoidalen DCX-positiven Zellen sind in der TG am häufigsten vertreten und in der LG am geringsten ($z = 3{,}703$; $p < 0{,}001$). Weiterhin besteht hier ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der FFG und der LG ($z = 3{,}326$; $p < 0{,}001$).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß bzw. GFAP zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im HA signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(2) = 15{,}557$; $p < 0{,}001$), BrdU/NeuN- ($\chi^2(2) = 6{,}192$; $p = 0{,}045$) und BrdU/S100ß- bzw. BrdU/GFAP-positiven Zellen ($\chi^2(2) = 20{,}28$; $p < 0{,}001$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im HA zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 24B): es finden sich die meisten BrdU-positiven Zellen in der FFG und die wenigsten in der TG ($z = 3{,}926$; $p < 0{,}001$). Der Unterschied zwischen der FFG und der LG ist ebenfalls signifikant ($z = 2{,}343$; $p = 0{,}019$). Die Dichte der BrdU/NeuN-positiven Zellen ist in der TG am höchsten und in der FFG am niedrigsten ($z = 2{,}206$; $p = 0{,}027$). Der Vergleich von der LG gegen die FFG zeigt auch einen signifikanten Unterschied ($z = 2{,}12$; $p = 0{,}034$). Betrachtet man die BrdU/S100ß- bzw. BrdU/GFAP-positiven Zellen, weist die FFG die höchsten und die LG die geringsten Zellzahlen auf ($z = 4{,}492$; $p < 0{,}001$). Ein sehr signifikanter Unterschied zeigt sich zwischen der FFG und der TG ($z = 2{,}579$; $p = 0{,}01$).

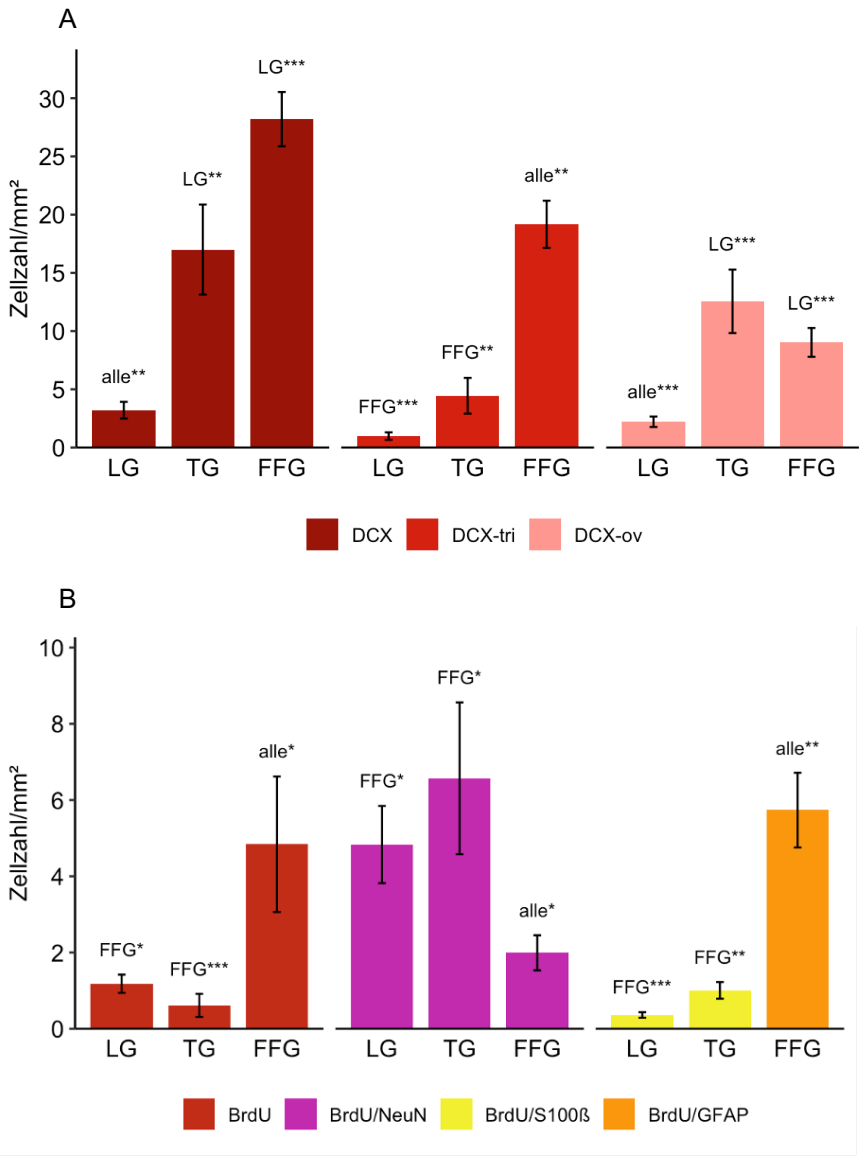

Abb. 24: Gruppenvergleich der Zelldichte im HA

A: Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 in der Lerngruppe (LG), Trainingsgruppe (TG) und Freifluggruppe (FFG).

B: Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß- (FFG: BrdU/GFAP-) positiven Zellen pro mm^2 in der LG, TG und FFG.

Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001).

3.4.3 *Hyperpallium intercalatum*

Bei der DCX-Färbung zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im HI signifikante Unterschiede in den DCX-positiven ($\chi^2(2) = 19{,}459$; $p < 0{,}001$), triangulären ($\chi^2(2) = 21{,}004$; $p < 0{,}001$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(2) = 16, 976$; $p < 0{,}001$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im HI zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 25A): es finden sich in der FFG die meisten DCX-positiven Zellen und die wenigsten in der LG ($z = 4{,}382$; $p < 0{,}001$). Weiterhin besteht ein signifikanter Unterschied ($z = 2{,}574$; $p = 0{,}01$) zwischen diesen Zellen von der TG gegen die LG. Die Anzahl der triangulären Zellen ist in der FFG am höchsten und der LG am geringsten ($z = 4{,}55$; $p < 0{,}001$). Einen sehr signifikanten Unterschied zeigt der Vergleich von der FFG gegen die TG ($z = 2{,}863$; $p = 0{,}004$). Die Anzahl ovoidaler Zellen ist in der TG am höchsten und in der LG am geringsten ($z = 3{,}834$; $p < 0{,}001$). Hier ist auch der Unterschied zwischen der FFG und der LG sehr signifikant ($z = 3{,}184$; $p = 0{,}004$).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß bzw. GFAP zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im HI signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(2) = 14{,}089$; $p = 0{,}001$) und BrdU/S100ß- bzw. BrdU/GFAP-positiven Zellen ($\chi^2(2) = 18{,}816$; $p < 0{,}001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den BrdU/NeuN-positiven Zellen ($\chi^2(2) = 2{,}201$; $p = 0{,}333$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im HI zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 25B): es finden sich die meisten BrdU-positiven Zellen in der FFG und in der TG die wenigsten ($z = 3{,}467$; $p < 0{,}001$). Weiterhin besteht ein sehr signifikanter Unterschied zwischen diesen Zellen von der FFG gegen die LG ($z = 3{,}013$; $p = 0{,}003$). Die Anzahl BrdU/S100ß- bzw. GFAP-positiver Zellen ist in der FFG am größten und in der LG am geringsten ($z = 4{,}207$; $p < 0{,}001$). Daneben unterscheidet sich die FFG von der TG sehr signifikant ($z = 3{,}066$; $p = 0{,}002$).

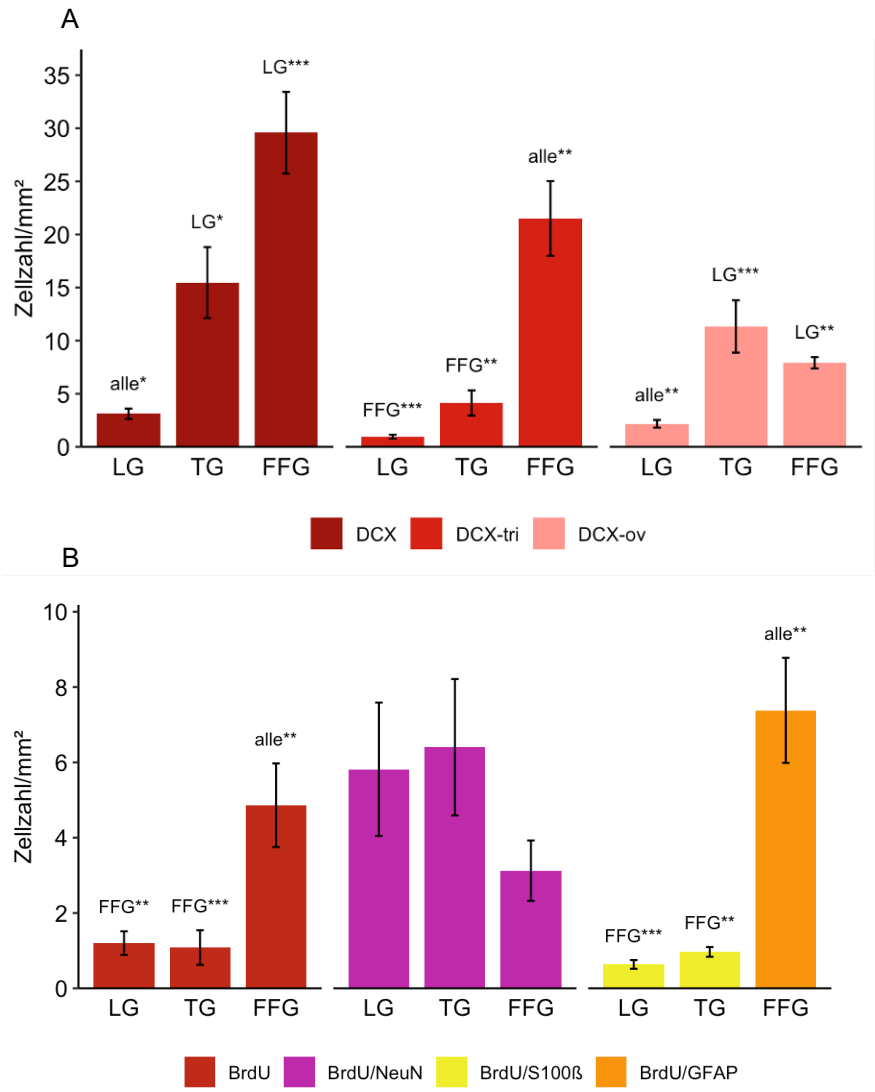

Abb. 25: Gruppenvergleich der Zelldichte im HI

A: Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 in der Lerngruppe (LG), Trainingsgruppe (TG) und Freifluggruppe (FFG).

B: Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß- (FFG: BrdU/GFAP-) positiven Zellen pro mm^2 in der LG, TG und FFG.

Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001).

3.4.4 *Hyperpallium densocellulare*

Bei der DCX-Färbung zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im HD signifikante Unterschiede in den DCX-positiven ($\chi^2(2) = 17{,}176$; $p < 0{,}001$), triangulären ($\chi^2(2) = 20{,}297$; $p < 0{,}001$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(2) = 16{,}7$; $p < 0{,}001$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im HD zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 26A): es finden sich in der FFG die meisten und in der LG die wenigsten DCX-positiven Zellen ($z = 3{,}925$; $p < 0{,}001$). Daneben unterscheidet sich die TG von der LG sehr signifikant ($z = 3{,}073$; $p = 0{,}002$). Die Anzahl der triangulären Zellen ist in der FFG am höchsten und in der LG am geringsten ($z = 4{,}49$; $p < 0{,}001$). Die FFG und TG unterscheiden sich für diese Zellen sehr signifikant ($z = 2{,}675$; $p = 0{,}007$). Die ovoidalen Zellen sind in der TG am häufigsten und in der LG am seltensten zu finden ($z = 3{,}913$; $p < 0{,}001$). Daneben unterscheidet sich die FFG von der LG sehr signifikant ($z = 2{,}934$; $p = 0{,}003$).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß bzw. GFAP zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im HD signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(2) = 12{,}737$; $p = 0{,}002$), BrdU/NeuN- ($\chi^2(2) = 9{,}65$; $p = 0{,}008$) und BrdU/S100ß- bzw. BrdU/GFAP-positiven Zellen ($\chi^2(2) = 17{,}693$; $p < 0{,}001$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im HD zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 26B): es finden sich die meisten BrdU-positiven Zellen in der FFG und die wenigsten in der TG ($z = 3{,}553$; $p < 0{,}001$). Weiterhin besteht ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Zellen von der FFG gegen die LG ($z = 2{,}111$; $p = 0{,}035$). Die Dichte der BrdU/NeuN-positiven Zellen ist in der LG am höchsten und in der FFG am niedrigsten ($z = 2{,}999$; $p = 0{,}003$). Daneben unterscheidet sich die TG von der FFG signifikant ($z = 2{,}235$; $p = 0{,}025$). Die Anzahl BrdU/S100ß- bzw. GFAP-positiver Zellen ist in der FFG am größten und der TG am geringsten ($z = 3{,}582$; $p < 0{,}001$). Ebenfalls hoch signifikant unterscheiden sich die FFG und die LG ($z = 3{,}731$; $p < 0{,}001$).

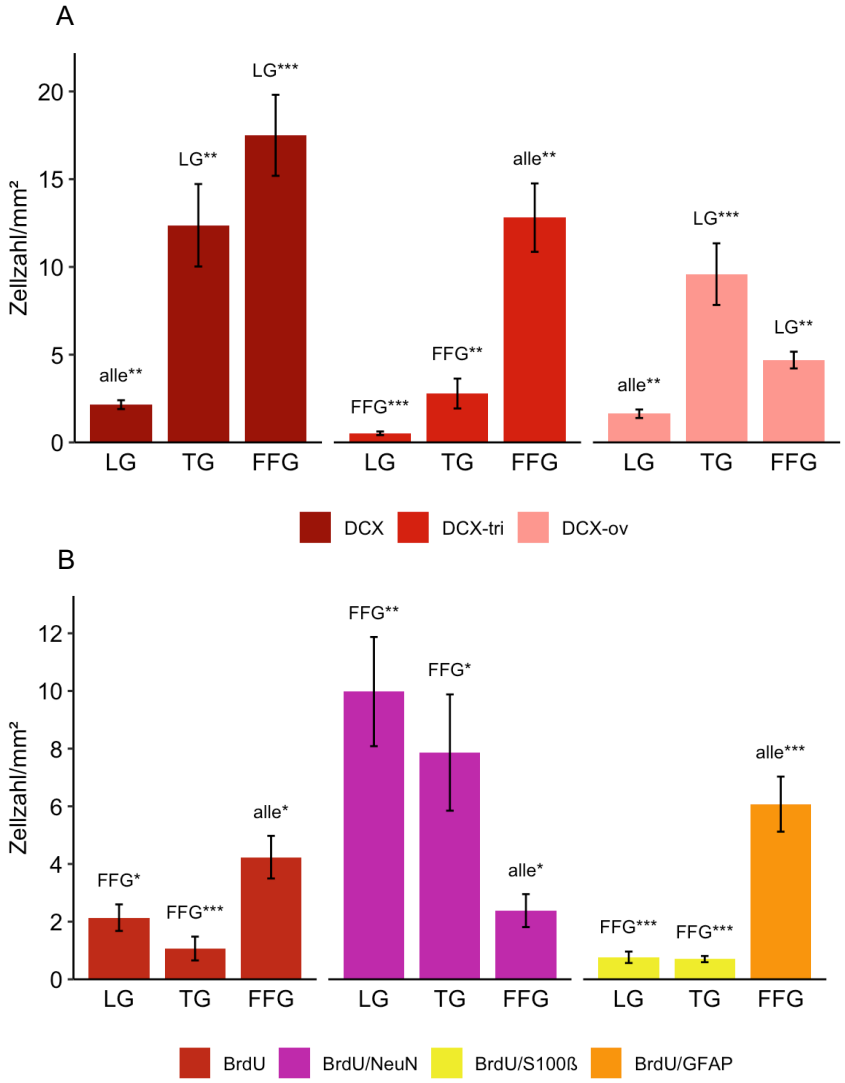

Abb. 26: Gruppenvergleich der Zelldichte im HD

A: Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 in der Lerngruppe (LG), Trainingsgruppe (TG) und Freifluggruppe (FFG).

B: Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß- (FFG: BrdU/GFAP-) positiven Zellen pro mm^2 in der LG, TG und FFG.

Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001).

3.4.5 *Mesopallium*

Bei der DCX-Färbung zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im M signifikante Unterschiede in den DCX-positiven ($\chi^2(2) = 13{,}184$; $p = 0{,}001$), triangulären ($\chi^2(2) = 18{,}046$; $p < 0{,}001$) und ovoidalen Zellen ($\chi^2(2) = 8{,}606$; $p = 0{,}014$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im M zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 27A): es finden sich die meisten DCX-positiven Zellen in der FFG und die wenigsten in der LG ($z = 3{,}445$; $p = 0{,}001$). Daneben unterscheidet sich die TG von der LG sehr signifikant ($z = 2{,}679$; $p = 0{,}007$). Die FFG zeigt die höchste Zelldichte an triangulären Zellen, die LG die geringste Dichte ($z = 4{,}223$; $p < 0{,}001$). Zusätzlich unterscheidet sich die FFG von der TG sehr signifikant ($z = 2{,}613$; $p = 0{,}009$). In der TG ist die Anzahl ovoidaler Zellen am größten und in der LG am geringsten ($z = 2{,}915$; $p = 0{,}004$).

Bei der Dreifachfärbung BrdU/NeuN/S100ß bzw. GFAP zeigen sich mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen im M signifikante Unterschiede in den BrdU- ($\chi^2(2) = 18{,}678$; $p < 0{,}001$) und BrdU/S100ß- bzw. BrdU/GFAP-positiven Zellen ($\chi^2(2) = 18{,}301$; $p < 0{,}001$), aber keine signifikanten Unterschiede in den BrdU/NeuN-positiven Zellen ($\chi^2(2) = 5{,}933$; $p = 0{,}051$). Die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests zwischen den einzelnen Gruppen im M zeigen folgende Signifikanzen auf (Abb. 27B): es finden sich in der FFG die meisten und der TG die wenigsten BrdU-positiven Zellen ($z = 4{,}269$; $p < 0{,}001$). Demgegenüber unterscheidet sich die FFG von der LG sehr signifikant ($z = 2{,}766$; $p = 0{,}006$). Die Anzahl BrdU/S100ß- bzw. GFAP-positiver Zellen ist in der FFG am größten und in der LG am geringsten ($z = 4{,}075$; $p < 0{,}001$). Sehr signifikant unterscheiden sich die FFG und die TG ($z = 3{,}209$; $p = 0{,}004$).

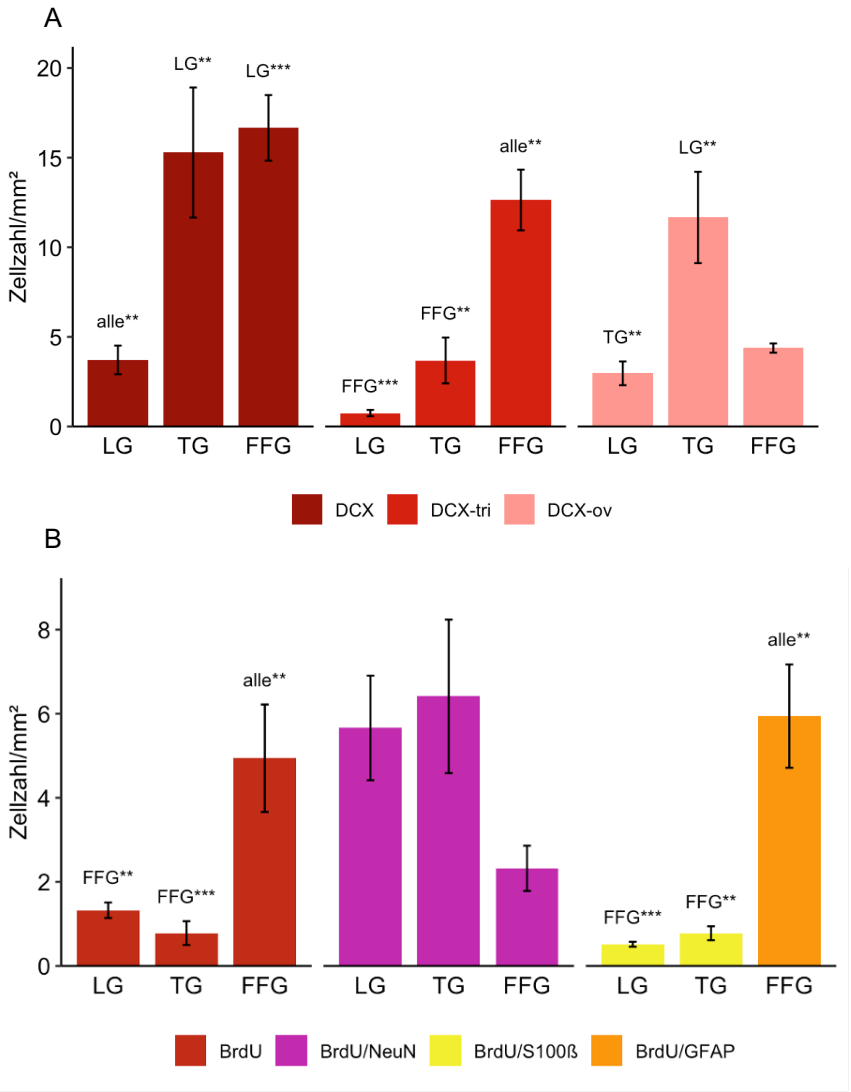

Abb. 27: Gruppenvergleich der Zelldichte im M

A: Durchschnittliche Anzahl der gesamten (DCX), triangulären (DCX-tri) und ovoidalen (DCX-ov) DCX-positiven Zellen pro mm^2 in der Lerngruppe (LG), Trainingsgruppe (TG) und Freifluggruppe (FFG).

B: Durchschnittliche Anzahl der BrdU-, BrdU/NeuN- und BrdU/S100ß- (FFG: BrdU/GFAP-) positiven Zellen pro mm^2 in der LG, TG und FFG.

Es sind die Mittelwerte dargestellt, die Fehlerbalken geben den Standardfehler an. Die Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede (**p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Lernen und verschiedenen Umweltbedingungen auf die adulte Neurogenese bei der Taube untersucht. Die quantitative Untersuchung mithilfe der immunhistochemischen Marker BrdU, DCX, NeuN und S100ß konnte zeigen, dass im gesamten *Hyperpallium* und *Mesopallium* der Taube adulte Neurogenese stattfindet, es jedoch regionale Unterschiede gibt. Dies entspricht auch den Ergebnissen von z.B. Melleu oder Mazengenya et al. (Melleu et al., 2013, Melleu et al., 2016, Mazengenya et al., 2017). Ein generalisierter Anstieg bzw. Abfall der Zelldichte entlang der rostrocaudalen Achse konnte nicht festgestellt werden, allerdings zeigten sich auf regionaler Ebene und lernspezifisch durchaus entsprechende Tendenzen. Vergleicht man die Lernerfahrung der Tiere miteinander, konnte gezeigt werden, dass Lernen einen positiven Einfluss auf die adulte Neurogenese hat, wobei die Art der Lernerfahrung hier eine Rolle spielt.

4.1 Adulte Neurogenese im *Hyperpallium* und *Mesopallium* – Lerngruppe und Trainingsgruppe

Bei Vögeln kann in vielen *telencephalen* Hirnbereichen AN beobachtet werden. Konkret im *Hyperpallium* und *Mesopallium* von Vögeln wurde die AN bereits bei z.B. Ringeltauben (*Streptoplia risoria*), Haustauben (*Columba livia domestica*), Felsentauben (*Columba livia*), Kanarienvögeln (*Serinus canarius)*, Zebrafinken (*Taeniopygia guttata*) und Papageien (*Psittacus erithacus*/*timneh*) nachgewiesen (Ling et al., 1997, Kim et al., 2006, Boseret et al., 2007, Balthazart et al., 2008, Melleu et al., 2013, Vellema et al., 2014a, Melleu et al., 2016, Mazengenya et al., 2017, Mazengenya et al., 2018). Allerdings wurde das *Hyperpallium* bisher kaum in seinen verschiedenen Subarealen untersucht und auch die quantitative Verteilung von neugeborenen Gliazellen und reifen Neuronen im *Hyperpallium* und *Mesopallium* wurde bisher nicht ausreichend beleuchtet.

Die DCX-positiven Zellen werden im Folgenden als proliferierende Zellen, die triangulären DCX-positiven Zellen als ältere unreife Neurone, die ovoidalen Zellen als junge unreife Neurone, die BrdU/NeuN-positiven Zellen als reife Neurone und die BrdU/S100ß- bzw. BrdU/GFAP-positiven Zellen als neugeborene Gliazellen bezeichnet.

Die Expression der proliferierenden Zellen ist in den *pallialen* Strukturen beider Gruppen vor allem in der Nähe der Seitenventrikelwände intensiv und nimmt in tiefer gelegene parenchymale Bereiche ab. Dies untermauert, dass proliferierende Zellen vor allem in Arealen angrenzend an die Ventrikelwände, wie dem *Hyperpallium* und *Mesopallium*, vorkommen (Melleu et al., 2013, Mazengenya et al., 2017). Daneben haben Melleu et al. bereits beschrieben, dass die Zellen in der Nähe der Wände der Seitenventrikel intensiver

angefärbt waren als die Zellen in parenchymalen Bereichen (Melleu et al., 2013). Dies spricht für den bereits beschriebenen *neuronalen Hotspot* in der VZ, aus dem die Zellen dann an ihren Zielort migrieren (Alvarez-Buylla, 1990). Diese *Hotspots* können sich zwischen den verschiedenen Vogelarten unterscheiden, so ist z.B. die Dichte proliferierender Zellen in adulten Zebrafinken in der Nähe der Seitenventrikel am höchsten, bei adulten Kanarienvögeln und 14 Wochen alten Hausküken (*Gallus domesticus*) sind proliferierende Zellen gleichmäßig im *telencephalen* Parenchym verteilt und in Brieftauben zeigen sich die peripheren Bereiche zellreicher (Kim et al., 2006, Boseret et al., 2007, Mezey et al., 2012, Melleu et al., 2013, Mazengenya et al., 2017). Ling et al. haben an Gehirnen von Ringeltauben (3 Monate, 8 Monate, 1-8 Jahre alt) mit [^{3}H]-Thymidin aufgezeigt, dass es im zeitlichen Verlauf weniger markierte Zellen in der VZ, dafür aber mehr Zellen in den parenchymalen Bereichen gab (Ling et al., 1997). Dies spricht für ein Migrationsverhalten der Neurone. Außerdem wurde in der Arbeit aufgezeigt, dass im gesamten *Hyperpallium*, dem Areal für die „*Integration von Sinneseindrücken*“, mehr Neurone markiert waren als in anderen Bereichen (Ling et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit konnte diese Häufung bestätigt werden, da insgesamt mehr Zellen im *Hyperpallium* als im *Mesopallium* markiert waren. Auch in Kanarienvögeln wurden die meisten Zellen in den *pallialen* Bereichen nachgewiesen (Boseret et al., 2007).

Die quantitative Zellverteilung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* unterstreicht die funktionalen Unterschiede, die bisher beschrieben wurden (Atoji & Wild, 2012, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Im HA, HI und M finden sich reichlich neue proliferierende Zellen. Diese Areale sind vor allem multisensorisch und verarbeiten auch olfaktorische Informationen zur Erstellung eines räumlichen Gedächtnisses (Atoji & Karim, 2012, Atoji & Wild, 2019). In beiden Gruppen ähneln sich die Daten im HA und HI, was für eine vergleichbare neuronale Funktion in dieser speziellen Lern- bzw. Trainingssituation dieser sprechen könnte. Daneben könnte dieser Befund über die anatomische Nähe und Projektion zueinander sowie den zellulären Einstrom aus Nachbarregionen zu erklären sein (Atoji et al., 2018). Es wurden Faserbahnen vom rostralen HA in motorische Areale des Hirnstammes beobachtet, was mit ein Grund für die vermehrte Neurogenese in dieser Region sein kann, da in solch einer funktionellen Verbindung mehr Neurone gebraucht werden könnten (Wild, 1992).

Es konnte gezeigt werden, dass neben einer geringen Anzahl älterer unreifer Neurone die *pallialen* Regionen bei beiden Gruppen (LG und TG) mehr von jungen unreifen Neuronen bevölkert sind. Dieses Ergebnis ist gegensätzlich zu dem von Melleu et al., die allerdings auch im Schlag lebende Tauben untersuchten (Melleu et al., 2013, Melleu et al., 2016), aber in Einklang mit den Ergebnissen in Kanarienvögeln und mit den Befunden aus der *Hippocampusformation* bei Tauben (Boseret et al., 2007, Herold et al., 2019). In der

Freifluggruppe sind die älteren unreifen Neurone führend (Mehlhorn et al., 2022). Diese Diskrepanz könnte durch die verschiedenen Lernereignisse und -erfahrungen in den Gruppen zu erklären sein (Balthazart et al., 2008, Yamamura et al., 2011, Melleu et al., 2013). Vermehrt ovoidale bzw. bipolare Zellen lassen auf eine höhere Plastizität der reifen Schaltkreise in den Arealen hindeuten (Boseret et al., 2007, Mezey et al., 2012, Melleu et al., 2016). Diese gewährleisten sie mitunter über ihre Fähigkeit der Migration und die entsprechende Positionierung am Zielort (Boseret et al., 2007). Junge unreife Neurone bieten in den hier dargestellten Lern- bzw. Trainingssituationen kognitive Flexibilität, da sie in neue Schaltkreise integriert werden können. Zusätzlich bietet die Quantifizierung junger und älterer unreifer Neurone einen Überblick über proliferierende Zellen, die sich in verschiedenen Altersklassen oder Reifestadien befinden (Boseret et al., 2007). Es lässt sich anhand der Ergebnisse also vermuten, dass sich proliferierende Zellen unter verschiedenen Umwelteinflüssen oder Lernbedingungen unterschiedlich schnell bzw. häufig entwickeln. Dies passt auch zur vorherrschenden Literatur über den Einfluss von Umweltanreicherung bei Singvögeln und Tauben (Balthazart & Ball, 2014a, Melleu et al., 2016).

Die höchste Anzahl an neugeborenen reifen Neuronen findet sich in beiden Gruppen im HD. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die reifen Neurone hier vermutlich eine feste Funktion in den visuellen Schaltkreisen des HD übernehmen. Mezey et al. haben in den Gehirnen junger Hausküken (14 Wochen) eine Häufung von NeuN-positiven Zellen im HA beobachtet, eine ähnliche Verteilung im HI und HD und die schwächste NeuN-Exprimierung im *Mesopallium* (Mezey et al., 2012). Die weite Ausprägung im jüngeren Vogelhirn deutet auf eine Wichtigkeit von NeuN in der Entwicklung des *Telencephalons* hin (Mezey et al., 2012). Die unterschiedliche Zelldichte reifer Neurone in den einzelnen Regionen unterstreicht die funktionellen Unterschiede dieser. Es wurde mit ansteigendem Alter zwar ein Rückgang der reifen Neurone beobachtet, aber ein Gleichbleiben des Verteilungsmusters des Markers in den Hirnarealen (Mezey et al., 2012). Die untersuchten Tiere waren zwar erst 14 Wochen alt, allerdings erreichen Tauben im Alter von 3 Monaten bereits das Hirnvolumen eines adulten Tieres (Ling et al., 1997). Das Gehirn von Hausküken eignet sich, da es kurz nach dem Schlüpfen als nahezu ausgereift gilt (Mezey et al., 2012), aber die Ergebnisse sind trotzdem mit Vorsicht zu betrachten. Ein intrinsischer Einflussfaktor auf die AN ist nämlich das Alter (Meskenaite et al., 2016). Während der Entwicklungsphase der Jungtiere ist die Zellproliferation in der VZ höher als bei ausgewachsenen Tieren, im Alter nimmt diese ab (Ling et al., 1997, DeWulf & Bottjer, 2002, Wilbrecht & Kirn, 2004, Meskenaite et al., 2016).

In den frühen Entwicklungswochen sind die reifen Neurone an der Entwicklung des *Wulstes* beteiligt (Mezey et al., 2012), wobei auch im adulten Tier eine hohe Zelldichte an reifen Neuronen in den *pallialen* Regionen vorzufinden ist. Im adulten Hirn von Ringeltauben aus der Arbeit von Ling et al. wurden neugeborene reife Neurone als doppelmarkierte Zellen mit [^{3}H]-Thymidin und NeuN nachgewiesen und beschränkten sich auf die *telencephalen* Strukturen (Ling et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorkommen reifer Neurone im *Hyperpallium* und *Mesopallium* quantitativ genauer bestimmt.

Generell sind in der Lerngruppe in allen untersuchten Hirnarealen mehr neugeborene reife Neurone als proliferierende Zellen zu finden. Die neugeborenen Gliazellen sind insgesamt am schwächsten ausgeprägt. Melleu et al. konnten in Anteilen des *Hyperpalliums* und da vor allem im HA kaum proliferierende Zellen nachweisen (Melleu et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit konnten dort zwar proliferierende Zellen gefunden werden, jedoch gab es keine Signifikanzen zwischen den einzelnen *hyperpallialen* Arealen oder dem *Mesopallium*, was darauf hindeuten könnte, dass diese Zellen in dem *Wulst* zwar an dem Ausbau von Schaltkreisen beteiligt sind, aber im HA, HI und HD von gleicher Bedeutung sind.
In der Lerngruppe zeigte das HD die meisten reifen Neurone. Der Vergleich zu den anderen Arealen ist signifikant. Das HD ist Teil des *Wulstes* und verarbeitet sowohl visuelle als auch olfaktorische Informationen (Patzke et al., 2011, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Um das Gesehene über die *thalamofugale* Sehbahn ins Gedächtnis einzuprägen, sind das HD und die *Hippocampusformation* miteinander verbunden (Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019, Clark & Colombo, 2022). Die hohe Anzahl neuer reifer Neurone in der Lerngruppe könnte dadurch erklärt werden, dass die Tiere hauptsächlich im zweidimensionalen Raum trainiert wurden und somit visuellen Stimuli, die vorrangig im HD verarbeitet werden, ausgesetzt waren (Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Weiterhin kann es darauf hinweisen, dass im visuellen System vor allem reife Neurone von funktioneller Bedeutung sind (Atoji & Wild, 2019).
Ebenso signifikant ist der Unterschied zwischen HA und M in den reifen Neuronen, im HA finden sich die wenigsten reifen Neurone. Das HA ist ebenfalls Bestandteil des *Wulstes* und innerhalb dessen mit dem HI und HD verbunden (Shimizu et al., 1995, Atoji et al., 2018, Stacho et al., 2020). Das HA projiziert auch visuelle Afferenzen in das *Mesopallium*, das als Teil des DVR an der Gedächtnisprägung beteiligt und mit der Hör- und Sehbahn verschaltet ist (Kröner & Güntürkün, 1999, Nakamori et al., 2010, Atoji & Wild, 2012, Clark et al., 2022). Die reifen Neurone im *Mesopallium* scheinen in der *tectofugalen* Sehbahn, in der vor allem Stimuli aus dem frontalen Gesichtsfeld aufgenommen werden, eine Rolle zu spielen (Clark et al., 2022). Außerdem ist das *Mesopallium* mit dem limbischen System verbunden, eine

hohe Expression neugeborener Neurone könnte also z.B. die Gedächtnisbildung unterstützen (Atoji & Karim, 2012). Es wurden Fasern, die vom HD in das benachbarte *Mesopallium* ziehen, beschrieben (Melleu et al., 2013). Ein Übertreten von neugeborenen Zellen wäre also möglich und könnte eine Begründung für das gehäufte Vorkommen neugeborener reifer Neurone, die vorher im unreifen Stadium ins *Mesopallium* migrieren, bieten.
Die neugeborenen Gliazellen sind insgesamt schwach ausgeprägt und unterscheiden sich zwischen dem HA und HI signifikant, wobei sich im HA die wenigsten neugeborenen Gliazellen finden. Im HI werden sensorische Reize ans HA, IHA und *Mesopallium* weitergeleitet (Kuenzel, 2018, Atoji & Wild, 2019). Die adulte Gliogenese scheint in der Lerngruppe weniger wichtig zu sein.

Generell sind in der Trainingsgruppe mehr proliferierende Zellen als reife Neurone zu finden. Die neugeborenen Gliazellen sind auch hier am schwächsten ausgeprägt. Im Vergleich zur der Lerngruppe könnte diese Zellverteilung durch die unterschiedlichen Stimuli bedingt sein. Im dreidimensionalen Raum scheinen proliferierende Zellen eine höhere Bedeutung zu haben.
In der Trainingsgruppe zeigte das HD die wenigsten älteren unreifen Neurone mit Signifikanz gegenüber HA und HI. Diese Areale bilden den *Wulst*. Dass HA und HI mehr ältere unreife Neurone ausbilden, könnte bedeuten, dass in diesen Arealen mehr Plastizität für die Projektionsbahnen und die neuen Zell-Zell-Verbindungen nötig ist (Boseret et al., 2007, Mazengenya et al., 2017, Atoji & Wild, 2019). Das HA dient als wichtige Schaltstelle sowohl innerhalb als auch außerhalb des *Wulstes* (Stacho et al., 2020).
Die Anzahl an reifen Neuronen unterscheidet sich in ihrem Minimum im HI und Maximum im HD signifikant. Im Gegensatz zur Lerngruppe war die Trainingsgruppe visuellen, olfaktorischen sowie auditorischen Stimuli aus dem dreidimensionalen Raum ausgesetzt. Auch hier war die Anzahl der reifen Neurone im HD, dem Areal für die visuelle Verarbeitung und Übernahme visueller Reize ins Gedächtnis, am höchsten (Atoji et al., 2018). Die Verbindung des HD mit dem *Mesopallium*, *Nidopallium* und der *Hippocampusformation* dient der visuellen Prägung und scheint bei Tieren mit Navigationserfahrung wichtig zu sein (Horn, 2004, Nakamori et al., 2010, McCabe, 2013, Melleu et al., 2013). Es wird vermutet, dass die neugeborenen reifen Neurone die Adaptation an sich ändernde Umweltbedingungen begünstigen (Mehlhorn et al., 2022). Die hohe Anzahl reifer Neurone könnte für eine schnelle Informationsaufnahme beim Lernen und die Ausbildung neuronaler Schaltkreise sprechen (Mehlhorn et al., 2022).

4.2 Adulte Neurogenese im *Hyperpallium* und *Mesopallium* – rostrocaudaler Trend

In der Lerngruppe lässt sich im HA und HD ein rostrocaudaler Abstieg der proliferierenden Zellen beobachten, dieser Abfall wird vor allem durch das Gefälle der jungen unreifen Neurone verursacht, der auch im HI zu sehen ist. Dies entspricht dem von Melleu et al. beschriebenen rostralen Zellbündel, das in die Peripherie migriert (Melleu et al., 2013). Auch wurde ein Migrationsstrom proliferierender Zellen, der von caudal nach rostral aus dem *Nidopallium* in das HA, HD und *Mesopallium* zieht, beschrieben (Melleu et al., 2013). Außerdem wurden wechselseitige Verbindungen zwischen dem rostralen HA und HD beobachtet, die die Häufung von Zellen am rostralen Pol erklären könnten (Atoji & Wild, 2019). Es wird vermutet, dass das HD migrierende Zellen aus dem *Bulbus olfactorius* aufnimmt (Mazengenya et al., 2017). Dies würde die rostral höhere Zelldichte untermauern, wohingegen im HA ein Einwandern von Zellen aus eher kaudal gelegeneren Bereichen beschrieben wurde (Mazengenya et al., 2017). Auch in adulten Zebrafinken konnte eine rostrale Häufung von proliferierenden Zellen im HD nachgewiesen werden (Kim et al., 2006). Der rostrale Teil des *Wulstes* verarbeitet somatosensorische Informationen (Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Eine Häufung neugeborener Zellen in diesem Areal könnte auf eine gesteigerte Körperwahrnehmung durch die somatosensorischen Stimuli im zweidimensionalen Raum in den Lerntieren hindeuten. Der rostrale *Wulst* und hier vor allem das HA empfängt Signale aus dem Schnabelbereich (Faunes & Wild, 2017). In dem Lernexperiment haben die Tiere auf den Touchscreen-Monitor gepickt, was mit ein Grund für die gesteigerte rostrale Zellausbildung sein könnte. Vor einigen Jahren wurde eine Art Pyramidenbahn vom HA in das Rückenmark beschrieben, deren Funktion bisher aber noch unklar ist (Wild & Williams, 2000). Anhand der vorliegenden Daten lässt sich vermuten, dass diese Verbindung für die Kopfbewegungen beim Picken eine Rolle spielen könnte. Ein anderer Grund für das gehäufte Auftreten von proliferierenden Zellen im rostralen *Wulst* könnte die Verbindung des rostralen HD mit dem medialen *Striatum* sein (Atoji & Wild, 2019). Das *Striatum* ist funktionell in Lernprozessen eingebunden, hier könnten also mehr neugeborene Neurone wichtig sein (Izawa et al., 2002). Auch die Verbindung des HD zur *Hippocampusformation* könnte eine Bedeutung im Lernexperiment für das Lernen und Erinnern haben (Atoji & Wild, 2019). Bei Vögeln übt die *Hippocampusformation* eine Schlüsselfunktion in der Gedächtnisbildung, die unter anderem durch visuelle Sinneseindrücke geprägt wird, aus (Colombo & Broadbent, 2000, Atoji & Wild, 2019).

Im *Mesopallium* nehmen die Zellen von rostral bis zur Mitte hin ab und nehmen nach kaudal wieder zu, auch diese Tendenz wird vor allem durch die jungen unreifen Neurone verursacht. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den von Mazengenya erhobenen Daten (Mazengenya et al., 2017). Rostral ist das *Mesopallium* mit der Sehbahn verschaltet

(Krützfeldt & Wild, 2005, Clark et al., 2022). Vor allem Stimuli aus dem frontalen Gesichtsfeld werden hier in der *tectofugalen* Sehbahn übermittelt (Clark & Colombo, 2020, Clark & Colombo, 2022). Eine Häufung neugeborener Zellen spricht für eine Steigerung der AN bedingt durch die visuellen Stimuli in der Skinnerbox, die primär im frontalen Gesichtsfeld liegen.
Bei den reifen Neuronen gibt es im HA und M Anzeichen für einen rostrocaudalen Anstieg, wohingegen die Verteilung im HI und HD keinem Muster entspricht. Kaudal in dem *Wulst* werden die visuellen Reize, kaudal in dem *Mesopallium* die auditorischen Einflüsse verarbeitet (Wild et al., 1993, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Die Tiere der Lerngruppe generieren in diesen Arealen viele neue reife Neurone, die eine feste Aufgabe in den Schaltkreisen übernehmen und nicht mehr migrieren. Im Gegensatz dazu wurde in der Arbeit von Mezey et al. eine höhere Dichte an reifen Neuronen rostral entlang der VZ berichtet (Mezey et al., 2012). Es ist bekannt, dass die Vorläuferzellen in der Nähe der VZ entstehen (Alvarez-Buylla et al., 1990b). In der Arbeit von Mezey et al. deuten die Ergebnisse also an, dass die Zellen kaum migrieren und daher in der rostralen VZ bleiben oder aber, dass in der Nähe der rostralen VZ mehr reife Neurone gebraucht werden (Mezey et al., 2012).

Im Gegensatz zur Lerngruppe lässt sich in der Trainingsgruppe ein rostrocaudaler Anstieg der proliferierenden Zellen im HI und M beobachten, während die Zellverteilung im HA und HD keiner Tendenz entspricht. Der kaudale *Wulst* verarbeitet visuelle Informationen. Eine kaudale Anhäufung neugeborener Zellen unterstreicht die stärkere Bedeutung des *Wulstes* bedingt durch die vielen äußeren Eindrücke der Trainingstiere, die sie im dreidimensionalen Raum aus der natürlichen Umgebung bekommen. Im kaudalen *Mesopallium* werden auditive Einflüsse verarbeitet (Wild et al., 1993, Atoji & Wild, 2012). Eine Häufung unreifer Zellen in diesem Areal, das einen großen Beitrag zur Ausarbeitung und Bildung des Orientierungsgedächtnisses leistet, kann dadurch bedingt sein, dass die Tiere der Trainingsgruppe in der Umgebung mehr auditorischen Reizen ausgesetzt waren (Wild et al., 1993, Atoji & Wild, 2012). In 14 Wochen alten Küken wurde ebenfalls ein rostrocaudaler Anstieg in den proliferierenden Zellen nachgewiesen (Mezey et al., 2012). Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass in dem jungen Alter die Lernfähigkeit vor allem durch die visuellen Stimuli beeinflusst wird und viele Zellen im sich entwickelnden Gehirn migrieren (Mezey et al., 2012).
Es gibt im HI und M ebenfalls Anzeichen für einen rostrocaudalen Anstieg der reifen Neurone, wohingegen sich im HA und HD kein Verteilungsmuster erkennen lässt. Auch in der Freifluggruppe konnte ein rostrocaudaler Anstieg im HI aufgezeigt werden (Mehlhorn et al., 2022). Die kaudale Häufung neuer reifer Neurone könnte das visuelle sowie

auditorische System unterstützen und den Ausbau des Orientierungsgedächtnisses begünstigen.

Der Nachweis von neugeborenen Gliazellen ist in den untersuchten Arealen und in allen Ebenen ähnlich schwach ausgeprägt. In der Lern- und Trainingsgruppe sind die Zellen diffus verteilt und folgen keiner rostrocaudalen Ordnung. In Mehlhorn et al. wurde ein rostrocaudaler Anstieg der adulten Gliogenese im *Mesopallium* beobachtet und vermutet, dass diese Zellen aus „*posterioren Nischen*“ stammen (Mehlhorn et al., 2022).

4.3 Einfluss verschiedener Umweltbedingungen auf die adulte Neurogenese – Gruppenvergleich

Über alle Areale hinweg zeigt sich ein ähnliches Zellverteilungsmuster in den untersuchten Regionen der drei Gruppen, es gibt aber quantitative Unterschiede zwischen den Gruppen. Quantitativ ähneln sich die Daten des HA und HI und die des HD und M in der Freifluggruppe. In der Lern- und Trainingsgruppe ähneln sich die Werte zwischen dem HA, HI und M. Diese ähnliche Zellverteilung spricht dafür, dass die AN einen ähnlichen Stellenwert in diesen Arealen und Gruppen hat.

4.3.1 Proliferierende Zellen

In allen Arealen finden sich die meisten proliferierenden Zellen in der Freifluggruppe und an zweiter Stelle in der Trainingsgruppe. Diese beiden Gruppen sind gegenüber der Lerngruppe signifikant. Diese Verteilung deutet auf eine hohe neuronale Plastizität hin, die es den Vögeln aus der Freiflug- und Trainingsgruppe ermöglicht, sich im dreidimensionalen Raum an sich ändernde Umweltbedingungen anzupassen (Mehlhorn et al., 2022). Es kann davon ausgegangen werden, dass die verschiedenen Umwelt- und Trainingsbedingungen, unter denen die Tiere gehalten wurden, zu einer funktionellen Spezialisierung in den Gehirnen und unterschiedlichen Ausprägung der AN führen (Mehlhorn et al., 2022). Es wird vermutet, dass eine hohe Anzahl an proliferierenden Zellen das räumliche Gedächtnis fördert (Meskenaite et al., 2016). Dieses Ergebnis wird in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Ein *social enrichment* des Umfeldes, also ein Leben mit vielen Artgenossen, regt die AN an und bewirkt ein längeres Überleben der neuen Neurone, da höhere Anforderungen an diese in den Schaltkreisen gestellt werden (Lipkind et al., 2002, Barnea et al., 2006, Sherry & Hoshooley, 2010, LaDage et al., 2011). Melleu et al. haben Tauben in angereicherter und normaler Umgebung gehalten und in Verhaltenstests ihre Reaktionen überprüft (Melleu et al., 2016). Bei Vögeln mit einer Anreicherung der Umgebung durch z.B. mehr Platz im Schlag, Kunstblumen und Kontakt zu den Nachbarn konnte eine gesteigerte Rate der AN im *Hyperpallium* und *Mesopallium* nachgewiesen werden (Melleu et al., 2016). Dieses

Ergebnis spricht dafür, dass die AN unter solchen Bedingungen erhöht ist und die Tiere kognitiv leistungsstärker sind (Melleu et al., 2016). Auch die Lebensumstände der Tiere haben einen Einfluss auf die AN: Tiere, die in freier Wildbahn leben, bilden adult mehr Neurone aus als die, die in Gefangenschaft gehalten werden (Barnea & Nottebohm, 1994, LaDage et al., 2010). In der *Hippocampusformation* in Sumpfmeisen (*Poecile palustris*), die Nahrung suchen und verstecken, wurde ebenfalls eine gesteigerte Anzahl proliferierender Zellen nachgewiesen, was für einen Einfluss bestimmter Verhaltensweisen spricht (Patel et al., 1997). Zudem scheint es so zu sein, dass sich Faktoren wie Stress, soziale Beeinträchtigung, Platz- und Bewegungsmangel negativ auf die AN auswirken (Newman et al., 2010). Diese Theorien werden durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt. Hier wird aufgezeigt, dass auch in den Tieren mit Flugerfahrung bzw. Erfahrung im dreidimensionalen Raum vermehrt proliferierende Zellen gebildet werden. In Tieren aus der Schlaghaltung scheint es so, dass die fehlenden Erfahrungen aus dem dreidimensionalen Raum zu weniger AN führen. Ob Tiere, die das Experiment in der Skinnerbox absolvieren und zusätzlich im Freiflug gehalten werden, mehr AN-Raten aufweisen, wird noch überprüft. Mazengenya et al. stellten mögliche Gründe für das Vorliegen proliferierender Zellen im *Telencephalon* auf. Es wurde vermutet, dass diese Zellen aus der SVZ einwandern (Almli & Wilczynski, 2007, Mazengenya et al., 2017). Dies wäre mit den bereits beschriebenen *neuronalen Hotspots* und der Fähigkeit von proliferierenden Zellen zu migrieren durchaus denkbar (Alvarez-Buylla et al., 1990b, Mezey et al., 2012, Mazengenya et al., 2017). Eine weitere Überlegung war, dass ansässige Vorläuferzellen proliferieren (Mazengenya et al., 2017). Dies kann in der Literatur bereits bestätigt werden (Alvarez-Buylla et al., 1990a, Zupanc et al., 2005). Die dritte Theorie besagt, dass die Vorläuferzellen aus dem gesamten *Telencephalon* Gliazellen sein könnten (Mazengenya et al., 2017). In der Arbeit von Mehlhorn et al. konnten mittels Sox2- und GFAP-Markierung aber Stammzellen nachgewiesen und demnach von den proliferierenden Zellen abgegrenzt werden (Mehlhorn et al., 2022). Diese wurden vor allem in der Nähe der Seitenventrikel gefunden und untermauern das Vorhandensein der *neuronalen Hotspots* (Alvarez-Buylla, 1990, Mehlhorn et al., 2022).

In der Freifluggruppe finden sich die wenigsten proliferierenden Zellen im HD und die meisten im HI (Mehlhorn et al., 2022). Das HD ist als Teil des *Wulstes* vor allem in der Verarbeitung visueller und olfaktorischer Informationen zuständig und über seine Verbindung zur *Hippocampusformation* an der Ausbildung des Orientierungsgedächtnisses beteiligt (Patzke et al., 2011, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019, Clark & Colombo, 2022). Interessanterweise finden sich in den dorsolateralen Anteilen der *Hippocampusformation* aus der Freifluggruppe viele proliferierende Zellen (Herold et al., 2019). Es werden also anscheinend mehr proliferierende Zellen in der Hauptstation für die Ausbildung des

räumlichen Gedächtnisses, der *Hippocampusformation*, gebraucht (Herold et al., 2019). Eine Hypothese wäre, dass im HD weniger Nähe zur VZ besteht und daher weniger Zellen einwandern. In dieser Region scheinen proliferierende Zellen eine untergeordnete Rolle zu spielen und es bestehen eher stabile Zellverhältnisse (Mehlhorn et al., 2022). Dagegen gibt es im HI der Freifluggruppe einen höheren Bedarf an Plastizität, die durch die proliferierenden Zellen, die sich in Schaltkreise integrieren können, ermöglicht wird (Mehlhorn et al., 2022). In der Arbeit von Melleu et al. konnten bei Tauben aus der Schlaghaltung kaum proliferierende Zellen aufgezeigt werden, dieses Ergebnis wurde auch in der Lerngruppe, die permanent im Schlag gehalten wurde, erbracht (Melleu et al., 2013). Es könnte also sein, dass bei Tieren im Freiflug mehr Plastizität benötigt wird als bei Tieren in Käfighaltung, denn auch die geringere Anzahl an proliferierenden Zellen in der Lerngruppe lässt vermuten, dass die AN im *Hyperpallium* und *Mesopallium* eine geringere funktionelle Bedeutung hat.

Ebenso finden sich die meisten älteren unreifen Neurone in der Freifluggruppe signifikant gegenüber der Trainings- und Lerngruppe. Dies deutet darauf hin, dass die Zellen in der Freifluggruppe älter und in ihrer endgültigen Differenzierung sind. Daneben sind diese Neurone schon in die Nähe ihres Funktionsorts, der in zukünftigen Arbeiten noch genauer lokalisiert werden müsste, gewandert. Ein Grund dafür, dass die Freifluggruppe eine höhere Anzahl in den älteren unreifen Neuronen aufweist, könnte der Stress in den Trainingstieren sein. In Zugvögeln wurde eine erhöhte Plasmakonzentration von Corticosteron beobachtet (Landys et al., 2004, Nilsson & Sandell, 2009). Demnach wäre denkbar, dass die Trainingsgruppe bedingt durch die individuellen Trainingseinheiten und Anforderungen an ihr Orientierungsgedächtnis mehr Stresshormon ausschüttet.

Auch bei den Tieren aus der Schlaghaltung bei Melleu et al. wurden mehr ältere unreife als junge unreife Neurone nachgewiesen (Melleu et al., 2013). In der Lerngruppe wurden die Tiere zwar auch nur im Schlag gehalten, haben aber daneben ein Lernexperiment durchlaufen, was mit ein Grund dafür sein könnte, dass auch junge unreife Neurone vorhanden sind. Wobei die jungen unreifen Neurone am häufigsten in der Trainingsgruppe und zweithäufigsten in der Freifluggruppe zu finden sind. Beide Gruppen sind im HA, HI und HD signifikant gegenüber der Lerngruppe erhöht, im *Mesopallium* ist die Trainingsgruppe gegenüber der Lerngruppe signifikant. Die jungen wandernden Neurone sprechen für eine hohe Zellteilung und hohe Plastizität in den Gruppen mit dreidimensionaler Lernerfahrung. Außerdem scheint es so, dass vor allem in der Trainingsgruppe mit individuellem Training viele junge unreife Neurone, die noch nicht ausdifferenziert sind, gebildet werden und somit zu der Plastizität beitragen können (Melleu et al., 2013, Balthazart & Ball, 2014a).

4.3.2 BrdU-positive Zellen

Die meisten BrdU-positiven Zellen fanden sich in der Freifluggruppe. Hier bestand auch ein signifikanter Unterschied gegenüber der Lern- und Trainingsgruppe. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass hier die BrdU-Gesamtzahl aus der Freifluggruppe, in die auch die BrdU/NeuN bzw. BrdU/GFAP-positiven Zellen einfließen, verwendet wurde (Mehlhorn et al., 2022). In der vorliegenden Arbeit wurden die BrdU-positiven Zellen als solche angegeben, die weder reife Neurone noch neugeborene Gliazellen waren.

Die BrdU-Injektion markiert Zellen nur für wenige Stunden nach der initialen Injektion und während der DNA-Replikation (Barker et al., 2013). Somit ist BrdU kein Marker für die Zellproliferation, sondern für die DNA-Synthese (Taupin, 2007). Die Aussagekraft von Zellzyklusmarkern zur Untersuchung der AN ist durch die zeitliche Limitation des Zellzyklus begrenzt und gibt keine Informationen über den Reifungsprozess der Zellen. Die Applikationsart beeinflusst die Konzentration, die das Gehirn erreicht: die intrazerebroventrikuläre Verabreichung erzielt durchaus höhere Konzentrationen als die periphere Injektion (Kaplan, 1983, Zhao et al., 2003, Taupin, 2007). Es wird geschätzt, dass das BrdU zwei Stunden nach systemischer Gabe für die Markierung verfügbar ist (Packard et al., 1973, Hayes & Nowakowski, 2000). Um Zellen über einen längeren Zeitraum hinweg zu markieren, sind mehrere Injektionen des Thymidin-Analogons erforderlich (Nowakowski et al., 1989, Barnea & Pravosudov, 2011). Die Markierung liefert nur eine relative Anzahl von überlebenden Zellen, da es bei neugebildeten Nervenzellen oft zum Zelltod kommt (Morshead & van der Kooy, 1992, Cameron & McKay, 2001, Hayes & Nowakowski, 2002). In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass der Anteil der BrdU-markierten, jungen unreifen Neurone innerhalb von 10 Tagen prozentual stark (-42 %) gesunken war (Balthazart et al., 2008). Zur Bestimmung des Ursprungsortes der neugeborenen Zellen wird empfohlen, die Tiere zwischen ein bis drei Stunden nach der Injektion zu töten (Taupin et al., 2000). Ein Nachteil von BrdU ist, dass es bei der immunhistochemischen Aufbereitung des Gewebes einem Denaturierungsschnitt mit Salzsäure bedarf, da die monoklonalen Antikörper gegen die einzelsträngige DNA mit BrdU gerichtet sind. Dadurch kann es zu Schwankungen in der Färbequalität als auch zu Gewebeschäden kommen (Gratzner, 1982, Gould, 2007, Barnea & Pravosudov, 2011). Außerdem unterscheidet es sich von der natürlichen Struktur des Thymidins und kann bei zu hohen Dosen zelltoxisch und zu Mutationen und daneben zu einer unkontrollierten Proliferation führen (Bannigan & Langman, 1979, Saffhill & Ockey, 1985, Bannigan, 1985, Morris, 1991, Goldsworthy et al., 1993, Nagao et al., 1998, Kolb et al., 1999). Bei der Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht hat es jedoch keine offensichtlich toxische Wirkung (Miller & Nowakowski, 1988). Die BrdU-Dosis korreliert zwar mit der Anzahl an markierten Zellen, jedoch konnten Versuche an Nagetieren zeigen, dass eine Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht die überwiegende

Mehrheit an proliferierenden Zellen markiert (Cameron & McKay, 2001, Eadie et al., 2005), für die Untersuchung der AN aber niedrigere Dosen ausreichen (Sekerkova et al., 2004).
Die BrdU-Einzelmarkierung dient in dieser Arbeit eher einer qualitativen als quantitativen Analyse. Neben dem BrdU wurden endogene Marker verwendet, die in den verschiedenen Stadien der AN exprimiert werden. Zur Identifizierung des Phänotyps der neuen Zellen wurde ein *double-labeling* mit BrdU durchgeführt. Das *double-labeling* von BrdU/DCX wurde in dieser Arbeit bewusst nicht angegeben, da es kaum Hinweise dafür gab. Dies deutet darauf hin, dass die DCX-positiven Zellen den Zellzyklus bereits verlassen haben und deshalb nicht mit BrdU erfasst werden können (Melleu et al., 2013). In Versuchen mit einer BrdU-Injektion an vier aufeinander folgenden Tagen und Tötung nach vier Wochen wurde die vollständige Ausreifung der neuen Nervenzellen beobachtet (Kuhn et al., 1996, Cooper-Kuhn & Kuhn, 2002) und bestätigt die hier verwendete Methodik.

4.3.3 Reife Neurone

Im HA finden sich die meisten reifen Neurone in der Trainingsgruppe und an zweiter Stelle in der Lerngruppe. Beide Gruppen sind signifikant gegenüber der Freifluggruppe erhöht. Das HA ist als Teil des *Wulstes* sowohl innerhalb als auch außerhalb dessen vernetzt (Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019, Stacho et al., 2020). Es verarbeitet somatosensorische sowie visuelle Informationen und leitet kleine motorische Anteile an den Hirnstamm und das Rückenmark weiter (Wild et al., 1993, Wild & Williams, 2000, Atoji et al., 2018). Dass sich in diesem Areal in Tieren mit aktiver Lernerfahrung, nämlich aus der Skinnerbox und einem individuellen Training, die meisten reifen Neurone befinden, könnte bedeuten, dass in dieser speziellen Lern- und Trainingssituation vermehrt neue Nervenzellen entstehen, ausreifen und integriert werden.
Im HD findet sich die höchste Anzahl reifer Neurone in der Lerngruppe mit einem signifikanten Unterschied gegenüber der Freifluggruppe mit der geringsten Anzahl. Ebenso signifikant unterscheiden sich die Trainings- und Freifluggruppe. Die hohe Anzahl der reifen Neurone spricht dafür, dass auch in der Lerngruppe AN stattfindet. Hier reifen die Zellen früh aus und werden in bestehende neuronale Schaltkreise integriert und somit früh funktionell eingebunden, sodass ein rasches Anpassungsverhalten gewährleistet ist. Da die Lerngruppe hauptsächlich im zweidimensionalen Raum durch visuelle Stimuli geprägt wurde und dem HD die Verarbeitung dieser zugesprochen wird, kommt es hier zur Integration reichlich ausgereifter Neurone.
In verschiedenen Wirbeltieren wurden artspezifische Unterschiede der NeuN-Exprimierung beobachtet (Sarnat et al., 1998, Weyer & Schilling, 2003, Kumar & Buckmaster, 2007). Die breite Verteilung in den meisten Neuronen ist mit der Nissl-Färbung vergleichbar, sodass sich NeuN für quantitative immunhistochemische Studien in bestimmten Gehirnregionen

eignet (Gittins & Harrison, 2004, Mezey et al., 2012). Es wurde festgestellt, dass das Expressionsmuster von NeuN bei Vögeln fast identisch mit dem von Säugern ist (Mezey et al., 2012). Für das Säuger- und Nagerhirn liegen einige Daten über die Expression des NeuN im zentralen Nervensystem vor (Eriksson et al., 1998, Webler et al., 2019, Velazco-Cercas et al., 2020, Nawarawong et al., 2021, Ning et al., 2021). Bisher wurden bei Vögeln, vor allem bei Tauben, kaum vergleichbare Studien durchgeführt (Hoshooley & Sherry, 2007, Mezey et al., 2012, Herold et al., 2019, Larson et al., 2019). Die vorliegende Studie zeigt, dass das *double-labeling* von BrdU/NeuN zuverlässig reife Neurone markiert.

4.3.4 Neugeborene Gliazellen

Die meisten neugeborenen Gliazellen lassen sich in der Freifluggruppe feststellen, die Anzahl ist signifikant höher als in der Lern- und Trainingsgruppe. In der Freifluggruppe wurde im HI die höchste Anzahl an neugeborenen Gliazellen nachgewiesen (Mehlhorn et al., 2022). Das HI ist innerhalb des *Wulstes* wechselseitig mit dem HA verbunden und projiziert in kleinen Anteilen in das *Mesopallium*, *Nidopallium* und mediale *Striatum* (Kuenzel, 2018, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Gliazellen steigern die synaptische Plastizität und scheinen in der HI der Freifluggruppe wichtig zu sein (Medina et al., 2013). Allerdings wurde für die Freifluggruppe GFAP statt S100ß als Marker genutzt. GFAP färbt zusätzlich sich teilende Stammzellen und andere Formen von Gliazellen an, während das S100ß nur Astrozyten markiert (Cole et al., 2022). Wahrscheinlich fallen deshalb die Werte in der Freifluggruppe höher aus. In der Arbeit von Mehlhorn et al. wurde auch die Doppelmarkierung mit BrdU/S100ß notiert und diese Zellen wurden aufgrund ihrer Zellfortsätze als Astrozyten deklariert (Cicero et al., 1970, Matus & Mughal, 1975, Boyes et al., 1986, Su et al., 2021, Mehlhorn et al., 2022). In Nagetieren wurde nachgewiesen, dass S100ß jedoch auch von anderen Zellen exprimiert wird, darunter unreife und reife Neurone (Bhattacharyya et al., 1992, Yang et al., 1995, Rickmann & Wolff, 1995b, Vives et al., 2003), Mikroglia und unreife Oligodendrozyten (Rickmann & Wolff, 1995a, Deloulme et al., 2004, Hachem et al., 2005). Generell liegen für das Säuger- und Nagerhirn nur wenige Daten über die neuronale Expression des S100-Proteins im zentralen Nervensystem vor (Luzuriaga et al., 2019). Und auch bei Vögeln, vor allem bei Tauben, wurden bisher kaum vergleichbare Studien durchgeführt (Linser, 1985, Goto et al., 1988, Bhattacharyya et al., 1992). 2003 wurde die S100-Expression in der japanischen Wachtel (*Coturnix japonica*) untersucht und im gesamten Vogelhirn kartiert (Castagna et al., 2003). Im Wachtelhirn konnten vier verschiedene Gliazelltypen immunhistochemisch mit S100ß nachgewiesen werden, nämlich Tanyzyten, Astrozyten, Oligodendrozyten und radiär-gliaartige Zellen, aber keine Mikroglia oder Endothelzellen (Castagna et al., 2003). Insgesamt waren die Astrozyten am stärksten vertreten. In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Unterteilung

der Gliazellen verzichtet und nur die quantitative Auswertung mit dem BrdU-*double-labeling* beachtet, um die adulte Gliogenese nachzuweisen. Arbeiten mit diesem *double-labeling* in vivo oder an Vögeln wurden noch nicht durchgeführt, weshalb kein direkter Vergleich zu bestehenden Experimenten gezogen werden kann. Das hier untersuchte *Telencephalon* war in der Wachtel die am wenigsten intensiv anfärbbare S100ß-Region, das HA und HD waren hierunter noch am stärksten angefärbt (Castagna et al., 2003). Zudem fanden sich positive Zellkörper mit langem Fortsatz vor allem in den Wänden der Seitenventrikel. Diese Morphologie ist typisch für die radiär-gliaartigen Zellen, die im adulten Vogelhirn als neuronale Stammzellen fungieren (Alvarez-Buylla et al., 1990b). In der vorliegenden Arbeit konnte im Allgemeinen keine signifikante Verteilung der S100ß-positiven Zellen nachgewiesen werden. In der Literatur sind S100ß-positive Zellen in den kaudalen Regionen häufiger anzutreffen, während GFAP-positive Zellen in den rostralen Regionen häufiger vorzufinden sind (Cameron-Curry et al., 1991). Dies deutet darauf hin, dass S100ß und GFAP unterschiedliche Glia-Populationen markieren (Rogers & Hunt, 1987, Cameron-Curry et al., 1991, Castagna et al., 2003). Das GFAP markiert Gliazellen und Stammzellen (Eng et al., 2000, von Bohlen und Halbach, 2011, Lever et al., 2014, Cole et al., 2022). Für das Säuger- und Nagerhirn liegen mehrere Daten über die neuronale Expression des GFAP im zentralen Nervensystem vor (Ludwin et al., 1976, Dupouey et al., 1985, Boyes et al., 1986, Choi, 1988, Schmidt-Kastner & Szymas, 1990). 1991 wurde die GFAP-Expression in der japanischen Wachtel untersucht und im gesamten Vogelhirn kartiert (Cameron-Curry et al., 1991). Es wurden drei verschieden Astroglia-Zelltypen mit unterschiedlicher Verteilung im ZNS beobachtet. Die erste Klasse bestand aus intensiv gefärbten unipolaren Zellen mit rundem Zellkörper und dicken verzweigten Basalfortsätzen; die zweite Klasse waren multipolare Zellen mit unregelmäßigem Zellkörper und dünnen Fortsätzen; die dritte Klasse färbte die Zellkörper nicht an und konnte nur durch zusammenlaufende Fortsätze identifiziert werden (Cameron-Curry et al., 1991). Zudem wurden im *Telencephalon* von Wachteln vor allem im *Hyperpallium* mit Nähe zu den Seitenventrikeln und *Mesopallium* angrenzend zum *Nidopallium* viele GFAP-positive Zellen ausfindig gemacht (Cameron-Curry et al., 1991). In der 1993 erschienenen Arbeit von Kalman et al. zur GFAP-Kartierung in Hühnern (*Gallus domesticus*) waren das *Hyperpallium* und *Mesopallium* nahezu frei von GFAP-positiven Signalen (Kalman et al., 1993). Es ist aber anzumerken, dass das Fehlen von GFAP-Markierung nicht zwingend das Fehlen von Astrozyten bedeutet, da diese auch keine GFAP-Immunaktivität aufweisen können (Kalman et al., 1993). In dem bereits publizierten Datensatz der Freifluggruppe in Mehlhorn et al. konnte der Nachweis von GFAP-positiven Signalen im *Hyperpallium* und *Mesopallium* erbracht werden (Mehlhorn et al., 2022).

4.4 Tiermodell

Die Vorteile der Nutzung von Vögeln als Tiermodell zur Untersuchung der AN ist wegen mehrerer Faktoren gegeben (Barnea & Pravosudov, 2011). Vögel, wie z.B. Schwarzkopfmeisen (*Parus atricapillus*) oder Nussknacker (*Nucifraga columbiana*) verfügen über ein stark ausgeprägtes Orientierungsgedächtnis, welches durch das Verstecken und Wiederauffinden von Nahrung beeinflusst wird (Barnea & Nottebohm, 1994, Shettleworth, 2003, Sherry & Hoshooley, 2010, Pravosudov & Smulders, 2010, Barnea & Pravosudov, 2011). Die Tiere bilden dafür ständig neue Erinnerungen und Merkmalsmuster aus und es wird vermutet, dass die räumliche Gedächtnisnutzung mit der Intensität der AN korreliert (Hoshooley & Sherry, 2007, LaDage et al., 2010, Barnea & Pravosudov, 2011). Auch das Migrationsverhalten von Zugvögeln, das erdmagnetische, sphärische, olfaktorische und räumliche Merkmale zur Navigation nutzt, prägt das Gedächtnis und hat einen positiven Einfluss auf die AN (Bingman & Cheng, 2005, Mehlhorn & Rehkämper, 2009, Barnea & Pravosudov, 2011). Möglich wäre auch ein Einfluss der intensiven körperlichen Beanspruchung während des Zuges; in Säugetieren wurde körperliche Betätigung als positiver Einfluss der AN gewertet (van Praag, 2008). Es ist naheliegend, dass sich bei verschiedenen Vogelarten unterschiedliche Neurogenese-muster im adulten Organismus entwickelt haben, die auf den Selektionsdruck und genetische Komponenten zurückzuführen sind (Pravosudov & Smulders, 2010). Wegen der neuronalen Plastizität stellen Vögel und hier vor allem Tauben ein ideales Modell zur Untersuchung der AN dar (Chancellor et al., 2011). Daneben spielt auch das komplexe Zusammenleben mit Artgenossen eine große Rolle. Da das soziale Umfeld der meisten Vögel dynamisch ist und viele Vögel verschiedenen Umgebungen ausgesetzt sind, werden die Tiere kognitiv beansprucht und müssen sich anpassen (Lipkind et al., 2002, Barnea & Pravosudov, 2011). In bereits publizierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass Vögel in größeren Gruppen eine höhere Anzahl neugeborener Neurone exprimieren (Lipkind et al., 2002, Barnea et al., 2006, Adar et al., 2008). Es wurde vermutet, dass eine Zunahme der Kommunikation in größeren Gruppen, die aus 40 - 45 Individuen bestehen, positiv zur AN beiträgt (Lipkind et al., 2002, Melleu et al., 2016). Neugeborene Neurone können im sozialen Umfeld und unter sich ändernden Umweltbedingungen funktionell geprägt werden und somit länger überleben (Adar et al., 2008). Nachteilig an dem sozialen Umfeld ist die Hierarchie bei Vögeln, da sich der soziale Stress in untergeordneten Tieren negativ auf die AN auswirkt und mit einer geringeren Gedächtnisleistung in Beziehung gesetzt wird (Pravosudov & Omanska, 2005, Barnea & Pravosudov, 2011). Es sind weitere experimentelle Untersuchungen an Vögeln erforderlich, um besser zu verstehen, ob, wo und wie sich die Hierarchie auf die AN und das Überleben der neuen Neurone auswirkt (Barnea & Pravosudov, 2011). Bei Singvögeln bietet vor allem die Fähigkeit des Erlernens

und Reproduzierens von Gesangsabfolgen einen großen Beitrag zum neuronalen Ausbau (Goldman, 1998, Tramontin & Brenowitz, 2000, Brenowitz, 2004, Nottebohm, 2004, Nottebohm & Liu, 2010, Kirn, 2010).
Eine Ähnlichkeit der AN beim Vogel und Säuger ist, dass die Proliferationsaktivität mit steigendem Alter abnimmt (Kranz & Richter, 1975, Meskenaite et al., 2016). Bei Reptilien gibt es ähnlich wie bei Vögeln eine *neurogene Nische* in der SVZ, welche als homolog zum *Gyrus dentatus* des *Hippocampus* bei Säugern gewertet wird (Lindsey & Tropepe, 2006).

Neben Singvögeln und Hausküken gilt die Taube in den Neurowissenschaften und der Kognitionsforschung als gängiger Modellorganismus (Emery, 2006, Clayton & Emery, 2015). Tauben stellen ein wichtiges Modell für das Lernen und räumliche Gedächtnis, das durch die Navigationserfahrung geprägt wird, dar (Bingman et al., 2005, Clayton & Emery, 2015). Vor allem die Fähigkeit der visuellen Unterscheidung, dem Kategorisieren der visuellen Reize nach z.B. Farbe und Form und die Mustererkennung macht die Taube so besonders (Yamazaki et al., 2007, Koenen et al., 2016). Tauben können im Gegensatz zum Menschen mehr Farben sehen und nehmen Unterschiede bezüglich der Helligkeit/Dunkelheit leichter wahr (Emmerton et al., 1980, Hodos et al., 1985). Das visuelle Kategorisieren ermöglicht es Tauben, Gemälde von Picasso und Monet sowie gute und schlechte Zeichnungen zu unterscheiden (Watanabe et al., 1995, Watanabe, 2011). Dass sich Tauben gewisse *landmarks* in der natürlichen Umgebung zur Navigation einprägen, fördert das Orientierungsgedächtnis (LaDage et al., 2010, Mouritsen et al., 2016). Das Navigationssystem von Vögeln und speziell von Tauben ist ein sehr leistungsfähiges Modell, an dem sich mehrere Gehirnstrukturen und sowohl afferente wie auch efferente sensomotorische Projektionen beteiligen. Die daran beteiligten Hirnstrukturen gewährleisten die Untersuchung der Intensität und Beeinflussbarkeit der AN im Vogelhirn. Da die Plastizität im Taubenhirn sehr hoch ist und Vögel ein ständiges Verhaltens- und Gedächtnislernen aufzeigen, eignet sich die Nutzung des Vogelmodells zur Untersuchung der AN (Mehlhorn & Rehkämper, 2009, Barnea & Pravosudov, 2011, Melleu et al., 2013, Herold et al., 2015, Melleu et al., 2016, Herold et al., 2019). Die Leitungsbahnen sind allerdings diffuser und die Einbindung neugeborener Zellen in funktionelle neuronale Schaltkreise erfolgt in mehr Hirnregionen als bei Säugetieren (Boseret et al., 2007, Mezey et al., 2012, Melleu et al., 2013). Das räumliche Gedächtnis von Tauben ist ein vorteilhaftes Merkmal, das sowohl in der natürlichen Umgebung als auch im Labor untersucht werden kann, da sich die Tiere auf gewisse Stimuli konditionieren lassen (Koenen et al., 2016, Mehlhorn & Rehkämper, 2017).

Es wurden zwei Hypothesen bezüglich der Homologien zwischen dem Vogel- und Säugerhirn aufgestellt. Das Vogelhirn scheint ähnlich organisiert zu sein wie das Säugerhirn (Jarvis et al., 2013, Shanahan et al., 2013, Stacho et al., 2020). Die „*Kern-zu-Schicht-Hypothese*“ besagt, dass die *pallialen* Anteile im Vogelhirn homolog zum *Neocortex* der Säuger sind (Karten & Dubbeldam, 1973, Karten, 1991). Dabei entsprechen das HI und HD der Schicht II/III (Karten et al., 1973). Das IHA wird aufgrund seiner thalamischen Verbindungen mit der Schicht IV gleichgesetzt (Karten et al., 1973). Wegen seiner vielen Verbindungen innerhalb und außerhalb des *Telencephalons* wird das HA mit der Schicht V verglichen (Karten et al., 1973). Das *Mesopallium* wurde anhand von Genexpressionsmustern und Projektionsbahnen als homolog zu der Schicht II/III angesehen (Thomson & Bannister, 2003, Dugas-Ford et al., 2012, Suzuki et al., 2012, Atoji & Karim, 2014).

Die „*Kern-zu-Claustrum/Amygdala-Hypothese*“ besagt, dass die lateralen und ventralen *pallialen* Bereiche homolog zum *Claustrum* und der *Amgydala* im Säugerhirn sind und eine Homologie zwischen den dorsalen *pallialen* Bereichen und dem *Neocortex* besteht (Bruce & Neary, 1995, Striedter, 1997). Dafür spricht, dass die *pallialen* Anteile ebenso wie das *Claustrum* und die *Amygdala* im Säuger nukleär angeordnet sind (Striedter, 1997). Außerdem zeigen diese Areale ähnliche funktionelle Verbindungen auf (Bruce et al., 2002). Diesen Hypothesen wird bis heute ausreichend mittels evolutionären Entwicklungs-, Genexpressions- und Konnektivitätsstudien nachgegangen (siehe z.B. Wada et al., 2004, Chen et al., 2013, Montiel & Molnar, 2013, Jarvis et al., 2013, Atoji et al., 2018).

4.5 Methodik

In der Vergangenheit wurden bereits ähnliche Untersuchungen wie hier an unterschiedlichen Taubenrassen durchgeführt (Melleu et al., 2013, Melleu et al., 2016, Mazengenya et al., 2017, Herold et al., 2019). Es gibt jedoch einige methodische Unterschiede, die im Folgenden aufgeführt sind.

Die dreifache BrdU-Injektion wurde bei Melleu et al. kurz vor der Perfusion der Tiere injiziert (Melleu et al., 2013). Melleu et al. nutzten eine DCX-Comarkierung mit jeweils BrdU, NeuN und GFAP (Melleu et al., 2013). Es wurden dieselben DCX- (Abcam 18723) und NeuN-Primärantikörper (Merck Millipore MAB377), die eine Kreuzreaktivität gegen Vögel aufweisen, verwendet (Mezey et al., 2012, Melleu et al., 2013, Melleu et al., 2016). Mazengenya et al. färbten zusätzlich zur Immunhistochemie mit DCX und *proliferating nuclear cell antigen* (PCNA) noch eine Serie in Nissl-Färbung an (Mazengenya et al., 2017). Das Vorgehen in dieser Arbeit ist an diese schon bewährte Methodik angelehnt und wurde in ähnlicher Weise umgesetzt. Die hier verwendete Methodik entspricht jener von Herold et

al. (2019) und Mehlhorn et. al (2022) mit dem Unterschied, dass hier S100ß statt GFAP genutzt wurde.
Die verwendeten Marker sind Proteine und können artspezifisch sein (Balthazart & Ball, 2014b). Die Primär- und Sekundärantikörper zur immunhistochemischen Färbung wurden gegen die Strukturen von Nagetieren oder Säugetieren gezüchtet (Balthazart & Ball, 2014b). Homologe Antikörper sind kaum verfügbar. Daher gibt es keine Gewissheit darüber, dass die Antikörper auch in anderen Spezies spezifisch funktionieren (Balthazart & Ball, 2014b). Man sollte immunhistochemische Spezifitätstests durchführen, z.B. die Antikörper-Präadsorption oder einen Western Blot zur Bestimmung der Proteingröße und eine In-situ-Hybridisierung zum Vergleich der Verteilung des Markerproteins (Saper & Sawchenko, 2003, Saper, 2005, Balthazart & Ball, 2014b). Bei den hier verwendeten Antikörpern wurde bereits in vorherigen Studien eine spezifische Bindung nachgewiesen (Cameron-Curry et al., 1991, Castagna et al., 2003, Mezey et al., 2012, Melleu et al., 2013, Melleu et al., 2016, Mazengenya et al., 2017, Herold et al., 2019). Es wurden die Antikörper über eine Negativkontrolle überprüft, indem die Hirnschnitte ohne einen Primärantikörper inkubiert wurden und somit keine markierten Zellen nachzuweisen waren (Herold et al., 2019). Daneben wurden die Antikörper mit einem Western Blot Verfahren validiert und die Bindungsstellen über ihr Proteingewicht belegt (Herold et al., 2019).

Vellema et al. stellten die DCX-Expression, die die proliferierenden Zellen darstellt, als zuverlässigen Marker der AN bei Singvögeln in Frage (Vellema et al., 2014a). Es wurde berichtet, dass die DCX-Zellverteilung nicht mit dem Muster der AN übereinstimmt, da es auch außerhalb der bekannten neurogenen Regionen zu Signalen kam (Balthazart & Ball, 2014b). Ein weites Verteilungsmuster der AN im Vogelhirn wurde aber bereits beschrieben (Boseret et al., 2007, Balthazart & Ball, 2014b). Vellema et al. gaben zu bedenken, dass sich die Korrelation zwischen der DCX-Expression und der AN im Vogelhirn je nach Hirnregion stark unterscheidet (Vellema et al., 2014b) und DCX auch die neuronale Plastizität mittels adulter Reorganisation des Dendritenbaums bestimmt (Balthazart & Ball, 2014b, Balthazart & Ball, 2014a). Der Marker bietet aber viele Vorteile: er ist endogen und bedarf keiner exogenen Zugabe eines Markers; er ermöglicht einen Überblick über die neuronale Proliferation in den letzten Wochen vor der Hirnentnahme und die Unterscheidung von ovoidalen und triangulären Zellen gibt Auskunft über zwei zelluläre Zeiträume und Differenzierungsgrade (Melleu et al., 2013, Balthazart & Ball, 2014a). Somit zeigen die Ergebnisse mehrere Generationen neugeborener Neurone, die sich asymmetrisch teilen (Melleu et al., 2013). Da es bei den DCX-positiven Signalen keine Überlappung mit NeuN gibt, kann darauf geschlossen werden, dass die DCX-positiven Zellen keine reifen Neurone abbilden (Melleu et al., 2013). Interessanterweise konnten

Mehlhorn et al. in den *pallialen* Bereichen sogenannte ovoidale Korbzellen in der DCX-Färbung nachweisen und mittels Markerexpression von den ovoidalen Zellen abgrenzen (Mehlhorn et al., 2022). Die Korbzellen unterscheiden sich von den bipolaren Zellen durch ihre Fortsätze, die Henkeln ähneln (Mehlhorn et al., 2022). Dieser dritte Typ von DCX-positiven Zellen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Die Bedeutung dieser Zellart müsste noch weiter untersucht werden.

Der Vergleich in der Verteilung von NeuN-positiven Zellen und markierten Neuronen in der Nissl-Färbung zeigte auf, dass sich NeuN als Marker für reife Neurone eignet (Gittins & Harrison, 2004, Mezey et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurden keine Nissl-Schnitte zum Vergleich herangezogen. Dies könnte in zukünftigen Untersuchungen noch geschehen.
Die Unterschiede der Marker GFAP und S100ß wurden in 4.3.4 aufgezeigt.

Die Auswertung der Hirnschnitte erfolgte hier nur durch mich und kann daher einem subjektiven Einfluss unterliegen. Mazengenya et al. haben das Vier-Augen-Prinzip bei der Auswertung angewendet, um eine subjektive Verzerrung zu verhindern (Mazengenya et al., 2017). Diese Vorgehensweise ist für zukünftige Studien empfehlenswert.
Die untersuchten Hirnregionen HA, HI, HD, als Teil des *Wulstes*, und das *Mesopallium*, als Teil des DVR, wurden hier nach dem *Stereotaxic atlas of the brain of the pigeon* von Karten & Hodos (1967) eingeteilt und die erneuerte Nomenklatur von Reiner et al. (2004) angewendet. In neueren Studien wurde die Organisation des Vogelhirns untersucht und überarbeitet (Chen et al., 2013, Jarvis et al., 2013, Gedman et al., 2021). Anhand von Genexpressionsprofilen wurde das *Pallium* in vier Areale unterteilt: dem *Hyperpallium intercalatum*, *Mesopallium ventrale/dorsale*, *Hyperpallium-Nidopallium* und *Arcopallium* (Chen et al., 2013, Jarvis et al., 2013, Gedman et al., 2021). Diese Hirnorganisation wurde zahlreich diskutiert, dabei wurden z.B. die verwendeten Gene kritisiert (Montiel & Molnar, 2013). Es wurde auch vorgeschlagen, die beiden Theorien zu der Hirnorganisation zu verbinden, indem das *Hyperpallium dorsale* in das *Mesopallium dorsale* umbenannt wird (Wullimann, 2017). Durch das Bestehen von zwei Theorien zur Hirnorganisation beim Vogel kommt es dazu, dass Studien auf zwei verschiedenen anatomischen Theorien basieren (z.B. Puelles et al., 2016, Lovell et al., 2020). Die hier vorgenommene Unterteilung des *Palliums* in die Subregionen des *Wulstes* und DVR beruht auf validierten Genexpressions- sowie Faserverbindungsstudien (Shanahan et al., 2013, Atoji & Karim, 2014, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019, Stacho et al., 2020).

4.6 Ausblick

Die Erforschung der AN bietet viele Möglichkeiten für die Zukunft. Es ist bereits bekannt, dass eine Vielzahl von neurologischen Erkrankungen mit einem defizitären Ablauf der adulten Neurogenese verknüpft ist. Dazu zählen z.B. Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Chorea Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose, Temporallappenepilepsie und Schlaganfälle (Jessberger & Parent, 2015, Horgusluoglu et al., 2017, Dos Santos et al., 2021). Auch Krankheiten aus dem psychiatrischen Formenkreis, wie z.B. Schizophrenie, Depression, Angststörungen und Suchterkrankungen sind wahrscheinlich mit einem gestörten Ablauf der AN assoziiert (Schoenfeld & Cameron, 2015, Kang et al., 2016). Durch die Beeinträchtigung der AN in diesen Krankheitsbildern kommt es zu einem Verlust bestehender Neurone mit einer Einschränkung der Neubildung von Nervenzellen und somit zu einem Progress der Erkrankung.
Die Zunahme von experimentellen Untersuchungen an Vögeln könnte mit der beschriebenen Homologie zwischen Vogel- und Säugerhirn (siehe 4.4, Karten et al., 1973, Striedter, 1997, Jarvis et al., 2005, Jarvis et al., 2013, Chen et al., 2013, Karten, 2013, Ahumada-Galleguillos et al., 2015, Stacho et al., 2020, Fernandez et al., 2020, Fernandez et al., 2021) einen Fortschritt in der Behandlung und Prävention neurodegenerativer Erkrankungen in frühen Stadien leisten. Das Vogelmodell könnte somit neue Erkenntnisse für die Weiterentwicklung von Methoden zur Heilung von Hirnschäden und -erkrankungen liefern. Vor allem die Modulatoren sowie endogenen und exogenen Einflussfaktoren auf die Proliferation, Migration und Differenzierung könnten die Grundlage neuer Therapie-konzepte sein. Die Fähigkeit des Gehirns, Neurone neu zu bilden und zu verbinden, bietet diesem Organ die Möglichkeit, sich aus sich selbst zu modulieren. In klinischen Studien an Patienten gilt herauszufinden, ob ein sogenanntes Gehirnjogging primär-, sekundär bzw. tertiärpräventiv wirkt und die AN positiv beeinflusst und somit das Entstehen und Fortschreiten neurodegenerativer Erkrankungen hinauszögern kann.

Die Untersuchung der AN ermöglicht ein tiefer gehendes Verständnis über das Vorkommen adulter Stammzellen. Neurale Stammzellen wurden schon in präklinischen und klinischen Studien zu therapeutischen Zwecken von neurodegenerativen Erkrankungen getestet (Grochowski et al., 2018, De Gioia et al., 2020). In den meisten Studien wurden bisher entweder embryonale/fetale oder human induzierte pluripotente Stammzellen, die aus körpereigenen Fibroblasten gewonnen werden, therapeutisch untersucht. Die transplantierten Stammzellen fungieren im ZNS reparativ und protektiv. Es wurde ein positiver Einfluss auf die Durchblutung, Reorganisation der kortikalen Strukturen, Myelinisierung und Konnektivität nachgewiesen (Tang et al., 2014, Huang et al., 2014, Ryu et al., 2016, van Velthoven et al., 2017). Auch die Motorik und kognitiven Fähigkeiten

wurden verbessert (Bachoud-Levi et al., 2000, McBride et al., 2004). Insgesamt wurde die Neurodegeneration abgeschwächt und die neuronale Plastizität erhöht (De Gioia et al., 2020). Risiken der Therapie sind eine Abstoßungsreaktion, Teratombildung und Entzündungen (De Gioia et al., 2020).
Einen weiteren Ansatz zur therapeutischen Nutzung könnten somit die aus der AN hervorgehenden Stammzellen darstellen. Im adulten Menschen finden sich in der SVZ und SGZ des *Hippocampus* neurale Stammzellen (siehe 1.3). Diese sind multipotent und können sowohl im ruhenden als auch aktiven Zustand vorliegen.

4.7 Fazit

Die AN beim Vogel konnte im gesamten *Hyperpallium* und *Mesopallium* nachgewiesen werden und ist hier vor allem in der Nähe der Seitenventrikel intensiv und bestätigt den bereits beschriebenen *neuronalen Hotspot* in der VZ (Alvarez-Buylla, 1990). Insgesamt ist die AN im *Hyperpallium* stärker ausgeprägt als im *Mesopallium*, was die Bedeutung des *Wulstes* für das Orientierungsgedächtnis betont. Innerhalb der Trainings- und Lerngruppe gibt es jedoch regionale Unterschiede. Die Zellverteilungsmuster in den untersuchten Regionen unterstreichen die bereits beschriebenen funktionalen Unterschiede dieser (Atoji & Wild, 2012, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Im HA, HI und *Mesopallium* ähnelt sich die Anzahl der proliferierenden Zellen und neugeborenen reifen Neurone. In diesen Arealen wird über die Verarbeitung visueller, auditorischer und olfaktorischer Informationen das räumliche Gedächtnis geprägt (Atoji & Karim, 2012, Atoji & Wild, 2019). Das Vorkommen proliferierender Zellen ermöglicht mehr Plastizität für die Projektionsbahnen und Zell-Zell-Verbindungen (Boseret et al., 2007). Die höchste Anzahl an neugeborenen reifen Neuronen findet sich in beiden Gruppen im HD, dem Areal für die Weiterleitung visueller und olfaktorischer Informationen (Nakamori et al., 2010, Patzke et al., 2011, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Dies zeigt auf, dass im visuellen System vor allem reife Neurone eine wichtige Rolle spielen und die Adaptation an sich ändernde Umweltbedingungen begünstigen (Mehlhorn et al., 2022).

Eine generalisierte Aussage über einen rostrocaudalen Trend ist nicht zu treffen. Es lässt sich aber vermuten, dass die Informationen aus dem zweidimensionalen Raum der Lerngruppe eher rostral und die Eindrücke aus dem dreidimensionalen Raum der Trainingsgruppe eher kaudal verarbeitet werden.

Generell konnten in allen Gruppen die verschiedenen Stadien der Neurogenese (Proliferation, Differenzierung, Reifung) anhand der genutzten Marker mit Unterschieden in der räumlichen Verteilung und Dichte nachgewiesen werden. Man kann festhalten, dass es

im Taubenhirn quantitative Unterschiede der neugeborenen Neurone im *Hyperpallium* und *Mesopallium* bei Tieren mit unterschiedlichen Lernerfahrungen gibt. Insgesamt weist die Freifluggruppe in allen Arealen die meisten proliferierenden Zellen, älteren unreifen Neurone, neugeborenen Gliazellen und die wenigsten reifen Neurone auf. Es findet bei Tieren im Freiflug hinreichend viel AN statt. Anhand der höheren Zahl älterer unreifer Neurone gegenüber jungen unreifen Neuronen sieht man, dass die meisten neugebildeten Neurone schon weitestgehend ausdifferenziert und an ihren Funktionsort gewandert sind (Melleu et al., 2013). Die Zellen sind plastisch und formbar in der Findung ihrer neuronalen Funktion. Daneben ist die adulte Gliogenese in der Freifluggruppe sehr stark ausgeprägt und deutet auf eine hohe Nutzung von Gliazellen für den Stoffwechsel und die Architektur der neuen Neurone hin oder untermauert das Vorhandensein vieler neuronaler Stammzellen (Mehlhorn et al., 2022).
Die meisten jungen unreifen Neurone lassen sich über alle Areale hinweg in der Trainingsgruppe detektieren. Diese Zellen deuten auf eine hohe Plastizität in den Gehirnen der trainierten Tauben hin (Melleu et al., 2013). Auch die quantitative Auswertung der proliferierenden Zellen bestätigt das Vorliegen von mehr AN im Gegensatz zu den Tieren in der Lerngruppe. Auffällig ist, dass die reifen Neurone stark in der Trainingsgruppe vertreten sind. Dies weist darauf hin, dass spezifische Lernereignisse zu mehr reifen Neuronen führen. Bedingt durch die intensiven Lernprozesse in der Trainingsgruppe wird den neugeborenen Zellen früh eine feste Funktion zugeschrieben.
Die Lerngruppe zeigt insgesamt die wenigsten proliferierenden Zellen und demnach ein schwaches Vorkommen der AN in ihren frühen unreifen Stadien. Es lässt sich aber sagen, dass unter Einschränkung der kognitiven Förderung und Forderung signifikant weniger AN in den Tieren aus der Schlaghaltung als in dreidimensional-trainierten oder freifliegenden Tieren stattfindet. Da die meisten markierten Zellen in der Lerngruppe reife Neurone sind, ist es naheliegend, dass in Tieren mit zweidimensionaler Lernerfahrung mehr reife Neurone entstehen, ausreifen und integriert werden.

Mehlhorn et al. vermuteten, dass die Funktion der AN auch innerhalb einer Spezies variieren kann (Mehlhorn et al., 2022). Die in der vorliegenden Arbeit erbrachten Ergebnisse unterstreichen diese Hypothese und zeigen auf, dass unter verschiedenen Umweltbedingungen auch die Beanspruchung und Funktion der Hirnareale variiert. Das *Hyperpallium* und *Mesopallium* gelten als wichtig für das Hören, Sehen sowie die Gedächtnisbildung (Atoji & Wild, 2012, Atoji et al., 2018, Atoji & Wild, 2019). Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass die Areale unter verschiedenen Umweltbedingungen unterschiedlich stark beansprucht werden. Demnach ist ein positiver Nachweis der Navigationserfahrung auf die AN zu erbringen. Dieser ist abhängig von der Art der Lernprozesse, da vor allem in

der Freifluggruppe, also bei Tieren mit natürlicher Lernerfahrung, eine ausgeprägte AN nachzuweisen ist. Aber auch in der Trainingsgruppe mit individueller Lernerfahrung besteht ein klarer Unterschied gegenüber der Lerngruppe, den Tieren mit nur zweidimensionaler visueller Lernerfahrung. Dies zeigt auf, dass ein multisensorischer Einfluss der dreidimensionalen Umgebung positiver auf die AN wirkt als die zweidimensionalen Reize aus der Skinnerbox.

Da der Fokus der vorliegenden Arbeit darin lag, eine ausführliche quantitative Analyse der AN im *Hyperpallium* und *Mesopallium* durchzuführen und miteinander zu vergleichen, können keine Aussagen über die Migrationsroute oder die genaue Lokalisation der neuen Neurone getroffen werden. Es haben sich bisher nur wenige Studien mit der Untersuchung des Lernens befasst, weshalb hier die Korrelation zwischen dem räumlichen Lernen und der AN genauer untersucht wurde. Es bestand die Frage, ob die Tiere ein räumliches Gedächtnis ausbilden können, da vermehrt Neurone gebildet werden oder ob das Ausbauen eines räumlichen Gedächtnisses die AN antreibt. Hier wurde aufgezeigt, dass Letzteres zutrifft. Zur genaueren Überprüfung der funktionalen Unterschiede der Hirnareale könnte man diese interventionell ausschalten und mit anschließenden Tests für das Orientierungsgedächtnis beurteilen. Ebenso wäre die zusätzliche Auswertung aller am Gedächtnis beteiligten Strukturen zu empfehlen, um das gesamte Vogelhirn hinsichtlich der AN-Ausprägung kartieren zu können. Auch die Untersuchung der AN in den Subregionen des *Mesopalliums* steht noch aus. Für die Untersuchung der Wechselwirkung mit anderen Faktoren, wie z.B. hormonellen oder saisonalen Einflüssen, müsste man ein multifaktorielles Versuchsmodell gestalten. Hier in der Arbeit waren die Gruppengröße und Geschlechtsverteilung bekannt und gleich verteilt, das soziale Verhalten der Tiere in den Gruppen wurde aber nicht untersucht. Ob der positive Einfluss von Lern- und Navigationserfahrung auf die AN auch in größeren Versuchsgruppen, sprich einem *social enrichment*, besteht, gilt bei weiteren Untersuchungen herauszufinden. Um die Vielfalt und Plastizität der AN verstehen zu können, sollten Klassen- und Artenübergreifende Untersuchungen durchgeführt werden.

IV Literatur- und Quellenverzeichnis

ADACHI, K., MIRZADEH, Z., SAKAGUCHI, M., YAMASHITA, T., NIKOLCHEVA, T., GOTOH, Y., PELTZ, G., GONG, L., KAWASE, T., ALVAREZ-BUYLLA, A., OKANO, H. & SAWAMOTO, K. 2007. Beta-catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone. *Stem Cells,* 25**,** 2827-36. doi: 10.1634/stemcells.2007-0177.

ADAR, E., NOTTEBOHM, F. & BARNEA, A. 2008. The relationship between nature of social change, age, and position of new neurons and their survival in adult zebra finch brain. *J Neurosci,* 28**,** 5394-400. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5706-07.2008.

AHUMADA-GALLEGUILLOS, P., FERNANDEZ, M., MARIN, G. J., LETELIER, J. C. & MPODOZIS, J. 2015. Anatomical organization of the visual dorsal ventricular ridge in the chick (Gallus gallus): Layers and columns in the avian pallium. *J Comp Neurol,* 523**,** 2618-36. doi: 10.1002/cne.23808.

AIMONE, J. B., DENG, W. & GAGE, F. H. 2010. Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions. *Trends Cogn Sci,* 14**,** 325-37. doi: 10.1016/j.tics.2010.04.003.

ALMLI, L. M. & WILCZYNSKI, W. 2007. Regional distribution and migration of proliferating cell populations in the adult brain of Hyla cinerea (Anura, Amphibia). *Brain Res,* 1159**,** 112-8. doi: 10.1016/j.brainres.2007.05.020.

ALTMAN, J. 1962. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science,* 135**,** 1127-8. doi: 10.1126/science.135.3509.1127.

ALTMAN, J. 1969. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol,* 137**,** 433-57. doi: 10.1002/cne.901370404.

ALTMAN, J. & DAS, G. D. 1965. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol,* 124**,** 319-35. doi: 10.1002/cne.901240303.

ALVAREZ-BORDA, B., HARIPAL, B. & NOTTEBOHM, F. 2004. Timing of brain-derived neurotrophic factor exposure affects life expectancy of new neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 101**,** 3957-61. doi: 10.1073/pnas.0308118101.

ALVAREZ-BUYLLA, A. 1990. Mechanism of neurogenesis in adult avian brain. *Experientia,* 46**,** 948-55. doi: 10.1007/BF01939388.

ALVAREZ-BUYLLA, A., KIRN, J. R. & NOTTEBOHM, F. 1990a. Birth of projection neurons in adult avian brain may be related to perceptual or motor learning. *Science,* 249**,** 1444-6. doi: 10.1126/science.1698312.

ALVAREZ-BUYLLA, A., LING, C. Y. & NOTTEBOHM, F. 1992. High vocal center growth and its relation to neurogenesis, neuronal replacement and song acquisition in juvenile canaries. *J Neurobiol,* 23**,** 396-406. doi: 10.1002/neu.480230406.

ALVAREZ-BUYLLA, A. & NOTTEBOHM, F. 1988. Migration of young neurons in adult avian brain. *Nature,* 335**,** 353-4. doi: 10.1038/335353a0.

ALVAREZ-BUYLLA, A., THEELEN, M. & NOTTEBOHM, F. 1988. Birth of projection neurons in the higher vocal center of the canary forebrain before, during, and after song learning. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 85**,** 8722-6. doi: 10.1073/pnas.85.22.8722.

ALVAREZ-BUYLLA, A., THEELEN, M. & NOTTEBOHM, F. 1990b. Proliferation "hot spots" in adult avian ventricular zone reveal radial cell division. *Neuron,* 5**,** 101-9. doi: 10.1016/0896-6273(90)90038-h.

AMREIN, I., NOSSWITZ, M., SLOMIANKA, L., VAN DIJK, R. M., ENGLER, S., KLAUS, F., RAINETEAU, O. & AZIM, K. 2015. Septo-temporal distribution and lineage progression of hippocampal neurogenesis in a primate (Callithrix jacchus) in comparison to mice. *Front Neuroanat,* 9**,** 85. doi: 10.3389/fnana.2015.00085.

ANACKER, C. & HEN, R. 2017. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci,* 18**,** 335-346. doi: 10.1038/nrn.2017.45.

ARAQUE, A., CARMIGNOTO, G., HAYDON, P. G., OLIET, S. H., ROBITAILLE, R. & VOLTERRA, A. 2014. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron,* 81**,** 728-39. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.007.

ATOJI, Y. & KARIM, M. R. 2012. Expression of the neocortical marker, RORbeta, in the entopallium and field L2 of adult chicken. *Neurosci Lett,* 521**,** 119-24. doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.068.

ATOJI, Y. & KARIM, M. R. 2014. Homology of the mesopallium in the adult chicken identified by gene expression of the neocortical marker cholecystokinin. *Neurosci Lett,* 562**,** 85-9. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.011.

ATOJI, Y., SARKAR, S. & WILD, J. M. 2018. Differential projections of the densocellular and intermediate parts of the hyperpallium in the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 526**,** 146-165. doi: 10.1002/cne.24328.

ATOJI, Y. & WILD, J. M. 2009. Afferent and efferent projections of the central caudal nidopallium in the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 517**,** 350-70. doi: 10.1002/cne.22146.

ATOJI, Y. & WILD, J. M. 2012. Afferent and efferent projections of the mesopallium in the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 520**,** 717-41. doi: 10.1002/cne.22763.

ATOJI, Y. & WILD, J. M. 2014. Efferent and afferent connections of the olfactory bulb and prepiriform cortex in the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 522**,** 1728-52. doi: 10.1002/cne.23504.

ATOJI, Y. & WILD, J. M. 2019. Projections of the densocellular part of the hyperpallium in the rostral Wulst of pigeons (Columba livia). *Brain Res,* 1711**,** 130-139. doi: 10.1016/j.brainres.2019.01.001.

AUGUSTO-OLIVEIRA, M., ARRIFANO, G. P. F., MALVA, J. O. & CRESPO-LOPEZ, M. E. 2019. Adult Hippocampal Neurogenesis in Different Taxonomic Groups: Possible Functional Similarities and Striking Controversies. *Cells,* 8. doi: 10.3390/cells8020125.

AUST, U. & HUBER, L. 2006. Picture-object recognition in pigeons: evidence of representational insight in a visual categorization task using a complementary information procedure. *J Exp Psychol Anim Behav Process,* 32**,** 190-5. doi: 10.1037/0097-7403.32.2.190.

BACHOUD-LEVI, A. C., REMY, P., NGUYEN, J. P., BRUGIERES, P., LEFAUCHEUR, J. P., BOURDET, C., BAUDIC, S., GAURA, V., MAISON, P., HADDAD, B., BOISSE, M. F., GRANDMOUGIN, T., JENY, R., BARTOLOMEO, P., DALLA BARBA, G., DEGOS, J. D., LISOVOSKI, F., ERGIS, A. M., PAILHOUS, E., CESARO, P., HANTRAYE, P. & PESCHANSKI, M. 2000. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet,* 356**,** 1975-9. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03310-9.

BALTHAZART, J. & BALL, G. F. 2014a. Doublecortin is a highly valuable endogenous marker of adult neurogenesis in canaries. Commentary on Vellema M et al. (2014): Evaluating the predictive value of doublecortin as a marker for adult neurogenesis in canaries (Serinus canaria) . J Comparative Neurol 522:1299-1315. *Brain Behav Evol,* 84**,** 1-4. doi: 10.1159/000362917.

BALTHAZART, J. & BALL, G. F. 2014b. Endogenous versus exogenous markers of adult neurogenesis in canaries and other birds: advantages and disadvantages. *J Comp Neurol,* 522**,** 4100-20. doi: 10.1002/cne.23661.

BALTHAZART, J., BOSERET, G., KONKLE, A. T., HURLEY, L. L. & BALL, G. F. 2008. Doublecortin as a marker of adult neuroplasticity in the canary song control nucleus HVC. *Eur J Neurosci,* 27**,** 801-17. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06059.x.

BANNIGAN, J. & LANGMAN, J. 1979. The cellular effect of 5-bromodeoxyuridine on the mammalian embryo. *J Embryol Exp Morphol,* 50**,** 123-35

BANNIGAN, J. G. 1985. The effects of 5-bromodeoxyuridine on fusion of the cranial neural folds in the mouse embryo. *Teratology,* 32**,** 229-39. doi: 10.1002/tera.1420320211.

BARKAN, S., AYALI, A., NOTTEBOHM, F. & BARNEA, A. 2007. Neuronal recruitment in adult zebra finch brain during a reproductive cycle. *Dev Neurobiol,* 67**,** 687-701. doi: 10.1002/dneu.20379.

BARKAN, S., ROLL, U., YOM-TOV, Y., WASSENAAR, L. I. & BARNEA, A. 2016. Possible linkage between neuronal recruitment and flight distance in migratory birds. *Sci Rep,* 6**,** 21983. doi: 10.1038/srep21983.

BARKER, J. M., CHARLIER, T. D., BALL, G. F. & BALTHAZART, J. 2013. A new method for in vitro detection of bromodeoxyuridine in serum: a proof of concept in a songbird species, the canary. *PLoS One,* 8**,** e63692. doi: 10.1371/journal.pone.0063692.

BARNEA, A., MISHAL, A. & NOTTEBOHM, F. 2006. Social and spatial changes induce multiple survival regimes for new neurons in two regions of the adult brain: An anatomical representation of time? *Behav Brain Res,* 167**,** 63-74. doi: 10.1016/j.bbr.2005.08.018.

BARNEA, A. & NOTTEBOHM, F. 1994. Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 91**,** 11217-21. doi: 10.1073/pnas.91.23.11217.

BARNEA, A. & NOTTEBOHM, F. 1996. Recruitment and replacement of hippocampal neurons in young and adult chickadees: an addition to the theory of hippocampal learning. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 93**,** 714-8. doi: 10.1073/pnas.93.2.714.

BARNEA, A. & PRAVOSUDOV, V. 2011. Birds as a model to study adult neurogenesis: bridging evolutionary, comparative and neuroethological approaches. *Eur J Neurosci,* 34**,** 884-907. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07851.x.

BERG, D. A., YOON, K.-J., WILL, B., XIAO, A. Y., KIM, N., CHRISTIAN, K. M., SONG, H. & MING, G.-L. 2015. Tbr2-expressing intermediate progenitor cells in the adult mouse hippocampus are unipotent neuronal precursors with limited amplification capacity under homeostasis. *Frontiers in Biology,* 10**,** 262-271

BERGMANN, O., SPALDING, K. L. & FRISEN, J. 2015. Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol,* 7**,** a018994. doi: 10.1101/cshperspect.a018994.

BHATTACHARYYA, A., OPPENHEIM, R. W., PREVETTE, D., MOORE, B. W., BRACKENBURY, R. & RATNER, N. 1992. S100 is present in developing chicken neurons and Schwann cells and promotes motor neuron survival in vivo. *J Neurobiol,* 23**,** 451-66. doi: 10.1002/neu.480230410.

BINGMAN, V. P. & CHENG, K. 2005. Mechanisms of animal global navigation: comparative perspectives and enduring challenges. *Ethology Ecology & Evolution,* 17**,** 295-318

BINGMAN, V. P., GAGLIARDO, A., HOUGH, G. E., 2ND, IOALE, P., KAHN, M. C. & SIEGEL, J. J. 2005. The avian hippocampus, homing in pigeons and the memory representation of large-scale space. *Integr Comp Biol,* 45**,** 555-64. doi: 10.1093/icb/45.3.555.

BOND, A. M., MING, G. L. & SONG, H. 2015. Adult Mammalian Neural Stem Cells and Neurogenesis: Five Decades Later. *Cell Stem Cell,* 17**,** 385-95. doi: 10.1016/j.stem.2015.09.003.

BOSERET, G., BALL, G. F. & BALTHAZART, J. 2007. The microtubule-associated protein doublecortin is broadly expressed in the telencephalon of adult canaries. *J Chem Neuroanat,* 33**,** 140-54. doi: 10.1016/j.jchemneu.2007.02.002.

BOYES, B. E., KIM, S. U., LEE, V. & SUNG, S. C. 1986. Immunohistochemical co-localization of S-100b and the glial fibrillary acidic protein in rat brain. *Neuroscience,* 17**,** 857-65. doi: 10.1016/0306-4522(86)90050-3.

BRAUN, S. M. & JESSBERGER, S. 2014. Adult neurogenesis: mechanisms and functional significance. *Development,* 141**,** 1983-6. doi: 10.1242/dev.104596.

BRENNER, M. 2014. Role of GFAP in CNS injuries. *Neurosci Lett,* 565**,** 7-13. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.055.

BRENOWITZ, E. A. 2004. Plasticity of the adult avian song control system. *Ann N Y Acad Sci,* 1016**,** 560-85. doi: 10.1196/annals.1298.006.

BREWTON, L. S., HADDAD, L. & AZMITIA, E. C. 2001. Colchicine-induced cytoskeletal collapse and apoptosis in N-18 neuroblastoma cultures is rapidly reversed by applied S-100beta. *Brain Res,* 912**,** 9-16. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02519-7.

BROWN, J. P., COUILLARD-DESPRES, S., COOPER-KUHN, C. M., WINKLER, J., AIGNER, L. & KUHN, H. G. 2003. Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. *J Comp Neurol,* 467**,** 1-10. doi: 10.1002/cne.10874.

BRUCE, L. L., KORNBLUM, H. I. & SEROOGY, K. B. 2002. Comparison of thalamic populations in mammals and birds: expression of ErbB4 mRNA. *Brain Res Bull,* 57**,** 455-61. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00678-5.

BRUCE, L. L. & NEARY, T. J. 1995. The limbic system of tetrapods: a comparative analysis of cortical and amygdalar populations. *Brain Behav Evol,* 46**,** 224-34. doi: 10.1159/000113276.

BUSINARO, R., LEONE, S., FABRIZI, C., SORCI, G., DONATO, R., LAURO, G. M. & FUMAGALLI, L. 2006. S100B protects LAN-5 neuroblastoma cells against Abeta amyloid-induced neurotoxicity via RAGE engagement at low doses but increases Abeta amyloid neurotoxicity at high doses. *J Neurosci Res,* 83**,** 897-906. doi: 10.1002/jnr.20785.

CALABRESE, A. & WOOLLEY, S. M. 2015. Coding principles of the canonical cortical microcircuit in the avian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 112**,** 3517-22. doi: 10.1073/pnas.1408545112.

CAMERON, H. A. & MCKAY, R. D. 2001. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol,* 435**,** 406-17. doi: 10.1002/cne.1040.

CAMERON-CURRY, P., ASTE, N., VIGLIETTI-PANZICA, C. & PANZICA, G. C. 1991. Immunocytochemical distribution of glial fibrillary acidic protein in the central nervous system of the Japanese quail (Coturnix coturnix japonica). *Anat Embryol (Berl),* 184**,** 571-81. doi: 10.1007/BF00942579.

CAPES-DAVIS, A., TOLHURST, O., DUNN, J. M. & JEFFREY, P. L. 2005. Expression of doublecortin (DCX) and doublecortin-like kinase (DCLK) within the developing chick brain. *Dev Dyn,* 232**,** 457-67. doi: 10.1002/dvdy.20240.

CASTAGNA, C., VIGLIETTI-PANZICA, C. & CARLO PANZICA, G. 2003. Protein S100 immunoreactivity in glial cells and neurons of the Japanese quail brain. *J Chem Neuroanat,* 25**,** 195-212. doi: 10.1016/s0891-0618(03)00009-7.

CASTO, J. M. & BALL, G. F. 1994. Characterization and localization of D1 dopamine receptors in the sexually dimorphic vocal control nucleus, area X, and the basal ganglia of European starlings. *J Neurobiol,* 25**,** 767-80. doi: 10.1002/neu.480250703.

CHANCELLOR, L. V., ROTH, T. C., LADAGE, L. D. & PRAVOSUDOV, V. V. 2011. The effect of environmental harshness on neurogenesis: a large-scale comparison. *Dev Neurobiol,* 71**,** 246-52. doi: 10.1002/dneu.20847.

CHEHREHASA, F., MEEDENIYA, A. C., DWYER, P., ABRAHAMSEN, G. & MACKAY-SIM, A. 2009. EdU, a new thymidine analogue for labelling proliferating cells in the nervous system. *J Neurosci Methods,* 177**,** 122-30. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.10.006.

CHEN, C. C., WINKLER, C. M., PFENNING, A. R. & JARVIS, E. D. 2013. Molecular profiling of the developing avian telencephalon: regional timing and brain subdivision continuities. *J Comp Neurol,* 521**,** 3666-701. doi: 10.1002/cne.23406.

CHEN, R., PUZEREY, P. A., ROESER, A. C., RICCELLI, T. E., PODURY, A., MAHER, K., FARHANG, A. R. & GOLDBERG, J. H. 2019. Songbird Ventral Pallidum Sends Diverse Performance Error Signals to Dopaminergic Midbrain. *Neuron,* 103**,** 266-276 e4. doi: 10.1016/j.neuron.2019.04.038.

CHOI, B. H. 1988. Prenatal gliogenesis in the developing cerebrum of the mouse. *Glia,* 1**,** 308-16. doi: 10.1002/glia.440010503.

CHRISTIAN, K. M., SONG, H. & MING, G. L. 2014. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis. *Annu Rev Neurosci,* 37**,** 243-62. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014134.

CICERO, T. J., COWAN, W. M., MOORE, B. W. & SUNTZEFF, V. 1970. The cellular localization of the two brain specific proteins, S-100 and 14-3-2. *Brain Res,* 18**,** 25-34. doi: 10.1016/0006-8993(70)90454-3.

CLARK, W., CHILCOTT, M., AZIZI, A., PUSCH, R., PERRY, K. & COLOMBO, M. 2022. Neurons in the pigeon visual network discriminate between faces, scrambled faces, and sine grating images. *Sci Rep,* 12**,** 589. doi: 10.1038/s41598-021-04559-z.

CLARK, W. & COLOMBO, M. 2022. Seeing the Forest for the Trees, and the Ground Below My Beak: Global and Local Processing in the Pigeon's Visual System. *Front Psychol,* 13**,** 888528. doi: 10.3389/fpsyg.2022.888528.

CLARK, W. J. & COLOMBO, M. 2020. The functional architecture, receptive field characteristics, and representation of objects in the visual network of the pigeon brain. *Prog Neurobiol,* 195**,** 101781. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101781.

CLAYTON, N. S. & EMERY, N. J. 2015. Avian Models for Human Cognitive Neuroscience: A Proposal. *Neuron,* 86**,** 1330-42. doi: 10.1016/j.neuron.2015.04.024.

COLE, J. D., SARABIA DEL CASTILLO, J., GUT, G., GONZALEZ-BOHORQUEZ, D., PELKMANS, L. & JESSBERGER, S. 2022. Characterization of the neurogenic niche in the aging dentate gyrus using iterative immunofluorescence imaging. *Elife,* 11. doi: 10.7554/eLife.68000.

COLOMBO, M. & BROADBENT, N. 2000. Is the avian hippocampus a functional homologue of the mammalian hippocampus? *Neurosci Biobehav Rev,* 24**,** 465-84. doi: 10.1016/s0149-7634(00)00016-6.

COOK, R. G., QADRI, M. A. J., RAYBURN-REEVES, R. M. & BROOKS, D. I. 2023. Mechanisms of within-session sequential behavior in pigeons. *Learn Behav*. doi: 10.3758/s13420-022-00566-w.

COOPER-KUHN, C. M. & KUHN, H. G. 2002. Is it all DNA repair? Methodological considerations for detecting neurogenesis in the adult brain. *Brain Res Dev Brain Res,* 134**,** 13-21. doi: 10.1016/s0165-3806(01)00243-7.

COUILLARD-DESPRES, S., WINNER, B., SCHAUBECK, S., AIGNER, R., VROEMEN, M., WEIDNER, N., BOGDAHN, U., WINKLER, J., KUHN, H. G. & AIGNER, L. 2005. Doublecortin expression levels in adult brain reflect neurogenesis. *Eur J Neurosci,* 21**,** 1-14. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03813.x.

DE GIOIA, R., BIELLA, F., CITTERIO, G., RIZZO, F., ABATI, E., NIZZARDO, M., BRESOLIN, N., COMI, G. P. & CORTI, S. 2020. Neural Stem Cell Transplantation for Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci,* 21. doi: 10.3390/ijms21093103.

DE MORAIS MAGALHAES, N. G., GUERREIRO DINIZ, C., GUERREIRO DINIZ, D., PEREIRA HENRIQUE, E., CORREA PEREIRA, P. D., MATOS MORAES, I. A., DAMASCENO DE MELO, M. A., SHERRY, D. F. & WANDERLEY PICANCO DINIZ, C. 2017. Hippocampal neurogenesis and volume in migrating and wintering semipalmated sandpipers (Calidris pusilla). *PLoS One,* 12**,** e0179134. doi: 10.1371/journal.pone.0179134.

DELOULME, J. C., RAPONI, E., GENTIL, B. J., BERTACCHI, N., MARKS, A., LABOURDETTE, G. & BAUDIER, J. 2004. Nuclear expression of S100B in oligodendrocyte progenitor cells correlates with differentiation toward the oligodendroglial lineage and modulates oligodendrocytes maturation. *Mol Cell Neurosci,* 27**,** 453-65. doi: 10.1016/j.mcn.2004.07.008.

DEWULF, V. & BOTTJER, S. W. 2002. Age and sex differences in mitotic activity within the zebra finch telencephalon. *J Neurosci,* 22**,** 4080-94. doi: 20026294.

DOETSCH, F., CAILLE, I., LIM, D. A., GARCIA-VERDUGO, J. M. & ALVAREZ-BUYLLA, A. 1999. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell,* 97**,** 703-16. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80783-7.

DOETSCH, F. & SCHARFF, C. 2001. Challenges for brain repair: insights from adult neurogenesis in birds and mammals. *Brain Behav Evol,* 58**,** 306-22. doi: 10.1159/000057572.

DONATO, R. 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol,* 33**,** 637-68. doi: 10.1016/s1357-2725(01)00046-2.

DOS SANTOS, I. R. C., DIAS, M. N. C. & GOMES-LEAL, W. 2021. Microglial activation and adult neurogenesis after brain stroke. *Neural Regen Res,* 16**,** 456-459. doi: 10.4103/1673-5374.291383.

DUGAS-FORD, J., ROWELL, J. J. & RAGSDALE, C. W. 2012. Cell-type homologies and the origins of the neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 109**,** 16974-9. doi: 10.1073/pnas.1204773109.

DUPOUEY, P., BENJELLOUN, S. & GOMES, D. 1985. Immunohistochemical demonstration of an organized cytoarchitecture of the radial glia in the CNS of the embryonic mouse. *Dev Neurosci,* 7**,** 81-93. doi: 10.1159/000112279.

EADIE, B. D., REDILA, V. A. & CHRISTIE, B. R. 2005. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol,* 486**,** 39-47. doi: 10.1002/cne.20493.

EDINGER, L., WALLENBURG, A. & HOLMES, G. M. 1903. Untersuchungen über die vergleichende Anatomie des Gehirns. *Abhandlungen der Senckenbergischen Gesellschaft Frankfurt am Main 20***,** 343–426.

EMERY, N. J. 2006. Cognitive ornithology: the evolution of avian intelligence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 361**,** 23-43. doi: 10.1098/rstb.2005.1736.

EMMERTON, J., SCHWEMER, J., MUTH, I. & SCHLECHT, P. 1980. Spectral transmission of the ocular media of the pegion (Columba livia). *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 19**,** 1382-7

ENG, L. F., GHIRNIKAR, R. S. & LEE, Y. L. 2000. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res,* 25**,** 1439-51. doi: 10.1023/a:1007677003387.

EPSTEIN, R., LANZA, R. P. & SKINNER, B. F. 1981. "Self-awareness" in the pigeon. *Science,* 212**,** 695-6. doi: 10.1126/science.212.4495.695.

ERIKSSON, P. S., PERFILIEVA, E., BJORK-ERIKSSON, T., ALBORN, A. M., NORDBORG, C., PETERSON, D. A. & GAGE, F. H. 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med,* 4**,** 1313-7. doi: 10.1038/3305.

ERNST, A., ALKASS, K., BERNARD, S., SALEHPOUR, M., PERL, S., TISDALE, J., POSSNERT, G., DRUID, H. & FRISEN, J. 2014. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell,* 156**,** 1072-83. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.044.

FAUNES, M. & WILD, J. M. 2017. The ascending projections of the nuclei of the descending trigeminal tract (nTTD) in the zebra finch (Taeniopygia guttata). *J Comp Neurol,* 525**,** 2832-2846. doi: 10.1002/cne.24247.

FAZELI, M. S., ERRINGTON, M. L., DOLPHIN, A. C. & BLISS, T. V. 1990. Extracellular proteases and S100 protein in long-term potentiation in the dentate gyrus of the anaesthetized rat. *Adv Exp Med Biol,* 268**,** 369-75. doi: 10.1007/978-1-4684-5769-8_40.

FERNANDEZ, M., AHUMADA-GALLEGUILLOS, P., SENTIS, E., MARIN, G. & MPODOZIS, J. 2020. Intratelencephalic projections of the avian visual dorsal ventricular ridge: Laminarly segregated, reciprocally and topographically organized. *J Comp Neurol,* 528**,** 321-359. doi: 10.1002/cne.24757.

FERNANDEZ, M., REYES-PINTO, R., NORAMBUENA, C., SENTIS, E. & MPODOZIS, J. 2021. A canonical interlaminar circuit in the sensory dorsal ventricular ridge of birds: The anatomical organization of the trigeminal pallium. *J Comp Neurol,* 529**,** 3410-3428. doi: 10.1002/cne.25201.

FLAIM, M. & BLAISDELL, A. P. 2023. The effect of age on delay performance and associative learning tasks in pigeons. *Learn Behav*. doi: 10.3758/s13420-022-00565-x.

GEDMAN, G., HAASE, B., DURIEUX, G., BIEGLER, M. T., FEDRIGO, O. & JARVIS, E. D. 2021. As above, so below: Whole transcriptome profiling demonstrates strong molecular similarities between avian dorsal and ventral pallial subdivisions. *J Comp Neurol,* 529**,** 3222-3246. doi: 10.1002/cne.25159.

GITTINS, R. & HARRISON, P. J. 2004. Neuronal density, size and shape in the human anterior cingulate cortex: a comparison of Nissl and NeuN staining. *Brain Res Bull,* 63**,** 155-60. doi: 10.1016/j.brainresbull.2004.02.005.

GLEESON, J. G., LIN, P. T., FLANAGAN, L. A. & WALSH, C. A. 1999. Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. *Neuron,* 23**,** 257-71. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80778-3.

GOLDMAN, S. A. 1998. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J Neurobiol,* 36**,** 267-86

GOLDMAN, S. A. & NOTTEBOHM, F. 1983. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 80**,** 2390-4. doi: 10.1073/pnas.80.8.2390.

GOLDSWORTHY, T. L., BUTTERWORTH, B. E. & MARONPOT, R. R. 1993. Concepts, labeling procedures, and design of cell proliferation studies relating to carcinogenesis. *Environ Health Perspect,* 101 Suppl 5**,** 59-65. doi: 10.1289/ehp.93101s559.

GOTO, S., MATSUKADO, Y., UEMURA, S., MIHARA, Y., INOUE, N., IKEDA, J. & MIYAMOTO, E. 1988. A comparative immunohistochemical study of calcineurin and S-100 protein in mammalian and avian brains. *Exp Brain Res,* 69**,** 645-50. doi: 10.1007/BF00247316.

GOULD, E. 2007. How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nat Rev Neurosci,* 8**,** 481-8. doi: 10.1038/nrn2147.

GOULD, E., REEVES, A. J., FALLAH, M., TANAPAT, P., GROSS, C. G. & FUCHS, E. 1999a. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 96**,** 5263-7. doi: 10.1073/pnas.96.9.5263.

GOULD, E., REEVES, A. J., GRAZIANO, M. S. & GROSS, C. G. 1999b. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science,* 286**,** 548-52. doi: 10.1126/science.286.5439.548.

GOULD, E., TANAPAT, P., MCEWEN, B. S., FLUGGE, G. & FUCHS, E. 1998. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 95**,** 3168-71. doi: 10.1073/pnas.95.6.3168.

GRATZNER, H. G. 1982. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science,* 218**,** 474-5. doi: 10.1126/science.7123245.

GROCHOWSKI, C., RADZIKOWSKA, E. & MACIEJEWSKI, R. 2018. Neural stem cell therapy-Brief review. *Clin Neurol Neurosurg,* 173**,** 8-14. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.07.013.

GULBRANSEN, B. D. & SHARKEY, K. A. 2012. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol,* 9**,** 625-32. doi: 10.1038/nrgastro.2012.138.

HACHEM, S., AGUIRRE, A., VIVES, V., MARKS, A., GALLO, V. & LEGRAVEREND, C. 2005. Spatial and temporal expression of S100B in cells of oligodendrocyte lineage. *Glia,* 51**,** 81-97. doi: 10.1002/glia.20184.

HARDING, C. F. 2004. Hormonal modulation of singing: hormonal modulation of the songbird brain and singing behavior. *Ann N Y Acad Sci,* 1016**,** 524-39. doi: 10.1196/annals.1298.030.

HAYES, N. L. & NOWAKOWSKI, R. S. 2000. Exploiting the dynamics of S-phase tracers in developing brain: interkinetic nuclear migration for cells entering versus leaving the S-phase. *Dev Neurosci,* 22**,** 44-55. doi: 10.1159/000017426.

HAYES, N. L. & NOWAKOWSKI, R. S. 2002. Dynamics of cell proliferation in the adult dentate gyrus of two inbred strains of mice. *Brain Res Dev Brain Res,* 134**,** 77-85. doi: 10.1016/s0165-3806(01)00324-8.

HEIZMANN, C. W., FRITZ, G. & SCHAFER, B. W. 2002. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci,* 7**,** d1356-68. doi: 10.2741/A846.

HEROLD, C., BINGMAN, V. P., STROCKENS, F., LETZNER, S., SAUVAGE, M., PALOMERO-GALLAGHER, N., ZILLES, K. & GÜNTÜRKÜN, O. 2014. Distribution of neurotransmitter receptors and zinc in the pigeon (Columba livia) hippocampal formation: A basis for further comparison with the mammalian hippocampus. *J Comp Neurol,* 522**,** 2553-75. doi: 10.1002/cne.23549.

HEROLD, C., COPPOLA, V. J. & BINGMAN, V. P. 2015. The maturation of research into the avian hippocampal formation: Recent discoveries from one of the nature's foremost navigators. *Hippocampus,* 25**,** 1193-211. doi: 10.1002/hipo.22463.
HEROLD, C., SCHLOMER, P., MAFOPPA-FOMAT, I., MEHLHORN, J., AMUNTS, K. & AXER, M. 2019. The hippocampus of birds in a view of evolutionary connectomics. *Cortex,* 118**,** 165-187. doi: 10.1016/j.cortex.2018.09.025.
HERRNSTEIN, R. J. & LOVELAND, D. H. 1964. Complex Visual Concept in the Pigeon. *Science,* 146**,** 549-51. doi: 10.1126/science.146.3643.549.
HODOS, W., BESSETTE, B. B., MACKO, K. A. & WEISS, S. R. 1985. Normative data for pigeon vision. *Vision Res,* 25**,** 1525-7. doi: 10.1016/0042-6989(85)90231-7.
HORGUSLUOGLU, E., NUDELMAN, K., NHO, K. & SAYKIN, A. J. 2017. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet,* 174**,** 93-112. doi: 10.1002/ajmg.b.32429.
HORN, G. 2004. Pathways of the past: the imprint of memory. *Nat Rev Neurosci,* 5**,** 108-20. doi: 10.1038/nrn1324.
HOSHOOLEY, J. S. & SHERRY, D. F. 2007. Greater hippocampal neuronal recruitment in food-storing than in non-food-storing birds. *Dev Neurobiol,* 67**,** 406-14. doi: 10.1002/dneu.20316.
HUANG, L., WONG, S., SNYDER, E. Y., HAMBLIN, M. H. & LEE, J. P. 2014. Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury. *Stem Cell Res Ther,* 5**,** 129. doi: 10.1186/scrt519.
HUTTUNEN, H. J., KUJA-PANULA, J., SORCI, G., AGNELETTI, A. L., DONATO, R. & RAUVALA, H. 2000. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *J Biol Chem,* 275**,** 40096-105. doi: 10.1074/jbc.M006993200.
IWANIUK, A. N., HEESY, C. P., HALL, M. I. & WYLIE, D. R. 2008. Relative Wulst volume is correlated with orbit orientation and binocular visual field in birds. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol,* 194**,** 267-82. doi: 10.1007/s00359-007-0304-0.
IWANIUK, A. N. & HURD, P. L. 2005. The evolution of cerebrotypes in birds. *Brain Behav Evol,* 65**,** 215-30. doi: 10.1159/000084313.
IZAWA, E., ZACHAR, G., AOKI, N., KOGA, K. & MATSUSHIMA, T. 2002. Lesions of the ventro-medial basal ganglia impair the reinforcement but not the recall of memorized color discrimination in domestic chicks. *Behav Brain Res,* 136**,** 405-14. doi: 10.1016/s0166-4328(02)00179-1.
JARVIS, E. D., GÜNTÜRKÜN, O., BRUCE, L., CSILLAG, A., KARTEN, H., KUENZEL, W., MEDINA, L., PAXINOS, G., PERKEL, D. J., SHIMIZU, T., STRIEDTER, G., WILD, J. M., BALL, G. F., DUGAS-FORD, J., DURAND, S. E., HOUGH, G. E., HUSBAND, S., KUBIKOVA, L., LEE, D. W., MELLO, C. V., POWERS, A., SIANG, C., SMULDERS, T. V., WADA, K., WHITE, S. A., YAMAMOTO, K., YU, J., REINER, A., BUTLER, A. B. & AVIAN BRAIN NOMENCLATURE, C. 2005. Avian brains and a new understanding of vertebrate brain evolution. *Nat Rev Neurosci,* 6**,** 151-9. doi: 10.1038/nrn1606.
JARVIS, E. D., YU, J., RIVAS, M. V., HORITA, H., FEENDERS, G., WHITNEY, O., JARVIS, S. C., JARVIS, E. R., KUBIKOVA, L., PUCK, A. E., SIANG-BAKSHI, C., MARTIN, S., MCELROY, M., HARA, E., HOWARD, J., PFENNING, A., MOURITSEN, H., CHEN, C. C. & WADA, K. 2013. Global view of the functional molecular organization of the avian cerebrum: mirror images and functional columns. *J Comp Neurol,* 521**,** 3614-65. doi: 10.1002/cne.23404.
JESSBERGER, S., CLARK, R. E., BROADBENT, N. J., CLEMENSON, G. D., JR., CONSIGLIO, A., LIE, D. C., SQUIRE, L. R. & GAGE, F. H. 2009. Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem,* 16**,** 147-54. doi: 10.1101/lm.1172609.
JESSBERGER, S. & PARENT, J. M. 2015. Epilepsy and Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol,* 7. doi: 10.1101/cshperspect.a020677.

KALMAN, M., SZEKELY, A. D. & CSILLAG, A. 1993. Distribution of glial fibrillary acidic protein-immunopositive structures in the brain of the domestic chicken (Gallus domesticus). *J Comp Neurol,* 330**,** 221-37. doi: 10.1002/cne.903300206.
KANG, E., WEN, Z., SONG, H., CHRISTIAN, K. M. & MING, G. L. 2016. Adult Neurogenesis and Psychiatric Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol,* 8. doi: 10.1101/cshperspect.a019026.
KAPLAN, M. S. 1981. Neurogenesis in the 3-month-old rat visual cortex. *J Comp Neurol,* 195**,** 323-38. doi: 10.1002/cne.901950211.
KAPLAN, M. S. 1983. Proliferation of subependymal cells in the adult primate CNS: differential uptake of DNA labelled precursors. *J Hirnforsch,* 24**,** 23-33
KARTEN, H. J. 1991. Homology and evolutionary origins of the 'neocortex'. *Brain Behav Evol,* 38**,** 264-72. doi: 10.1159/000114393.
KARTEN, H. J. 2013. Neocortical evolution: neuronal circuits arise independently of lamination. *Curr Biol,* 23**,** R12-5. doi: 10.1016/j.cub.2012.11.013.
KARTEN, H. J. 2015. Vertebrate brains and evolutionary connectomics: on the origins of the mammalian 'neocortex'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 370. doi: 10.1098/rstb.2015.0060.
KARTEN, H. J. & DUBBELDAM, J. L. 1973. The organization and projections of the paleostriatal complex in the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 148**,** 61-89. doi: 10.1002/cne.901480105.
KARTEN, H. J. & HODOS, W. 1967. *A stereotaxic atlas of the brain of the pigeon, Columba livia,* Baltimore,, Johns Hopkins Press.
KARTEN, H. J., HODOS, W., NAUTA, W. J. & REVZIN, A. M. 1973. Neural connections of the "visual wulst" of the avian telencephalon. Experimental studies in the piegon (Columba livia) and owl (Speotyto cunicularia). *J Comp Neurol,* 150**,** 253-78. doi: 10.1002/cne.901500303.
KELLER, G. B. & HAHNLOSER, R. H. 2009. Neural processing of auditory feedback during vocal practice in a songbird. *Nature,* 457**,** 187-90. doi: 10.1038/nature07467.
KEMPERMANN, G. & GAGE, F. H. 1999. New nerve cells for the adult brain. *Sci Am,* 280**,** 48-53. doi: 10.1038/scientificamerican0599-48.
KEMPERMANN, G., JESSBERGER, S., STEINER, B. & KRONENBERG, G. 2004. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci,* 27**,** 447-52. doi: 10.1016/j.tins.2004.05.013.
KERSTEN, Y., FRIEDRICH-MULLER, B. & NIEDER, A. 2022. A brain atlas of the carrion crow (Corvus corone). *J Comp Neurol,* 530**,** 3011-3038. doi: 10.1002/cne.25392.
KIM, Y. H., PEREGRINE, J. & ARNOLD, A. P. 2006. The distribution of expression of doublecortin (DCX) mRNA and protein in the zebra finch brain. *Brain Res,* 1106**,** 189-196. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.080.
KIRN, J. R. 2010. The relationship of neurogenesis and growth of brain regions to song learning. *Brain Lang,* 115**,** 29-44. doi: 10.1016/j.bandl.2009.09.006.
KIRN, J. R., FISHMAN, Y., SASPORTAS, K., ALVAREZ-BUYLLA, A. & NOTTEBOHM, F. 1999. Fate of new neurons in adult canary high vocal center during the first 30 days after their formation. *J Comp Neurol,* 411**,** 487-94
KOENEN, C., PUSCH, R., BROKER, F., THIELE, S. & GÜNTÜRKÜN, O. 2016. Categories in the pigeon brain: A reverse engineering approach. *J Exp Anal Behav,* 105**,** 111-22. doi: 10.1002/jeab.179.
KOLB, B., PEDERSEN, B., BALLERMANN, M., GIBB, R. & WHISHAW, I. Q. 1999. Embryonic and postnatal injections of bromodeoxyuridine produce age-dependent morphological and behavioral abnormalities. *J Neurosci,* 19**,** 2337-46
KORNACK, D. R. & RAKIC, P. 1999. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 96**,** 5768-73. doi: 10.1073/pnas.96.10.5768.
KRANZ, V. D. & RICHTER, W. 1975. [Neurogenesis and regeneration in the brain of teleosts in relation to age. (Autoradiographic studies)]. *Z Alternsforsch,* 30**,** 371-82
KRÖNER, S. & GÜNTÜRKÜN, O. 1999. Afferent and efferent connections of the caudolateral neostriatum in the pigeon (Columba livia): a retro- and anterograde

pathway tracing study. *J Comp Neurol,* 407**,** 228-60. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990503)407:2<228::aid-cne6>3.0.co;2-2.
KRÜTZFELDT, N. O. & WILD, J. M. 2005. Definition and novel connections of the entopallium in the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 490**,** 40-56. doi: 10.1002/cne.20627.
KUENZEL, W. J. 2018. Mapping the brain of the chicken (Gallus gallus), with emphasis on the septal-hypothalamic region. *Gen Comp Endocrinol,* 256**,** 4-15. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.09.003.
KUHN, H. G., DICKINSON-ANSON, H. & GAGE, F. H. 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci,* 16**,** 2027-33
KUMAR, S. S. & BUCKMASTER, P. S. 2007. Neuron-specific nuclear antigen NeuN is not detectable in gerbil subtantia nigra pars reticulata. *Brain Res,* 1142**,** 54-60. doi: 10.1016/j.brainres.2007.01.027.
LADAGE, L. D., ROTH, T. C., 2ND, FOX, R. A. & PRAVOSUDOV, V. V. 2010. Ecologically relevant spatial memory use modulates hippocampal neurogenesis. *Proc Biol Sci,* 277**,** 1071-9. doi: 10.1098/rspb.2009.1769.
LADAGE, L. D., ROTH, T. C., 2ND & PRAVOSUDOV, V. V. 2011. Hippocampal neurogenesis is associated with migratory behaviour in adult but not juvenile sparrows (Zonotrichia leucophrys ssp.). *Proc Biol Sci,* 278**,** 138-43. doi: 10.1098/rspb.2010.0861.
LANDYS, M. M., WINGFIELD, J. C. & RAMENOFSKY, M. 2004. Plasma corticosterone increases during migratory restlessness in the captive white-crowned sparrow Zonotrichia leucophrys gambelli. *Horm Behav,* 46**,** 574-81. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.06.006.
LANZA, R. P., STARR, J. & SKINNER, B. F. 1982. "Lying" in the pigeon. *J Exp Anal Behav,* 38**,** 201-3. doi: 10.1901/jeab.1982.38-201.
LARANJEIRA, C., SANDGREN, K., KESSARIS, N., RICHARDSON, W., POTOCNIK, A., VANDEN BERGHE, P. & PACHNIS, V. 2011. Glial cells in the mouse enteric nervous system can undergo neurogenesis in response to injury. *J Clin Invest,* 121**,** 3412-24. doi: 10.1172/JCI58200.
LARSON, T. A., THATRA, N. M., HOU, D., HU, R. A. & BRENOWITZ, E. A. 2019. Seasonal changes in neuronal turnover in a forebrain nucleus in adult songbirds. *J Comp Neurol,* 527**,** 767-779. doi: 10.1002/cne.24552.
LAZAREVA, O. F., FREIBURGER, K. L. & WASSERMAN, E. A. 2004. Pigeons concurrently categorize photographs at both basic and superordinate levels. *Psychon Bull Rev,* 11**,** 1111-7. doi: 10.3758/bf03196745.
LEE, D. A., BEDONT, J. L., PAK, T., WANG, H., SONG, J., MIRANDA-ANGULO, A., TAKIAR, V., CHARUBHUMI, V., BALORDI, F., TAKEBAYASHI, H., AJA, S., FORD, E., FISHELL, G. & BLACKSHAW, S. 2012. Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat Neurosci,* 15**,** 700-2. doi: 10.1038/nn.3079.
LEE, D. W., FERNANDO, G., PETERSON, R. S., ALLEN, T. A. & SCHLINGER, B. A. 2007. Estrogen mediation of injury-induced cell birth in neuroproliferative regions of the adult zebra finch brain. *Dev Neurobiol,* 67**,** 1107-17. doi: 10.1002/dneu.20399.
LEUNER, B., GLASPER, E. R. & GOULD, E. 2009. Thymidine analog methods for studies of adult neurogenesis are not equally sensitive. *J Comp Neurol,* 517**,** 123-33. doi: 10.1002/cne.22107.
LEUNER, B., GOULD, E. & SHORS, T. J. 2006. Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus,* 16**,** 216-24. doi: 10.1002/hipo.20153.
LEVER, M., BRAND-SABERI, B. & THEISS, C. 2014. Neurogenesis, gliogenesis and the developing chicken optic tectum: an immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Brain Struct Funct,* 219**,** 1009-24. doi: 10.1007/s00429-013-0550-6.
LIM, D. A. & ALVAREZ-BUYLLA, A. 2016. The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol,* 8. doi: 10.1101/cshperspect.a018820.

LIND, D., FRANKEN, S., KAPPLER, J., JANKOWSKI, J. & SCHILLING, K. 2005. Characterization of the neuronal marker NeuN as a multiply phosphorylated antigen with discrete subcellular localization. *J Neurosci Res,* 79**,** 295-302. doi: 10.1002/jnr.20354.

LINDSEY, B. W. & TROPEPE, V. 2006. A comparative framework for understanding the biological principles of adult neurogenesis. *Prog Neurobiol,* 80**,** 281-307. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.11.007.

LING, C., ZUO, M., ALVAREZ-BUYLLA, A. & CHENG, M. F. 1997. Neurogenesis in juvenile and adult ring doves. *J Comp Neurol,* 379**,** 300-12

LINSER, P. J. 1985. Multiple marker analysis in the avian optic tectum reveals three classes of neuroglia and carbonic anhydrase-containing neurons. *J Neurosci,* 5**,** 2388-96

LIPKIND, D., NOTTEBOHM, F., RADO, R. & BARNEA, A. 2002. Social change affects the survival of new neurons in the forebrain of adult songbirds. *Behav Brain Res,* 133**,** 31-43. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00416-8.

LOUISSAINT, A., JR., RAO, S., LEVENTHAL, C. & GOLDMAN, S. A. 2002. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron,* 34**,** 945-60. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00722-5.

LOVELL, P. V., WIRTHLIN, M., KASER, T., BUCKNER, A. A., CARLETON, J. B., SNIDER, B. R., MCHUGH, A. K., TOLPYGO, A., MITRA, P. P. & MELLO, C. V. 2020. ZEBrA: Zebra finch Expression Brain Atlas-A resource for comparative molecular neuroanatomy and brain evolution studies. *J Comp Neurol,* 528**,** 2099-2131. doi: 10.1002/cne.24879.

LUBOW, R. E. 1974. High-order concept formation in the pigeon. *J Exp Anal Behav,* 21**,** 475-83. doi: 10.1901/jeab.1974.21-475.

LUDWIN, S. K., KOSEK, J. C. & ENG, L. F. 1976. The topographical distribution of S-100 and GFA proteins in the adult rat brain: an immunohistochemical study using horseradish peroxidase-labelled antibodies. *J Comp Neurol,* 165**,** 197-207. doi: 10.1002/cne.901650206.

LUZURIAGA, J., PINEDA, J. R., IRASTORZA, I., URIBE-ETXEBARRIA, V., GARCIA-GALLASTEGUI, P., ENCINAS, J. M., CHAMERO, P., UNDA, F. & IBARRETXE, G. 2019. BDNF and NT3 Reprogram Human Ectomesenchymal Dental Pulp Stem Cells to Neurogenic and Gliogenic Neural Crest Progenitors Cultured in Serum-Free Medium. *Cell Physiol Biochem,* 52**,** 1361-1380. doi: 10.33594/000000096.

MACPHAIL, E. M. 1976. Effects of hyperstriatal lesions on within-day serial reversal performance in pigeons. *Physiol Behav,* 16**,** 529-36. doi: 10.1016/0031-9384(76)90210-9.

MACPHAIL, E. M. & REILLY, S. 1983. Probability learning in pigeons (Columba livia) is not impaired by hyperstriatal lesions. *Physiol Behav,* 31**,** 279-84. doi: 10.1016/0031-9384(83)90188-9.

MANDELBLAT-CERF, Y., LAS, L., DENISENKO, N. & FEE, M. S. 2014. A role for descending auditory cortical projections in songbird vocal learning. *Elife,* 3. doi: 10.7554/eLife.02152.

MATUS, A. & MUGHAL, S. 1975. Immunohistochemical localisation of S-100 protein in brain. *Nature,* 258**,** 746-8. doi: 10.1038/258746a0.

MAZENGENYA, P., BHAGWANDIN, A., MANGER, P. R. & IHUNWO, A. O. 2018. Putative Adult Neurogenesis in Old World Parrots: The Congo African Grey Parrot (Psittacus erithacus) and Timneh Grey Parrot (Psittacus timneh). *Front Neuroanat,* 12**,** 7. doi: 10.3389/fnana.2018.00007.

MAZENGENYA, P., BHAGWANDIN, A., NKOMOZEPI, P., MANGER, P. R. & IHUNWO, A. O. 2017. Putative adult neurogenesis in two domestic pigeon breeds (Columba livia domestica): racing homer versus utility carneau pigeons. *Neural Regen Res,* 12**,** 1086-1096. doi: 10.4103/1673-5374.211187.

MCBRIDE, J. L., BEHRSTOCK, S. P., CHEN, E. Y., JAKEL, R. J., SIEGEL, I., SVENDSEN, C. N. & KORDOWER, J. H. 2004. Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J Comp Neurol,* 475**,** 211-9. doi: 10.1002/cne.20176.

MCCABE, B. J. 2013. Imprinting. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci,* 4**,** 375-390. doi: 10.1002/wcs.1231.

MEDINA, F. S., HUNT, G. R., GRAY, R. D., WILD, J. M. & KUBKE, M. F. 2013. Perineuronal satellite neuroglia in the telencephalon of New Caledonian crows and other Passeriformes: evidence of satellite glial cells in the central nervous system of healthy birds? *PeerJ,* 1**,** e110. doi: 10.7717/peerj.110.

MEDINA, L. & REINER, A. 1995. Neurotransmitter organization and connectivity of the basal ganglia in vertebrates: implications for the evolution of basal ganglia. *Brain Behav Evol,* 46**,** 235-58. doi: 10.1159/000113277.

MEHLHORN, J., NISKI, N., LIU, K., CASPERS, S., AMUNTS, K. & HEROLD, C. 2022. Regional Patterning of Adult Neurogenesis in the Homing Pigeon's Brain. *Front Psychol,* 13**,** 889001. doi: 10.3389/fpsyg.2022.889001.

MEHLHORN, J. & REHKÄMPER, G. 2009. Neurobiology of the homing pigeon--a review. *Naturwissenschaften,* 96**,** 1011-25. doi: 10.1007/s00114-009-0560-7.

MEHLHORN, J. & REHKÄMPER, G. 2017. The orientation of homing pigeons (Columba livia f.d.) with and without navigational experience in a two-dimensional environment. *PLoS One,* 12**,** e0188483. doi: 10.1371/journal.pone.0188483.

MELLEU, F. F., PINHEIRO, M. V., LINO-DE-OLIVEIRA, C. & MARINO-NETO, J. 2016. Defensive behaviors and prosencephalic neurogenesis in pigeons (Columba livia) are affected by environmental enrichment in adulthood. *Brain Struct Funct,* 221**,** 2287-301. doi: 10.1007/s00429-015-1043-6.

MELLEU, F. F., SANTOS, T. S., LINO-DE-OLIVEIRA, C. & MARINO-NETO, J. 2013. Distribution and characterization of doublecortin-expressing cells and fibers in the brain of the adult pigeon (Columba livia). *J Chem Neuroanat,* 47**,** 57-70. doi: 10.1016/j.jchemneu.2012.10.006.

MESKENAITE, V., KRACKOW, S. & LIPP, H. P. 2016. Age-Dependent Neurogenesis and Neuron Numbers within the Olfactory Bulb and Hippocampus of Homing Pigeons. *Front Behav Neurosci,* 10**,** 126. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00126.

MEZEY, S., KRIVOKUCA, D., BALINT, E., ADORJAN, A., ZACHAR, G. & CSILLAG, A. 2012. Postnatal changes in the distribution and density of neuronal nuclei and doublecortin antigens in domestic chicks (Gallus domesticus). *J Comp Neurol,* 520**,** 100-16. doi: 10.1002/cne.22696.

MICHETTI, F., MASSARO, A., RUSSO, G. & RIGON, G. 1980. The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. *J Neurol Sci,* 44**,** 259-63. doi: 10.1016/0022-510x(80)90133-1.

MILLER, J. A., NATHANSON, J., FRANJIC, D., SHIM, S., DALLEY, R. A., SHAPOURI, S., SMITH, K. A., SUNKIN, S. M., BERNARD, A., BENNETT, J. L., LEE, C. K., HAWRYLYCZ, M. J., JONES, A. R., AMARAL, D. G., SESTAN, N., GAGE, F. H. & LEIN, E. S. 2013. Conserved molecular signatures of neurogenesis in the hippocampal subgranular zone of rodents and primates. *Development,* 140**,** 4633-44. doi: 10.1242/dev.097212.

MILLER, M. W. & NOWAKOWSKI, R. S. 1988. Use of bromodeoxyuridine-immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res,* 457**,** 44-52. doi: 10.1016/0006-8993(88)90055-8.

MING, G. L. & SONG, H. 2005. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci,* 28**,** 223-50. doi: 10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459.

MING, G. L. & SONG, H. 2011. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron,* 70**,** 687-702. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.001.

MIRZADEH, Z., MERKLE, F. T., SORIANO-NAVARRO, M., GARCIA-VERDUGO, J. M. & ALVAREZ-BUYLLA, A. 2008. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell,* 3**,** 265-78. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.004.

MISAN, N., MICHALAK, S., RZYMSKI, P., PONIEDZIALEK, B., KAPSKA, K., OSZTYNOWICZ, K. & ROPACKA-LESIAK, M. 2022. Molecular Indicators of Blood-Brain Barrier Breakdown and Neuronal Injury in Pregnancy Complicated by Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci,* 23. doi: 10.3390/ijms232213798.

MONTIEL, J. F. & MOLNAR, Z. 2013. The impact of gene expression analysis on evolving views of avian brain organization. *J Comp Neurol,* 521**,** 3604-13. doi: 10.1002/cne.23403.

MORRIS, S. M. 1991. The genetic toxicology of 5-bromodeoxyuridine in mammalian cells. *Mutat Res,* 258**,** 161-88. doi: 10.1016/0165-1110(91)90007-i.

MORSHEAD, C. M. & VAN DER KOOY, D. 1992. Postmitotic death is the fate of constitutively proliferating cells in the subependymal layer of the adult mouse brain. *J Neurosci,* 12**,** 249-56

MOURITSEN, H., HEYERS, D. & GÜNTÜRKÜN, O. 2016. The Neural Basis of Long-Distance Navigation in Birds. *Annu Rev Physiol,* 78**,** 133-54. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105054.

MULLEN, R. J., BUCK, C. R. & SMITH, A. M. 1992. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development,* 116**,** 201-11

NAGAO, T., KUWAGATA, M. & SAITO, Y. 1998. Effects of prenatal exposure to 5-fluoro-2'-deoxyuridine on developing central nervous system and reproductive function in male offspring of mice. *Teratog Carcinog Mutagen,* 18**,** 73-92. doi: 10.1002/(sici)1520-6866(1998)18:2<73::aid-tcm3>3.0.co;2-a.

NAKAMORI, T., SATO, K., ATOJI, Y., KANAMATSU, T., TANAKA, K. & OHKI-HAMAZAKI, H. 2010. Demonstration of a neural circuit critical for imprinting behavior in chicks. *J Neurosci,* 30**,** 4467-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3532-09.2010.

NAWARAWONG, N. N., NICKELL, C. G., HOPKINS, D. M., PAULY, J. R. & NIXON, K. 2021. Functional Activation of Newborn Neurons Following Alcohol-Induced Reactive Neurogenesis. *Brain Sci,* 11. doi: 10.3390/brainsci11040499.

NEWMAN, A. E., MACDOUGALL-SHACKLETON, S. A., AN, Y. S., KRIENGWATANA, B. & SOMA, K. K. 2010. Corticosterone and dehydroepiandrosterone have opposing effects on adult neuroplasticity in the avian song control system. *J Comp Neurol,* 518**,** 3662-78. doi: 10.1002/cne.22395.

NILSSON, A. L. & SANDELL, M. I. 2009. Stress hormone dynamics: an adaptation to migration? *Biol Lett,* 5**,** 480-3. doi: 10.1098/rsbl.2009.0193.

NING, W. J., LV, R. J., XU, N., HOU, X. Y., SHEN, C., GUO, Y. L., FAN, Z. Y., CAO, N. & LIU, X. P. 2021. Lycopene-Loaded Microemulsion Regulates Neurogenesis in Rats with Abeta-Induced Alzheimer's Disease Rats Based on the Wnt/beta-catenin Pathway. *Neural Plast,* 2021**,** 5519330. doi: 10.1155/2021/5519330.

NIXDORF, B. E., DAVIS, S. S. & DEVOOGD, T. J. 1989. Morphology of Golgi-impregnated neurons in hyperstriatum ventralis, pars caudalis in adult male and female canaries. *J Comp Neurol,* 284**,** 337-49. doi: 10.1002/cne.902840302.

NOTTEBOHM, F. 1985. Neuronal replacement in adulthood. *Ann N Y Acad Sci,* 457**,** 143-61. doi: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb20803.x.

NOTTEBOHM, F. 2004. The road we travelled: discovery, choreography, and significance of brain replaceable neurons. *Ann N Y Acad Sci,* 1016**,** 628-58. doi: 10.1196/annals.1298.027.

NOTTEBOHM, F. & ARNOLD, A. P. 1976. Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. *Science,* 194**,** 211-3. doi: 10.1126/science.959852.

NOTTEBOHM, F. & LIU, W. C. 2010. The origins of vocal learning: New sounds, new circuits, new cells. *Brain Lang,* 115**,** 3-17. doi: 10.1016/j.bandl.2010.05.002.

NOWAKOWSKI, R. S., LEWIN, S. B. & MILLER, M. W. 1989. Bromodeoxyuridine immunohistochemical determination of the lengths of the cell cycle and the DNA-synthetic phase for an anatomically defined population. *J Neurocytol,* 18**,** 311-8. doi: 10.1007/BF01190834.

OLKOWICZ, S., KOCOUREK, M., LUCAN, R. K., PORTES, M., FITCH, W. T., HERCULANO-HOUZEL, S. & NEMEC, P. 2016. Birds have primate-like numbers of

neurons in the forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 113**,** 7255-60. doi: 10.1073/pnas.1517131113.
OWJI, S. & SHOJA, M. M. 2020. The History of Discovery of Adult Neurogenesis. *Clin Anat,* 33**,** 41-55. doi: 10.1002/ca.23447.
PACKARD, D. S., JR., MENZIES, R. A. & SKALKO, R. G. 1973. Incorportaiton of thymidine and its analogue, bromodeoxyuridine, into embryos and maternal tissues of the mouse. *Differentiation,* 1**,** 397-404. doi: 10.1111/j.1432-0436.1973.tb00137.x.
PATEL, S. N., CLAYTON, N. S. & KREBS, J. R. 1997. Spatial learning induces neurogenesis in the avian brain. *Behav Brain Res,* 89**,** 115-28. doi: 10.1016/s0166-4328(97)00051-x.
PATZKE, N., MANNS, M. & GÜNTÜRKÜN, O. 2011. Telencephalic organization of the olfactory system in homing pigeons (Columba livia). *Neuroscience,* 194**,** 53-61. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.001.
PERSON, A. L., GALE, S. D., FARRIES, M. A. & PERKEL, D. J. 2008. Organization of the songbird basal ganglia, including area X. *J Comp Neurol,* 508**,** 840-66. doi: 10.1002/cne.21699.
PINAUD, R. M., C. V. 2007. GABA immunoreactivity in auditory and song control brain areas of zebra finches. *J Chem Neuroanat,* 34**,** 1-21. doi: 10.1016/j.jchemneu.2007.03.005.
POWERS, A. S., HALASZ, F. & WILLIAMS, S. 1982. The effects of lesions in telencephalic visual areas of pigeons on dimensional shifting. *Physiol Behav,* 29**,** 1099-104. doi: 10.1016/0031-9384(82)90304-3.
PRAVOSUDOV, V. V. & OMANSKA, A. 2005. Dominance-related changes in spatial memory are associated with changes in hippocampal cell proliferation rates in mountain chickadees. *J Neurobiol,* 62**,** 31-41. doi: 10.1002/neu.20065.
PRAVOSUDOV, V. V. & SMULDERS, T. V. 2010. Integrating ecology, psychology and neurobiology within a food-hoarding paradigm. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 365**,** 859-67. doi: 10.1098/rstb.2009.0216.
PUELLES, L. 2018. Developmental studies of avian brain organization. *Int J Dev Biol,* 62**,** 207-224. doi: 10.1387/ijdb.170279LP.
PUELLES, L., AYAD, A., ALONSO, A., SANDOVAL, J. E., MARTINEZ-DE-LA-TORRE, M., MEDINA, L. & FERRAN, J. L. 2016. Selective early expression of the orphan nuclear receptor Nr4a2 identifies the claustrum homolog in the avian mesopallium: Impact on sauropsidian/mammalian pallium comparisons. *J Comp Neurol,* 524**,** 665-703. doi: 10.1002/cne.23902.
RAKIC, P. 1985. The cell in contact: adhesions and junctions as morphogenetic determinant. *Contact Regulation of Neuronal Migration. New York: Neuroscience Research Foundation***,** 67-91
RAO, M. S. & SHETTY, A. K. 2004. Efficacy of doublecortin as a marker to analyse the absolute number and dendritic growth of newly generated neurons in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci,* 19**,** 234-46. doi: 10.1111/j.0953-816x.2003.03123.x.
RASIKA, S., ALVAREZ-BUYLLA, A. & NOTTEBOHM, F. 1999. BDNF mediates the effects of testosterone on the survival of new neurons in an adult brain. *Neuron,* 22**,** 53-62. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80678-9.
RASIKA, S., NOTTEBOHM, F. & ALVAREZ-BUYLLA, A. 1994. Testosterone increases the recruitment and/or survival of new high vocal center neurons in adult female canaries. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 91**,** 7854-8. doi: 10.1073/pnas.91.17.7854.
REHKÄMPER, G., ZILLES, K. & SCHLEICHER, A. 1984. A quantitative approach to cytoarchitectonics. IX. The areal pattern of the hyperstriatum ventrale in the domestic pigeon, Columba livia f.d. *Anat Embryol (Berl),* 169**,** 319-27. doi: 10.1007/BF00315637.
REINER, A., MEDINA, L. & VEENMAN, C. L. 1998. Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain Res Brain Res Rev,* 28**,** 235-85. doi: 10.1016/s0165-0173(98)00016-2.
REINER, A., PERKEL, D. J., BRUCE, L. L., BUTLER, A. B., CSILLAG, A., KUENZEL, W., MEDINA, L., PAXINOS, G., SHIMIZU, T., STRIEDTER, G., WILD, M., BALL, G. F.,

DURAND, S., GÜNTÜRKÜN, O., LEE, D. W., MELLO, C. V., POWERS, A., WHITE, S. A., HOUGH, G., KUBIKOVA, L., SMULDERS, T. V., WADA, K., DUGAS-FORD, J., HUSBAND, S., YAMAMOTO, K., YU, J., SIANG, C., JARVIS, E. D. & AVIAN BRAIN NOMENCLATURE, F. 2004. Revised nomenclature for avian telencephalon and some related brainstem nuclei. *J Comp Neurol,* 473**,** 377-414. doi: 10.1002/cne.20118.

RICHTER, S., WINZECK, S., CZEITER, E., AMREIN, K., KORNAROPOULOS, E. N., VERHEYDEN, J., SUGAR, G., YANG, Z., WANG, K., MAAS, A. I. R., STEYERBERG, E., BUKI, A., NEWCOMBE, V. F. J., MENON, D. K., COLLABORATIVE EUROPEAN NEUROTRAUMA EFFECTIVENESS RESEARCH IN TRAUMATIC BRAIN INJURY MAGNETIC RESONANCE IMAGING SUB-STUDY, P. & INVESTIGATORS 2022. Serum biomarkers identify critically ill traumatic brain injury patients for MRI. *Crit Care,* 26**,** 369. doi: 10.1186/s13054-022-04250-3.

RICKMANN, M. & WOLFF, J. R. 1995a. S100 immunoreactivity in a subpopulation of oligodendrocytes and Ranvier's nodes of adult rat brain. *Neurosci Lett,* 186**,** 13-6. doi: 10.1016/0304-3940(95)11269-3.

RICKMANN, M. & WOLFF, J. R. 1995b. S100 protein expression in subpopulations of neurons of rat brain. *Neuroscience,* 67**,** 977-91. doi: 10.1016/0306-4522(94)00615-c.

ROBERTSON, B. A., RATHBONE, L., CIRILLO, G., D'EATH, R. B., BATESON, M., BOSWELL, T., WILSON, P. W., DUNN, I. C. & SMULDERS, T. V. 2017. Food restriction reduces neurogenesis in the avian hippocampal formation. *PLoS One,* 12**,** e0189158. doi: 10.1371/journal.pone.0189158.

ROGERS, J. H. & HUNT, S. P. 1987. Carbonic anhydrase-II messenger RNA in neurons and glia of chick brain: mapping by in situ hybridization. *Neuroscience,* 23**,** 343-61. doi: 10.1016/0306-4522(87)90295-8.

ROSE, J., SCHIFFER, A. M. & GÜNTÜRKÜN, O. 2013. Striatal dopamine D1 receptors are involved in the dissociation of learning based on reward-magnitude. *Neuroscience,* 230**,** 132-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.064.

ROY, N. S., WANG, S., JIANG, L., KANG, J., BENRAISS, A., HARRISON-RESTELLI, C., FRASER, R. A., COULDWELL, W. T., KAWAGUCHI, A., OKANO, H., NEDERGAARD, M. & GOLDMAN, S. A. 2000. In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus. *Nat Med,* 6**,** 271-7. doi: 10.1038/73119.

RYU, S., LEE, S. H., KIM, S. U. & YOON, B. W. 2016. Human neural stem cells promote proliferation of endogenous neural stem cells and enhance angiogenesis in ischemic rat brain. *Neural Regen Res,* 11**,** 298-304. doi: 10.4103/1673-5374.177739.

SAFFHILL, R. & OCKEY, C. H. 1985. Strand breaks arising from the repair of the 5-bromodeoxyuridine-substituted template and methyl methanesulphonate-induced lesions can explain the formation of sister chromatid exchanges. *Chromosoma,* 92**,** 218-224

SAHAY, A., WILSON, D. A. & HEN, R. 2011. Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron,* 70**,** 582-8. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.012.

SAPER, C. B. 2005. An open letter to our readers on the use of antibodies. *J Comp Neurol,* 493**,** 477-8. doi: 10.1002/cne.20839.

SAPER, C. B. & SAWCHENKO, P. E. 2003. Magic peptides, magic antibodies: guidelines for appropriate controls for immunohistochemistry. *J Comp Neurol,* 465**,** 161-3. doi: 10.1002/cne.10858.

SARNAT, H. B., NOCHLIN, D. & BORN, D. E. 1998. Neuronal nuclear antigen (NeuN): a marker of neuronal maturation in early human fetal nervous system. *Brain Dev,* 20**,** 88-94. doi: 10.1016/s0387-7604(97)00111-3.

SAXE, M. D., BATTAGLIA, F., WANG, J. W., MALLERET, G., DAVID, D. J., MONCKTON, J. E., GARCIA, A. D., SOFRONIEW, M. V., KANDEL, E. R., SANTARELLI, L., HEN, R. & DREW, M. R. 2006. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual

fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 103**,** 17501-6. doi: 10.1073/pnas.0607207103.
SCHARFF, C., KIRN, J. R., GROSSMAN, M., MACKLIS, J. D. & NOTTEBOHM, F. 2000. Targeted neuronal death affects neuronal replacement and vocal behavior in adult songbirds. *Neuron,* 25**,** 481-92. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80910-1.
SCHMIDT-KASTNER, R. & SZYMAS, J. 1990. Immunohistochemistry of glial fibrillary acidic protein, vimentin and S-100 protein for study of astrocytes in hippocampus of rat. *J Chem Neuroanat,* 3**,** 179-92
SCHOENFELD, T. J. & CAMERON, H. A. 2015. Adult neurogenesis and mental illness. *Neuropsychopharmacology,* 40**,** 113-28. doi: 10.1038/npp.2014.230.
SEKERKOVA, G., ILIJIC, E. & MUGNAINI, E. 2004. Bromodeoxyuridine administered during neurogenesis of the projection neurons causes cerebellar defects in rat. *J Comp Neurol,* 470**,** 221-39. doi: 10.1002/cne.11016.
SERI, B., GARCIA-VERDUGO, J. M., MCEWEN, B. S. & ALVAREZ-BUYLLA, A. 2001. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci,* 21**,** 7153-60
SHANAHAN, M., BINGMAN, V. P., SHIMIZU, T., WILD, M. & GÜNTÜRKÜN, O. 2013. Large-scale network organization in the avian forebrain: a connectivity matrix and theoretical analysis. *Front Comput Neurosci,* 7**,** 89. doi: 10.3389/fncom.2013.00089.
SHASHOUA, V. E., HESSE, G. W. & MOORE, B. W. 1984. Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S-100 protein. *J Neurochem,* 42**,** 1536-41. doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb12739.x.
SHERRY, D. F. & HOSHOOLEY, J. S. 2009. The seasonal hippocampus of food-storing birds. *Behav Processes,* 80**,** 334-8. doi: 10.1016/j.beproc.2008.12.012.
SHERRY, D. F. & HOSHOOLEY, J. S. 2010. Seasonal hippocampal plasticity in food-storing birds. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 365**,** 933-43. doi: 10.1098/rstb.2009.0220.
SHETTLEWORTH, S. J. 2003. Memory and hippocampal specialization in food-storing birds: challenges for research on comparative cognition. *Brain Behav Evol,* 62**,** 108-16. doi: 10.1159/000072441.
SHIMIZU, T. & BOWERS, A. N. 1999. Visual circuits of the avian telencephalon: evolutionary implications. *Behav Brain Res,* 98**,** 183-91. doi: 10.1016/s0166-4328(98)00083-7.
SHIMIZU, T., COX, K. & KARTEN, H. J. 1995. Intratelencephalic projections of the visual wulst in pigeons (Columba livia). *J Comp Neurol,* 359**,** 551-72. doi: 10.1002/cne.903590404.
SHIMIZU, T. & HODOS, W. 1989. Reversal learning in pigeons: effects of selective lesions of the Wulst. *Behav Neurosci,* 103**,** 262-72. doi: 10.1037//0735-7044.103.2.262.
SHIMIZU, T. & KARTEN, H. J. 1990. Immunohistochemical analysis of the visual wulst of the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 300**,** 346-69. doi: 10.1002/cne.903000307.
SHIMIZU, T., PATTON, T. B. & HUSBAND, S. A. 2010. Avian visual behavior and the organization of the telencephalon. *Brain Behav Evol,* 75**,** 204-17. doi: 10.1159/000314283.
SIDMAN, R. L., MIALE, I. L. & FEDER, N. 1959. Cell proliferation and migration in the primitive ependymal zone: an autoradiographic study of histogenesis in the nervous system. *Exp Neurol,* 1**,** 322-33. doi: 10.1016/0014-4886(59)90024-x.
SPALDING, K. L., BERGMANN, O., ALKASS, K., BERNARD, S., SALEHPOUR, M., HUTTNER, H. B., BOSTROM, E., WESTERLUND, I., VIAL, C., BUCHHOLZ, B. A., POSSNERT, G., MASH, D. C., DRUID, H. & FRISEN, J. 2013. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell,* 153**,** 1219-1227. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002.
STACHO, M., HEROLD, C., ROOK, N., WAGNER, H., AXER, M., AMUNTS, K. & GÜNTÜRKÜN, O. 2020. A cortex-like canonical circuit in the avian forebrain. *Science,* 369. doi: 10.1126/science.abc5534.

STANFIELD, B. B. & TRICE, J. E. 1988. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp Brain Res,* 72**,** 399-406. doi: 10.1007/BF00250261.

STEURER, M. M., AUST, U. & HUBER, L. 2012. The Vienna comparative cognition technology (VCCT): an innovative operant conditioning system for various species and experimental procedures. *Behav Res Methods,* 44**,** 909-18. doi: 10.3758/s13428-012-0198-9.

STRIEDTER, G. F. 1997. The telencephalon of tetrapods in evolution. *Brain Behav Evol,* 49**,** 179-213. doi: 10.1159/000112991.

SU, X., VASILKOVSKA, T., FROHLICH, N. & GARASCHUK, O. 2021. Characterization of cell type-specific S100B expression in the mouse olfactory bulb. *Cell Calcium,* 94**,** 102334. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102334.

SUN, G. J., ZHOU, Y., STADEL, R. P., MOSS, J., YONG, J. H., ITO, S., KAWASAKI, N. K., PHAN, A. T., OH, J. H., MODAK, N., REED, R. R., TONI, N., SONG, H. & MING, G. L. 2015. Tangential migration of neuronal precursors of glutamatergic neurons in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 112**,** 9484-9. doi: 10.1073/pnas.1508545112.

SUZUKI, I. K., KAWASAKI, T., GOJOBORI, T. & HIRATA, T. 2012. The temporal sequence of the mammalian neocortical neurogenetic program drives mediolateral pattern in the chick pallium. *Dev Cell,* 22**,** 863-70. doi: 10.1016/j.devcel.2012.01.004.

TANG, Y., WANG, J., LIN, X., WANG, L., SHAO, B., JIN, K., WANG, Y. & YANG, G. Y. 2014. Neural stem cell protects aged rat brain from ischemia-reperfusion injury through neurogenesis and angiogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab,* 34**,** 1138-47. doi: 10.1038/jcbfm.2014.61.

TAUPIN, P. 2007. BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Res Rev,* 53**,** 198-214. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.08.002.

TAUPIN, P., RAY, J., FISCHER, W. H., SUHR, S. T., HAKANSSON, K., GRUBB, A. & GAGE, F. H. 2000. FGF-2-responsive neural stem cell proliferation requires CCg, a novel autocrine/paracrine cofactor. *Neuron,* 28**,** 385-97. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00119-7.

THOMSON, A. M. & BANNISTER, A. P. 2003. Interlaminar connections in the neocortex. *Cereb Cortex,* 13**,** 5-14. doi: 10.1093/cercor/13.1.5.

TONI, N., LAPLAGNE, D. A., ZHAO, C., LOMBARDI, G., RIBAK, C. E., GAGE, F. H. & SCHINDER, A. F. 2008. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci,* 11**,** 901-7. doi: 10.1038/nn.2156.

TRAMONTIN, A. D. & BRENOWITZ, E. A. 2000. Seasonal plasticity in the adult brain. *Trends Neurosci,* 23**,** 251-8. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01558-7.

VAN ELDIK, L. J. & ZIMMER, D. B. 1987. Secretion of S-100 from rat C6 glioma cells. *Brain Res,* 436**,** 367-70. doi: 10.1016/0006-8993(87)91681-7.

VAN PRAAG, H. 2008. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med,* 10**,** 128-40. doi: 10.1007/s12017-008-8028-z.

VAN VELTHOVEN, C. T., DZIETKO, M., WENDLAND, M. F., DERUGIN, N., FAUSTINO, J., HEIJNEN, C. J., FERRIERO, D. M. & VEXLER, Z. S. 2017. Mesenchymal stem cells attenuate MRI-identifiable injury, protect white matter, and improve long-term functional outcomes after neonatal focal stroke in rats. *J Neurosci Res,* 95**,** 1225-1236. doi: 10.1002/jnr.23954.

VELAZCO-CERCAS, E., BELTRAN-PARRAZAL, L., MORGADO-VALLE, C. & LOPEZ-MERAZ, M. L. 2020. Status Epilepticus Increases Cell Proliferation and Neurogenesis in the Developing Rat Cerebellum. *Cerebellum,* 19**,** 48-57. doi: 10.1007/s12311-019-01078-6.

VELLEMA, M., HERTEL, M., URBANUS, S. L., VAN DER LINDEN, A. & GAHR, M. 2014a. Evaluating the predictive value of doublecortin as a marker for adult neurogenesis in canaries (Serinus canaria). *J Comp Neurol,* 522**,** 1299-315. doi: 10.1002/cne.23476.

VELLEMA, M., KO, M. C., FRANKL-VILCHES, C. & GAHR, M. 2014b. What makes a marker a good marker?. Commentary on Balthazart J and Ball G (2014): Doublecortin is a highly valuable endogenous marker of adult neurogenesis in canaries. Brain Behav Evol 84:1-4. *Brain Behav Evol,* 84**,** 5-7. doi: 10.1159/000363125.

VIVES, V., ALONSO, G., SOLAL, A. C., JOUBERT, D. & LEGRAVEREND, C. 2003. Visualization of S100B-positive neurons and glia in the central nervous system of EGFP transgenic mice. *J Comp Neurol,* 457**,** 404-19. doi: 10.1002/cne.10552.

VON BOHLEN UND HALBACH, O. 2011. Immunohistological markers for proliferative events, gliogenesis, and neurogenesis within the adult hippocampus. *Cell Tissue Res,* 345**,** 1-19. doi: 10.1007/s00441-011-1196-4.

VON FERSEN, L. D., J.D. 1989. Long-term Retention of Many Visual Patterns by Pigeons. *Ethology 82***,** 141-155. doi: 10.1111/j.1439-0310.1989.tb00495.x.

VONK, J. 2016. Advances in Animal Cognition. *Behav Sci (Basel),* 6. doi: 10.3390/bs6040027.

WADA, K., SAKAGUCHI, H., JARVIS, E. D. & HAGIWARA, M. 2004. Differential expression of glutamate receptors in avian neural pathways for learned vocalization. *J Comp Neurol,* 476**,** 44-64. doi: 10.1002/cne.20201.

WANG, Y., BRZOZOWSKA-PRECHTL, A. & KARTEN, H. J. 2010. Laminar and columnar auditory cortex in avian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 107**,** 12676-81. doi: 10.1073/pnas.1006645107.

WATANABE, S. 2001. Effects of lobus parolfactorius lesions on repeated acquisition of spatial discrimination in pigeons. *Brain Behav Evol,* 58**,** 333-42. doi: 10.1159/000057574.

WATANABE, S. 2003. Effects of Wulst and ectostriatum lesions on repeated acquisition of spatial discrimination in pigeons. *Brain Res Cogn Brain Res,* 17**,** 286-92. doi: 10.1016/s0926-6410(03)00129-0.

WATANABE, S. 2011. Discrimination of painting style and quality: pigeons use different strategies for different tasks. *Anim Cogn,* 14**,** 797-808. doi: 10.1007/s10071-011-0412-7.

WATANABE, S., SAKAMOTO, J. & WAKITA, M. 1995. Pigeons' discrimination of paintings by Monet and Picasso. *J Exp Anal Behav,* 63**,** 165-74. doi: 10.1901/jeab.1995.63-165.

WEBLER, R. D., FULTON, S., PERERA, T. D. & COPLAN, J. D. 2019. Maturational phase of hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility. *Neurosci Lett,* 711**,** 134414. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134414.

WEYER, A. & SCHILLING, K. 2003. Developmental and cell type-specific expression of the neuronal marker NeuN in the murine cerebellum. *J Neurosci Res,* 73**,** 400-9. doi: 10.1002/jnr.10655.

WHITAKER-AZMITIA, P. M., MURPHY, R. & AZMITIA, E. C. 1990. Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology. *Brain Res,* 528**,** 155-8. doi: 10.1016/0006-8993(90)90210-3.

WILBRECHT, L. & KIRN, J. R. 2004. Neuron addition and loss in the song system: regulation and function. *Ann N Y Acad Sci,* 1016**,** 659-83. doi: 10.1196/annals.1298.024.

WILD, J. M. 1992. Direct and indirect "cortico"-rubral and rubro-cerebellar cortical projections in the pigeon. *J Comp Neurol,* 326**,** 623-36. doi: 10.1002/cne.903260409.

WILD, J. M. 1997. The avian somatosensory system: the pathway from wing to Wulst in a passerine (Chloris chloris). *Brain Res,* 759**,** 122-34. doi: 10.1016/s0006-8993(97)00253-9.

WILD, J. M., KARTEN, H. J. & FROST, B. J. 1993. Connections of the auditory forebrain in the pigeon (Columba livia). *J Comp Neurol,* 337**,** 32-62. doi: 10.1002/cne.903370103.

WILD, J. M. & WILLIAMS, M. N. 2000. Rostral wulst in passerine birds. I. Origin, course, and terminations of an avian pyramidal tract. *J Comp Neurol,* 416**,** 429-50

WISKOTT, L., RASCH, M. J. & KEMPERMANN, G. 2006. A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus,* 16**,** 329-43. doi: 10.1002/hipo.20167.

WOLF, H. K., BUSLEI, R., SCHMIDT-KASTNER, R., SCHMIDT-KASTNER, P. K., PIETSCH, T., WIESTLER, O. D. & BLUMCKE, I. 1996. NeuN: a useful neuronal marker for diagnostic histopathology. *J Histochem Cytochem,* 44**,** 1167-71. doi: 10.1177/44.10.8813082.

WULLIMANN, M. F. 2017. Should we redefine the classic lateral pallium? *J Comp Neurol,* 525**,** 1509-1513. doi: 10.1002/cne.24127.

XING, Y. L., ROTH, P. T., STRATTON, J. A., CHUANG, B. H., DANNE, J., ELLIS, S. L., NG, S. W., KILPATRICK, T. J. & MERSON, T. D. 2014. Adult neural precursor cells from the subventricular zone contribute significantly to oligodendrocyte regeneration and remyelination. *J Neurosci,* 34**,** 14128-46. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3491-13.2014.

YAMAMURA, T., BARKER, J. M., BALTHAZART, J. & BALL, G. F. 2011. Androgens and estrogens synergistically regulate the expression of doublecortin and enhance neuronal recruitment in the song system of adult female canaries. *J Neurosci,* 31**,** 9649-57. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0088-11.2011.

YAMASHIMA, T., TONCHEV, A. B. & YUKIE, M. 2007. Adult hippocampal neurogenesis in rodents and primates: endogenous, enhanced, and engrafted. *Rev Neurosci,* 18**,** 67-82. doi: 10.1515/revneuro.2007.18.1.67.

YAMAZAKI, Y., AUST, U., HUBER, L., HAUSMANN, M. & GÜNTÜRKÜN, O. 2007. Lateralized cognition: asymmetrical and complementary strategies of pigeons during discrimination of the "human concept". *Cognition,* 104**,** 315-44. doi: 10.1016/j.cognition.2006.07.004.

YANG, Q., HAMBERGER, A., HYDEN, H., WANG, S., STIGBRAND, T. & HAGLID, K. G. 1995. S-100 beta has a neuronal localisation in the rat hindbrain revealed by an antigen retrieval method. *Brain Res,* 696**,** 49-61. doi: 10.1016/0006-8993(95)00755-f.

ZEIGLER, H. P. 1997. Behavioral morphology of the pigeon's peck: ingestion, prehension and cognition. *Eur J Morphol,* 35**,** 255-68. doi: 10.1076/ejom.35.4.255.13076.

ZHAO, C., TENG, E. M., SUMMERS, R. G., JR., MING, G. L. & GAGE, F. H. 2006. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci,* 26**,** 3-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3648-05.2006.

ZHAO, M., MOMMA, S., DELFANI, K., CARLEN, M., CASSIDY, R. M., JOHANSSON, C. B., BRISMAR, H., SHUPLIAKOV, O., FRISEN, J. & JANSON, A. M. 2003. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 100**,** 7925-30. doi: 10.1073/pnas.1131955100.

ZHU, Z., XU, J., JIN, Y., WANG, L. & LI, X. 2022. Effects of Aerobic Exercise on Markers of Brain Injury in Methamphetamine-Dependent Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Brain Sci,* 12. doi: 10.3390/brainsci12111521.

ZUPANC, G. K., HINSCH, K. & GAGE, F. H. 2005. Proliferation, migration, neuronal differentiation, and long-term survival of new cells in the adult zebrafish brain. *J Comp Neurol,* 488**,** 290-319. doi: 10.1002/cne.20571.

V Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vogelhirn in Seitenansicht……..1

Abb. 2: Stadien der adulten Neurogenese in der *Subventrikulären Zone* (SVZ)……6

Abb. 3: Expression der neuronalen Marker in den verschiedenen Stadien der adulten Neurogenese (AN) im Hippocampus……..7

Abb. 4: Frontalschnitte eines Taubenhirns……22

Abb. 5: Expression der neurogenen Marker…… 23

Abb. 6: Vergleich der Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Lerngruppe… 26

Abb. 7: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Lerngruppe (DCX-Färbung)…….. 28

Abb. 8: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……..29

Abb. 9: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Lerngruppe (DCX-Färbung)…….. 30

Abb. 10: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……..31

Abb. 11: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Lerngruppe (DCX-Färbung)…….. 32

Abb. 12: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……..33

Abb. 13: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Lerngruppe (DCX-Färbung)…….. 34

Abb. 14: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Lerngruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……..35

Abb. 15: Vergleich der Zelldichte im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Trainingsgruppe ……..37

Abb. 16: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)……38

Abb. 17: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HA in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……39

Abb. 18: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)…… 40

Abb. 19: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HI in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……41

Abb. 20: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)…….42

Abb. 21: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im HD in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……43

Abb. 22: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Trainingsgruppe (DCX-Färbung)…….. 44

Abb. 23: Vergleich der Zelldichte der unterschiedlichen Ebenen im M in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN/S100ß-Färbung)……..45

Abb. 24: Gruppenvergleich der Zelldichte im HA……48

Abb. 25: Gruppenvergleich der Zelldichte im HI…….. 50

Abb. 26: Gruppenvergleich der Zelldichte im HD……52

Abb. 27: Gruppenvergleich der Zelldichte im M……54

VI Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Primärantikörper……..17

Tabelle 2: Sekundärantikörper…… 17

Tabelle 3: Zeitliches Trainingsschema der Versuchsgruppen……18

Tabelle 4: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Lerngruppe…….. 25

Tabelle 5: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Lerngruppe…….. 26

Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HA nach Ebenen in der Lerngruppe…….. 27

Tabelle 7: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HA nach Ebenen in der Lerngruppe…….. 28

Tabelle 8: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HI nach Ebenen in der Lerngruppe…… 30

Tabelle 9: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HI nach Ebenen in der Lerngruppe…… 31

Tabelle 10: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HD nach Ebenen in der Lerngruppe……. 32

Tabelle 11: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HD nach Ebenen in der Lerngruppe…….. 33

Tabelle 12: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im M nach Ebenen in der Lerngruppe……34

Tabelle 13: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im M nach Ebenen in der Lerngruppe……35

Tabelle 14: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Trainingsgruppe……36

Tabelle 15: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in der Trainingsgruppe..36

Tabelle 16: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HA nach Ebenen in der Trainingsgruppe……38

Tabelle 17: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HA nach Ebenen in der Trainingsgruppe…….. 39

Tabelle 18: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HI nach Ebenen in der Trainingsgruppe…….. 40

Tabelle 19: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HI nach Ebenen in der Trainingsgruppe……41

Tabelle 20: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im HD nach Ebenen in der Trainingsgruppe……42

Tabelle 21: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im HD nach Ebenen in der Trainingsgruppe……..43

Tabelle 22: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der DCX-Färbung im M nach Ebenen in der Trainingsgruppe…….. 44

Tabelle 23: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE; in Zellzahl/mm^2) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im M nach Ebenen in der Trainingsgruppe…….45

Tabelle 24: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE) der DCX-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in den Versuchsgruppen…….. 46

Tabelle 25: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SE) der BrdU/NeuN/S100ß-Färbung im *Hyperpallium* und *Mesopallium* in den Versuchsgruppen…….. 46

VII Anhang

Anhang 1

Hersteller der Lösungen in 2.1.3:

0,9% isotonische Kochsalzlösung: 100ml, Fa.: Fresenius Kabi AG, Deutschland

37% Salzsäure 2,5L: Bestell-Nr. 1.00317.2500, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

5-Bromo-2'desoxyunidin: Bestell-Nr. B5002, Fa.: Sigma-Aldrich, USA

Aqua dest.: Milli-Q® IQ 7000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Borsäure B0252: 500g, Fa.: Sigma-Aldrich, USA

Dikaliumhydrogenphosphat: Bestell-Nr. 26932.290, Fa.: VWR International, USA

Ethanol: Bestell-Nr. 1.00983.1011, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Fluoromount-G®: 25ml, Fa.: Southern Biotech, USA

Gelatine: Bestell-Nr. 1.04078.0500, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Glycerol: Bestell-Nr. 3783.1, Fa.: Carl Roth, Deutschland

Isopentan: 2,5 L, Bestell-Nr. 24872.323, Fa.: VWR International, USA

Natriumazid: 100g, Bestell-Nr. 106688.0100, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Natriumchlorid: Bestell-Nr. 1.06404.1000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat: Bestell-Nr. 1.06346.1000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Natriumhydroxid: 500 g, Bestell-Nr. 1.06498.0500, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Paraformaldehyd: 1kg, Bestell-Nr. 8.18715.1000, Fa.: VWR International, USA

Rinderalbuminserum A2153-100G, Fa.: Sigma-Aldrich, USA

Saccharose: Bestell-Nr. S0389-1 KG, Fa.: Sigma-Aldrich, USA

Triton-X-100: Bestell-Nr. 1.08603.1000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland

Ziegenserum S-1000-20: Fa.: Vector Laboratories, USA

Antikörper in 2.1.4:

anti-BrdU ab6326: Ratte. Abcam, Großbritannien

anti-BrdU OBT 0030: Ratte. AbD Serotec, Großbritannien

Anti-DCX ab18723: Kaninchen. 1mg/ml. Abcam, Großbritannien

anti-NeuN MAB377: Maus. Merck Millipore, USA. 1:10 vorverdünnt mit 2% Rinderalbuminserum (BSA) in 0,12M PBS Puffer

anti-S100ß 52642: Kaninchen. Abcam, Großbritannien

BrdU goat anti-rat CY3 AP183C: Merck Millipore, USA. 1:2 vorverdünnt mit Glycerol.

BrdU goat anti-rat FITC 112-095-062: Jackson ImmunoResearch, Großbritannien. 1:2 vorverdünnt in Glycerol.

DCX goat anti-rabbit Cy3 111-165-003: Jackson ImmunoResearch, Großbritannien. 1:2 vorverdünnt in Glycerol.

NeuN donkey anti-mouse Alexa Flour 647 715-607-003: Dianova, Deutschland. 1:2 vorverdünnt mit Glycerol.

S100ß goat anti-rabbit Alexa Flour 488 111-545-003: Dianova, Deutschland. Enthält bereits

Anhang 2: Ebeneneinteilung *Hyperpallium* und *Mesopallium* in 2.2.7

Hyperpallium

- Das *Hyperpallium apicale* verläuft nach Karten & Hodos (1967) von 14.50 bis 7.50
- Das *Hyperpallium intercalatum* von 14.50 bis 9.25
- Das *Hyperpallium densocellulare* von 14.25 bis 8.25

Die Atlasebenen werden in dieser Arbeit beispielhaft als die Ebenen 14.50, 14.00, 12.75, 11.50, 10.25, 9.00, 7.75 zusammengefasst. In Tabelle 26 ist aufgeführt, welche Atlasebenen zu welcher Ebene gezählt werden.

Ebene	Atlasebene
14.50	14.50
14.00	14.25 | 14.00 | 13.75 | 13.50
12.75	13.25 | 13.00 | 12.75 | 12.50 | 12.25
11.50	12.00 | 11.75 | 11.50 | 11.25 | 11.00
10.25	10.75 | 10.50 | 10.25 | 10.00 | 9.75
9.00	9.50 | 9.25 | 9.00 | 8.75 | 8.50
7.75	8.25 | 8.00 | 7.75 | 7.50

Tabelle 26: Ebeneneinteilung *Hyperpallium*

Mesopallium

Das *Mesopallium* verläuft nach Karten und Hodos (1967) von 14.50 bis 5.50.

Die Atlasebenen werden in dieser Arbeit beispielhaft als die Ebenen 14.25, 12.75, 11.25, 9.75, 8.25, 6.75, 5.50 zusammengefasst. In Tabelle 27 ist aufgeführt, welche Atlasebenen zu welcher Ebene gezählt werden.

Ebene	Atlasebene
14.25	14.50 | 14.25 | 14.00 | 13.75 | 13.50
12.75	13.25 | 13.00 | 12.75 | 12.50 | 12.25 | 12.00
11.25	11.75 | 11.50 | 11.25 | 11.00 | 10.75 | 10.50
9.75	10.25 | 10.00 | 9.75 | 9.50 | 9.25 | 9.00
8.25	8.75 | 8.50 | 8.25 | 8.00 | 7.75 | 7.50
6.75	7.25 | 7.00 | 6.75 | 6.50 | 6.25
5.50	6.00 | 5.75 | 5.50

Tabelle 27: Ebeneneinteilung *Mesopallium*

Anhang 3: p-Werte im Vergleich der Zelldichte der verschiedenen Atlasebenen

Sofern in der Friedman-ANOVA eine Signifikanz bestand, sind die dann signifikanten Paarvergleiche fett gedruckt.

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	0,241	**0,047**	0,197	**0,016**	**0,028**	**0,022**
14.00		-	0,241	0,959	0,059	**0,022**	**0,047**
12.75			-	0,203	0,203	0,059	0,074
11.50				-	0,059	**0,017**	**0,047**
10.25					-	0,721	0,646
9.00						-	0,646
7.75							-

Tabelle 28: p-Werte im HA in der Lerngruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	0,333	0,799	0,201	0,575	0,333	0,512
14.00		-	0,333	0,959	0,508	0,241	0,169
12.75			-	0,169	0,959	0,959	0,203
11.50				-	0,386	0,646	0,074
10.25					-	0,959	0,241
9.00						-	0,203
7.75							-

Tabelle 29: p-Werte im HA in der Lerngruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	**0,028**	**0,017**	0,201	**0,013**	**0,009**	**0,012**
14.00		-	0,333	0,959	0,059	**0,037**	**0,037**
12.75			-	0,285	0,139	**0,013**	**0,037**
11.50				-	**0,037**	**0,005**	**0,009**
10.25					-	0,678	0,953
9.00						-	0,779
7.75							-

Tabelle 30: p-Werte im HA in der Lerngruppe (DCX ovoidal)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	**0,009**	**0,005**	**0,005**	**0,005**	**0,007**	**0,007**
14.00		-	0,059	0,114	**0,007**	**0,007**	**0,013**
12.75			-	0,646	**0,007**	**0,013**	**0,017**
11.50				-	**0,037**	**0,007**	**0,047**
10.25					-	0,114	0,507
9.00						-	0,333
7.75							-

Tabelle 31: p-Werte im HA in der Lerngruppe (BrdU)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	**0,009**	**0,005**	**0,005**	**0,005**	**0,005**	**0,007**
14.00		-	**0,047**	**0,037**	**0,005**	**0,005**	**0,013**
12.75			-	**0,028**	**0,005**	**0,005**	**0,028**
11.50				-	0,074	**0,013**	0,203
10.25					-	0,074	0,241
9.00						-	0,139
7.75							-

Tabelle 32: p-Werte im HA in der Lerngruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	0,022	0,047	0,114	0,959	0,038	0,021
14.00		-	0,441	0,441	0,114	0,859	0,333
12.75			-	0,779	0,066	0,767	0,646
11.50				-	0,327	0,859	0,878
10.25					-	0,26	0,065
9.00						-	0,594
7.75							-

Tabelle 33: p-Werte im HA in der Lerngruppe (BrdU/S100ß)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	0,721	0,059	0,071	0,092	0,072
14.00		-	0,047	0,241	**0,047**	0,508
12.75			-	0,575	0,721	0,074
11.50				-	0,386	**0,045**
10.25					-	**0,047**
9.00						-

Tabelle 34: p-Werte im HI in Lerngruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	**-**	**0,005**	**0,012**	**0,005**	**0,027**	**0,007**
14.00		-	**0,022**	0,074	0,721	**0,007**
12.75			-	**0,022**	0,161	**0,007**
11.50				-	0,959	**0,007**
10.25					-	**0,009**
9.00						-

Tabelle 35: p-Werte im HI in der Lerngruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	0,241	**0,028**	**0,035**	**0,007**	**0,006**
14.00		-	0,139	0,285	**0,022**	**0,017**
12.75			-	0,575	0,114	**0,036**
11.50				-	**0,047**	**0,005**
10.25					-	0,260
9.00						-

Tabelle 36: p-Werte im HI in der Lerngruppe (DCX ovoidal)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,037**	**0,011**	**0,007**	**0,007**	**0,004**
14.00		-	0,074	0,059	**0,007**	**0,005**
12.75			-	0,767	0,646	0,059
11.50				-	0,721	0,074
10.25					-	**0,006**
9.00						-

Tabelle 37: p-Werte im HI in der Lerngruppe (BrdU)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,007**	**0,005**	**0,005**	**0,007**	**0,004**
14.00		-	**0,028**	**0,009**	**0,007**	**0,005**
12.75			-	**0,017**	0,721	**0,036**
11.50				-	0,093	0,959
10.25					-	**0,009**
9.00						-

Tabelle 38: p-Werte im HI in der Lerngruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,007**	**0,017**	0,059	**0,007**	**0,006**
14.00		-	0,678	0,139	0,203	0,575
12.75			-	0,139	0,284	0,959
11.50				-	**0,05**	0,283
10.25					-	0,068
9.00						-

Tabelle 39: p-Werte im HI in der Lerngruppe (BrdU/S100ß)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,959	0,445	**0,022**	0,114	**0,009**
12.75		-	0,241	**0,017**	0,139	**0,009**
11.50			-	**0,022**	0,139	**0,036**
10.25				-	0,721	0,575
9.00					-	0,333
7.75						-

Tabelle 40: p-Werte im HD in der Lerngruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,374	0,878	0,767	0,594	**0,008**
12.75		-	0,445	0,859	0,515	**0,008**
11.50			-	0,878	0,859	**0,007**
10.25				-	0,678	**0,012**
9.00					-	**0,043**
7.75						-

Tabelle 41: p-Werte im HD in der Lerngruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,646	0,445	**0,013**	0,093	0,059
12.75		-	0,284	**0,005**	0,169	**0,028**
11.50			-	**0,009**	0,169	0,059
10.25				-	0,859	0,443
9.00					-	0,766
7.75						-

Tabelle 42: p-Werte im HD in der Lerngruppe (DCX ovoidal)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	**0,017**	0,074	**0,017**	**0,037**	**0,005**
12.75		-	0,878	0,878	0,445	**0,005**
11.50			-	0,508	0,333	0,074
10.25				-	0,092	**0,036**
9.00					-	**0,005**
7.75						-

Tabelle 43: p-Werte im HD in der Lerngruppe (BrdU)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	**0,028**	**0,037**	**0,009**	**0,005**	**0,005**
12.75		-	0,059	0,059	0,059	**0,037**
11.50			-	0,959	0,878	0,646
10.25				-	0,284	0,059
9.00					-	0,058
7.75						-

Tabelle 44: p-Werte im HD in der Lerngruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,173	**0,038**	0,646	0,173	**0,005**
12.75		-	0,953	0,386	0,859	0,139
11.50			-	0,093	0,263	0,799
10.25				-	0,721	**0,007**
9.00					-	**0,072**
7.75						-

Tabelle 45: p-Werte im HD in der Lerngruppe (BrdU/S100ß)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,093	0,203	**0,009**	0,575	0,878	0,241
12.75		-	0,646	0,093	0,508	**0,022**	**0,021**
11.25			-	**0,017**	0,721	**0,028**	**0,022**
9.75				-	0,074	**0,005**	**0,013**
8.25					-	0,203	0,169
6.75						-	0,074
5.50							-

Tabelle 46: p-Werte im M in der Lerngruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,241	0,445	0,508	0,873	0,333	0,721
12.75		-	0,386	0,646	0,173	0,038	0,26
11.25			-	0,241	0,203	0,047	0,24
9.75				-	0,241	0,093	0,445
8.25					-	0,314	0,508
6.75						-	0,959
5.50							-

Tabelle 47: p-Werte im M in der Lerngruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,114	0,203	**0,005**	0,333	0,959	0,333
12.75		-	0,508	**0,047**	0,959	0,093	0,086
11.25			-	**0,007**	0,093	0,169	0,114
9.75				-	**0,047**	**0,005**	**0,022**
8.25					-	0,093	0,114
6.75						-	0,169
5.50							-

Tabelle 48: p-Werte im M in der Lerngruppe (DCX ovoidal)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,445	0,093	**0,037**	**0,005**	**0,013**	**0,005**
12.75		-	0,799	0,059	**0,005**	**0,022**	**0,007**
11.25			-	**0,022**	**0,005**	**0,013**	**0,005**
9.75				-	**0,007**	0,386	**0,005**
8.25					-	0,386	0,059
6.75						-	**0,047**
5.50							-

Tabelle 49: p-Werte im M in der Lerngruppe (BrdU)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,169	**0,028**	**0,005**	**0,007**	**0,005**	**0,005**
12.75		-	0,285	0,114	**0,047**	**0,022**	**0,005**
11.25			-	**0,005**	0,114	0,059	**0,007**
9.75				-	0,386	0,169	**0,009**
8.25					-	0,139	**0,037**
6.75						-	**0,036**
5.50							-

Tabelle 50: p-Werte im M in der Lerngruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,241	0,333	0,169	**0,028**	**0,013**	0,059
12.75		-	**0,038**	0,594	0,169	0,114	0,074
11.25			-	**0,008**	**0,028**	**0,009**	**0,013**
9.75				-	0,386	0,721	0,508
8.25					-	0,721	0,508
6.75						-	0,677
5.50							-

Tabelle 51: p-Werte im M in der Lerngruppe (BrdU/S100ß)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	0,878	0,799	0,799	0,508	0,575	0,333
14.00		-	0,878	0,508	0,508	0,508	0,241
12.75			-	0,575	0,508	0,114	0,241
11.50				-	0,508	0,203	0,139
10.25					-	0,508	0,203
9.00						-	0,114
7.75							-

Tabelle 52: p-Werte im HA in der Trainingsgruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	0,575	0,445	0,203	0,169	0,074	0,721
14.00		-	0,074	0,093	0,139	**0,007**	0,878
12.75			-	0,575	0,799	**0,047**	0,646
11.50				-	0,721	0,139	0,575
10.25					-	**0,047**	0,285
9.00						-	**0,037**
7.75							-

Tabelle 53: p-Werte im HA in der Trainingsgruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	0,799	0,799	0,386	0,646	0,241	0,241
14.00		-	0,799	0,285	0,285	0,093	0,114
12.75			-	0,285	0,386	0,114	0,203
11.50				-	0,799	0,114	0,093
10.25					-	0,241	0,074
9.00						-	0,203
7.75							-

Tabelle 54: p-Werte im HA in der Trainingsgruppe (DCX ovoidal)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	**0,007**	**0,008**	**0,008**	**0,018**	**0,012**	**0,024**
14.00		-	0,114	0,139	0,678	0,202	**0,007**
12.75			-	0,878	0,139	0,508	**0,015**
11.50				-	0,214	0,646	**0,008**
10.25					-	0,260	**0,021**
9.00						-	**0,013**
7.75							-

Tabelle 55: p-Werte im HA in der Trainingsgruppe (BrdU)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	0,507	0,386	0,799	0,386	0,114	0,035
14.00		-	0,445	0,508	0,508	0,074	0,022
12.75			-	0,646	0,799	0,022	0,013
11.50				-	0,959	0,093	0,013
10.25					-	0,028	0,013
9.00						-	0,508
7.75							-

Tabelle 56: p-Werte im HA in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.50	-	**0,005**	**0,005**	**0,005**	**0,008**	**0,005**	**0,007**
14.00		-	0,169	**0,022**	**0,022**	0,721	**0,013**
12.75			-	0,575	0,445	0,285	0,203
11.50				-	0,285	0,241	0,169
10.25					-	0,139	0,878
9.00						-	**0,047**
7.75							-

Tabelle 57: p-Werte im HA in der Trainingsgruppe (BrdU/S100ß)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,037**	0,169	0,333	0,139	**0,005**
14.00		-	0,139	0,169	0,959	**0,007**
12.75			-	0,508	**0,047**	**0,005**
11.50				-	0,241	**0,005**
10.25					-	**0,028**
9.00						-

Tabelle 58: p-Werte im HI in der Trainingsgruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	0,508	0,445	0,508	0,646	0,238
14.00		-	0,285	0,203	0,959	0,022
12.75			-	0,445	0,953	0,114
11.50				-	0,878	0,059
10.25					-	0,203
9.00						-

Tabelle 59: p-Werte im HI in der Trainingsgruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,028**	**0,037**	**0,047**	0,059	**0,005**
14.00		-	0,059	0,285	0,959	**0,007**
12.75			-	0,508	0,139	**0,005**
11.50				-	0,285	**0,005**
10.25					-	**0,047**
9.00						-

Tabelle 60: p-Werte im HI in der Trainingsgruppe (DCX ovoidal).

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,007**	**0,008**	**0,012**	**0,008**	**0,039**
14.00		-	0,445	0,445	0,169	0,066
12.75			-	0,575	0,169	0,086
11.50				-	0,285	0,093
10.25					-	**0,017**
9.00						-

Tabelle 61: p-Werte im HI in der Trainingsgruppe (BrdU)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,005**	**0,005**	**0,005**	**0,009**	**0,005**
14.00		-	0,059	0,169	0,074	**0,013**
12.75			-	0,646	0,169	**0,009**
11.50				-	0,203	**0,017**
10.25					-	0,114
9.00						-

Tabelle 62: p-Werte im HI in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.50	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00
14.50	-	**0,036**	0,074	0,445	0,646	**0,006**
14.00		-	0,959	0,169	0,285	**0,016**
12.75			-	0,139	0,646	**0,028**
11.50				-	0,575	**0,022**
10.25					-	**0,017**
9.00						-

Tabelle 63: p-Werte im HI in der Trainingsgruppe (BrdU/S100ß)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,799	0,575	0,878	0,575	0,333
12.75		-	0,333	0,721	0,285	0,241
11.50			-	0,799	0,139	0,333
10.25				-	0,333	0,285
9.00					-	0,114
7.75						-

Tabelle 64: p-Werte im HD in der Trainingsgruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,575	0,799	0,878	0,508	0,241
12.75		-	0,721	0,878	0,767	0,515
11.50			-	0,959	0,859	0,285
10.25				-	0,314	0,678
9.00					-	0,859
7.75						-

Tabelle 65: p-Werte im HD in der Trainingsgruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,959	0,646	0,959	0,139	0,508
12.75		-	0,285	0,445	0139	0,285
11.50			-	0,445	0,022	0,386
10.25				-	0,093	0,285
9.00					-	0,114
7.75						-

Tabelle 66: p-Werte im HD in der Trainingsgruppe (DCX ovoidal)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,285	0,333	0,059	0,646	**0,011**
12.75		-	0,646	0,508	0,878	**0,008**
11.50			-	0,386	0,515	**0,008**
10.25				-	0,139	**0,008**
9.00					-	**0,028**
7.75						-

Tabelle 67: p-Werte im HD in der Trainingsgruppe (BrdU)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	0,059	0,074	0,508	0,203	0,074
12.75		-	0,959	0,009	0,799	0,959
11.50			-	0,047	0,799	0,285
10.25				-	0,203	0,093
9.00					-	0,959
7.75						-

Tabelle 68: p-Werte im HD in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.00	12.75	11.50	10.25	9.00	7.75
14.00	-	**0,017**	0,074	0,386	**0,013**	**0,005**
12.75		-	0,333	0,139	0,314	**0,005**
11.50			-	0,386	0,173	**0,005**
10.25				-	0,059	**0,005**
9.00					-	**0,005**
7.75						-

Tabelle 69: p-Werte im HD in der Trainingsgruppe (BrdU/S100ß)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,203	**0,028**	0,169	0,139	**0,037**	**0,005**
12.75		-	0,285	0,646	0,333	0,059	**0,005**
11.25			-	**0,047**	0,959	0,059	**0,005**
9.75				-	0,203	0,074	**0,005**
8.25					-	0,169	**0,005**
6.75						-	**0,017**
5.50							-

Tabelle 70: p-Werte im M in der Trainingsgruppe (DCX gesamt)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,059	0,114	0,799	0,575	0,059	**0,017**
12.75		-	0,878	0,508	0,386	0,241	0,139
11.25			-	**0,022**	0,139	0,139	**0,007**
9.75				-	0,445	**0,022**	**0,007**
8.25					-	0,114	**0,013**
6.75						-	0,203
5.50							-

Tabelle 71: p-Werte im M in der Trainingsgruppe (DCX triangulär)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,508	0,059	0,203	**0,022**	**0,022**	**0,007**
12.75		-	0,241	0,333	0,139	**0,047**	**0,005**
11.25			-	0,285	0,445	**0,047**	**0,007**
9.75				-	0,646	0,139	**0,007**
8.25					-	0,241	**0,005**
6.75						-	**0,022**
5.50							-

Tabelle 72: p-Werte im M in der Trainingsgruppe (DCX ovoidal)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,285	0,333	0,169	0,059	0,721	0,169
12.75		-	0,241	0,721	0,445	0,093	0,203
11.25			-	0,721	0,074	0,093	0,074
9.75				-	0,093	0,139	0,059
8.25					-	0,037	0,007
6.75						-	0,285
5.50							-

Tabelle 73: p-Werte im M in der Trainingsgruppe (BrdU)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,721	0,799	0,959	0,241	**0,013**	**0,007**
12.75		-	0,508	0,646	0,114	**0,007**	**0,005**
11.25			-	0,959	0,203	**0,022**	**0,005**
9.75				-	0,241	0,059	**0,037**
8.25					-	**0,017**	**0,005**
6.75						-	**0,047**
5.50							-

Tabelle 74: p-Werte im M in der Trainingsgruppe (BrdU/NeuN)

Ebene	14.25	12.75	11.25	9.75	8.25	6.75	5.50
14.25	-	0,139	0,139	0,169	0,203	0,575	**0,022**
12.75		-	0,646	0,646	0,959	0,799	**0,013**
11.25			-	0,285	0,333	0,646	**0,009**
9.75				-	0,333	0,445	**0,013**
8.25					-	0,646	**0,013**
6.75						-	**0,013**
5.50							-

Tabelle 75: p-Werte im M in der Trainingsgruppe (BrdU/S100ß)

VIII Danksagung

An aller erster Stelle möchte ich Frau *PD. Dr. rer. nat. Julia Mehlhorn*, Frau *PD Dr. rer. nat. Christina Herold* und Frau *Prof. Dr. med. Katrin Amunts* für die Vergabe dieses Themas und die intensive Betreuung meiner Arbeit danken. Sie haben das Erstellen dieser Arbeit möglich gemacht und mir die Freude an der Wissenschaft nahegelegt. Als Kind wollte ich immer Wissenschaftlerin werden, hierdurch konnte ich in einem kurzen Abschnitt meines Lebens meinem Kindheitstraum nachgehen. Ich danke Euch für die lange und intensive Zusammenarbeit, die Korrekturen und Anregungen. Ihr habt mich Schritt für Schritt in meinem wissenschaftlichen Projekt begleitet und mich mit Eurer fachlichen Kompetenz inspiriert.

Ich möchte weiteren Mitarbeitern aus dem Labor für die freundliche Unterstützung danken. Ich danke *Ke Liu* und *Dustin Hulin* für die Versorgung der Tauben. *Nadine Dechering* danke ich für die Anleitung im Labor und ihre Hilfsbereitschaft. Ich danke ihr für die Vorarbeit und das Durchführen der Methoden in Zusammenarbeit mit *Nicole Delhaes.* Ich danke *René Hübbers* für das Einscannen der Präparate.

Ich danke meiner Schwester *Candan*, *Nelson Niski* und *Jasemin Sedigh* für das Korrekturlesen meiner Arbeit. Ihr habt mich auf Dinge aufmerksam gemacht, die ich schon gar nicht mehr wahrgenommen habe. Durch Eure Kommentare ist die Arbeit erst zu dem geworden, was sie heute ist.

Ich danke meiner Kindergartenfreundin *Nina Sophia Popp* für den kreativen Input in dieser Arbeit. *Nina*, du bist meine treue Begleiterin seit 23 Jahren, mein Hammerbruder, ein carmen perpetuum. Dass du von der dunklen Seite Wehofens stammst, merkt man deiner erhellenden Seele gar nicht an.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, *Gönül* und *Ali*. Anne, Baba, ihr habt mich zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin. Ihr habt mich Disziplin und Ehrgeiz gelehrt. Ihr habt mir alles ermöglicht, was ich erreichen wollte. Ihr habt mich bedingungslos unterstützt. Nichts kann das aufwiegen, was Ihr mir gegeben habt. Dank Euch stehe ich heute hier, dennoch behalte ich im Hinterkopf: „Ne oldum değil, ne olacağım“.
Ich danke meiner kleinen Schwester *Candan*. *Cano*, du warst lange meine Mitbewohnerin, meine unfreiwillige Lernpartnerin, meine Prüferin, meine Freundin. Nur du schaffst es, mich an schweren Tagen zum Lachen zu bringen. Ich habe dich immer für deine entspannte Art beneidet und über die Jahre versucht, deine Einstellung dem Leben, den Prüfungen und

Hindernissen gegenüber zu übernehmen. Es gibt keine Patty ohne Selma, keinen Celo ohne Abdi, Aufgeben kam nie in Frage.
Ich danke meiner Abla, *Nilcan*, die mich schon in jungen Jahren mit an ihre Universität nahm, mir das Rechnen und Lesen beibrachte. Ich bin das erste Kind, aus dem du eine Akademikerin gemacht hast. Als Grundschullehrerin wirst du noch vielen weiteren Kindern diesen Ehrgeiz und dein Wissen vermitteln können.
Ich danke meinem Bruder *Volkan*. Abi, egal, wo du bist, du bist immer nur einen Anruf entfernt. Du bist dir nicht zu schade, mitten in der Nacht den Autoreifen zu wechseln.
Im Türkischen sagt man, dass eine Tante die Hälfte der Mutter sei. Das trifft auf meine Tante *Ayşegül* zu. Danke, dass du mich mit großgezogen hast.

Ich danke meiner Freundin *Laura Meckenstock*, mit der ich diese Doktorarbeit zusammen begonnen habe. *Laura*, wir kennen uns seit Tag 1 des Studiums und sind uns seitdem nicht von der Seite gewichen. Wir haben einander mitgezogen und leben nach dem Motto „hustle is real“. Auch wenn ich mal verzögert über deine Witze lache, behalte deinen intelligenten Humor bitte bei.

Ich danke meiner Freundin *Meryem Ekmekcibaşı*. *Mery*, Gott sei Dank (jetzt habe ich wieder einen Ohrwurm), habe ich dich an meinem ersten Tag in der Uni vor 3A kennengelernt. Ich danke dir für die Trips, die einen aus dem grauen Alltag geholt haben. Unsere Bucket List wächst natürlich weiter. Ich danke dir für das Motivieren in der Bibliothek, um dieses Schriftstück vollenden zu können.