

Aus dem C. & O. Vogt Institut für Hirnforschung  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor/in bzw. Leiter/in: Univ.-Prof. Dr. Katrin Amunts

Adulte Neurogenese im Striatum  
-  
eine Vergleichsstudie zwischen dem  
Vogel-, Nagetier-,  
Primaten- und Menschen-Gehirn

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

vorgelegt von

Erhan Karsli

2025

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. rer. nat. Christina Herold

Zweitgutachter: PD Dr. med. Jörg Felsberg

*Meiner Familie, die mich immer unterstützt und an mich geglaubt hat*

*– danke für alles.*

*Beni her zaman destekleyen ve bana inanan aileme*

*– her Őey için teŐekkr ederim.*

# 1 Deutsche Zusammenfassung

Die adulte Neurogenese beschreibt die Neubildung von Nervenzellen im erwachsenen Gehirn und ist ein Prozess, der für die Hirnfunktion und -plastizität von fundamentaler Bedeutung sein kann. Ein Schauplatz dieses Prozesses ist das Striatum, eine Kernregion im Subpallium, die an diversen neuronalen Vernetzungen beteiligt ist und Funktionen wie Bewegungskontrolle und Suchtentwicklung beeinflusst. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass auch im menschlichen Striatum adulte Neurogenese stattfindet. Das Ziel dieser Arbeit ist es, ein tieferes Verständnis der striatalen Neurogenese in verschiedenen Spezies zu erlangen und Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu erkennen. Die Untersuchung konzentriert sich auf die Spezies Maus (*Mus musculus*, C57BL/6) und Taube (*Columba livia f.d.*). Das Striatum beider Spezies wurde mittels immunhistochemischer Färbung unter Verwendung spezifischer Marker wie 5-Brom-2'-deoxyuridin (BrdU), *Doublecortin* (DCX), *neuronal Nuclei* (NeuN) und *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) analysiert. BrdU, ein Analogon des Nukleotids Desoxythymidintriphosphat (dTTP), wurde den lebenden Tieren verabreicht, so dass es während der Zellteilung in neu synthetisierte DNA eingebaut werden konnte. DCX ist ein Marker für unreife Neuronen, NeuN markiert reife Neuronen und GFAP identifiziert Stammzellen und Astrozyten. Die Ergebnisse zeigen eine deutlich höhere Anzahl von Neuroblasten und neuronaler Plastizität bei Tauben, was sich in einer höheren Anzahl von BrdU+/DCX+ Zellen im Striatum im Vergleich zu Mäusen äußert. Die Analyse der BrdU+/NeuN+ Signale ergab ebenfalls höhere Werte im medialen Striatum der Tauben im Vergleich zum Caudoputamen der Mäuse. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Tauben ein besonders geeignetes Modell für quantitative Analysen der adulten striatalen Neurogenese sind, während das Mausmodell Einblicke in die Migration von Nervenzellen bei Säugetieren bietet. Ergänzend zu diesen Hauptergebnissen wurde im Rahmen einer *Feasibility*-Studie die subventrikuläre Zone (SVZ) beim Menschen und Makaken (*M. fascicularis*) untersucht. Dabei konnten spezifische Unterteilungen der SVZ bei beiden Spezies festgestellt werden. Darüber hinaus wurden Anzeichen für eine anhaltende neuronale Plastizität des menschlichen Striatums in unmittelbarer Nähe zur neurogenen Nische beobachtet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass adulte neuronal-plastische Prozesse im menschlichen Striatum trotz ihrer Spärlichkeit eine wichtige Rolle für die Funktionalität und Anpassungsfähigkeit dieser Hirnregion spielen könnten. Diese Erkenntnisse eröffnen neue Perspektiven für das Verständnis der neuronalen Plastizität im erwachsenen menschlichen Gehirn und liefern wichtige Ansätze für die Neurowissenschaften. Die adulte Neurogenese könnte evolutionär entscheidend gewesen sein, indem sie Anpassungsfähigkeit, Lernfähigkeit und Erholung von neurologischen Schäden gefördert hat.

## 2 Englische Zusammenfassung

Adult neurogenesis describes the formation of new neurons in the adult brain and is a process that can be of fundamental importance for brain function and plasticity. One site of this process is the striatum, a core region in the subpallium that is involved in various neuronal networks and influences functions such as movement control and the development of addiction. Current research shows that adult neurogenesis also takes place in the human striatum. The aim of this work is to gain a deep understanding of striatal neurogenesis in different species and to identify similarities and differences. The study focusses on the species mouse (*Mus musculus*, C57BL/6) and pigeon (*Columba livia f.d.*). The striatum of both species was analysed by immunohistochemical staining using specific markers such as 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU), *doublecortin* (DCX), neuronal nuclei (NeuN) and *glial fibrillary acidic protein* (GFAP). BrdU, an analogue of the *nucleotide de-oxythymidine triphosphate* (dTTP), was administered to living animals to be incorporated into newly synthesised DNA during cell division. DCX is a marker for immature neurons, NeuN marks mature neurons and GFAP identifies stem cells and astrocytes. The results show a significantly higher number of neuroblasts and neuronal plasticity in pigeons, which is reflected in a higher number of BrdU+/DCX+ cells in the striatum compared to mice. Analysis of BrdU+/NeuN+ signalling also revealed higher levels in the medial striatum of pigeons compared to the caudoputamen of mice. These results suggest that pigeons are a particularly suitable model for quantitative analyses of adult striatal neurogenesis, while the mouse model provides insights into mammalian cell migration of neurons. In addition to these main results, the subventricular zone (SVZ) in humans and macaques (*M. fascicularis*) was analysed as part of a feasibility study. Specific subdivisions of the SVZ were identified in these two species. In addition, signs of persistent neuronal plasticity of the human striatum were observed in the immediate vicinity of the neurogenic niche. These results suggest that adult neuronal-plastic processes in the human striatum, despite their sparseness, may play an important role in the functionality and adaptability of this brain region. These findings open up new perspectives for the understanding of neuronal plasticity in the adult human brain and provide important approaches for neuroscience. Adult neurogenesis may have been evolutionarily crucial in promoting adaptability, learning ability and recovery from neurological damage.

### 3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AChE	Acetylcholinesterase
ACB	Nucleus Accumbens
Aq. Dest.	Destilliertes Wasser
avV-SVZ	anteroventrale subventrikulären Zone
BrdU	Bromdesoxyuridin
CALB	Calbindin D-28k
CP	Caudoputamen
CPI	Intermediäres Caudoputamen
CY3	Cyanine 3
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DARPP32	<i>Dopamine adenosine-3',5' - monophosphate - regulated phosphoprotein 32</i>
DCX	<i>Doublecortin</i>
DCX ov.	<i>DCX ovoidal</i>
DCX tri.	<i>DCX triangulär</i>
Dlx1	<i>Distal-Less Homeobox 1</i>
Dlx2	<i>Distal-Less Homeobox 2</i>
Dlx5	<i>Distal-Less Homeobox 5</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ENK	Enkephalin
FITC	Fluorescein
FS	Fundus Striatum
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GAD	Glutamat-Decarboxylase

GFAP	<i>Glial fibrillary acidic protein</i>
GLAST	<i>Glutamate Aspartat Transporter 1</i>
GP	Globus Pallidus
GPe	Globus Pallidus pars externa
GPi	Globus pallidus pars interna
Gsh1/2	Gamma glutamylcystein synthetase
H <sub>2</sub> O	Wasser
HCL	Salzsäure
HVC	Eigenname, ehemals <i>High vocal center</i>
ISt	Intermediäres Striatum
INP	Nucleus intrapeduncularis
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Kaliumdihydrogenphosphat
Ki67	Antigen KI-67
LSt	Laterales Striatum
MSt	Mediales Striatum
Mash1	<i>Achaete-scute homolog 1</i>
NaCl	Natriumchlorid
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Natriumdihydrogenphosphat
NaOH	Natronlauge
NaN <sub>3</sub>	Natriumazid
NeuN	<i>Neuronal Nuclei</i>
Nkx2.1	NK2 homeobox 1
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PARV	Parvalbumin
PAX6	Paired-Box-Protein 6
PB	Natrium-Phosphat-Puffer

PCNA	<i>Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen</i>
PFA	Paraformaldehyd
PSA-NCAM	<i>Polysialylated-neural cell adhesion molecule</i>
RMS	<i>Rostral migratory stream</i>
SGZ	Subgranuläre Zone
Sox2	<i>sex determining region Y (SRY)- box 2</i>
SVZ	Subventrikuläre Zone
TH	Tyrosinhydroxylase
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

1	Deutsche Zusammenfassung .....	IV
2	Englische Zusammenfassung .....	V
3	Abkürzungsverzeichnis .....	VI
4	Einleitung .....	1
4.1	Historischer Überblick der adulten Neurogenese .....	2
4.1.1	Ein schweres Dogma muss überwunden werden .....	2
4.1.2	Ein Singvogel ebnet den Weg .....	3
4.1.3	BrdU und weitere spezifische Marker .....	4
4.2	Adulte Neurogenese in der SVZ und im Striatum .....	6
4.2.1	Zelltypen und ihre Rolle während der adulten Neurogenese in der SVZ.....	7
4.2.2	Relevante immunhistochemische Biomarker für die adulte Neurogenese in der SVZ.....	9
4.2.3	Der zytoarchitektonische Aufbau der SVZ bei Menschen und Makaken.....	11
4.2.4	Zusammenfassung.....	14
4.3	Die Basalganglien: Fokus Striatum .....	14
4.3.1	Vergleich der makroskopischen Strukturen des Striatums .....	15
4.3.2	Grundlage für den Vergleich zwischen dem Vogel- und Nagetiergehirn .....	17
4.3.3	Konnektivität: Die Basalganglienschleife .....	25
4.4	Ziele dieser Arbeit .....	28
5	Material und Methoden .....	28
5.1	Materialien .....	28
5.1.1	Stammlösungen und Gebrauchslösungen .....	29
5.1.2	Primäre und sekundäre Antikörper.....	30

5.1.3	Verwendete Geräte & Programme .....	33
5.2	Methoden.....	33
5.2.1	Studiendesign .....	33
5.2.2	Ethikvotum und Richtlinien .....	33
5.2.3	Spezies und Behandlungskonzept .....	34
5.2.4	Immunhistochemische Färbungen .....	38
5.2.5	Scanverfahren und digitale Auswertung der Hirnpräparate.....	42
5.2.6	Statistische Auswertung .....	43
6	Ergebnisse.....	45
6.1	Qualitative Analyse der adulten Neurogenese im Striatum von Tauben und Mäusen.....	45
6.1.1	Striatum von Tauben .....	45
6.1.2	Striatum von Mäusen .....	47
6.2	Qualitative Analyse der adulten Neurogenese im Globus pallidus von Tauben und Mäusen.....	49
6.3	Qualitative Analyse der subventrikulären Zone in Mensch- und Makakengehirnen .....	49
6.3.1	Die subventrikuläre Zone von Menschen .....	50
6.3.2	Die Subventrikuläre Zone von Makaken.....	52
6.3.3	Der Nucleus caudatus des Menschen.....	53
6.4	Quantitative Analyse der adulten Neurogenese im Striatum von Tauben und Mäusen.....	55
6.4.1	Analyse der adulten Neurogenese im Striatum der Taube.....	55
6.4.2	Analyse der adulten Neurogenese im Striatum der Maus .....	61
6.4.3	Analyse der adulten striatalen Neurogenese zwischen den Spezies ..	64
7	Diskussion.....	68
7.1	Die Biomarker BrdU und DCX .....	68

7.1.1	Die Rolle von DCX: Ein Marker für Neurogenese & strukturelle Plastizität?.....	69
7.1.2	DCX im Striatum von Tauben und Mäusen .....	71
7.2	Die Biomarker BrdU und GFAP .....	73
7.3	Die Biomarker BrdU und NeuN.....	74
7.4	Vergleich der funktionell äquivalenten Regionen zwischen Maus und Taube .....	75
7.4.1	Vergleich des ventralen Striatums.....	75
7.4.2	Vergleich des dorsalen Striatums.....	79
7.4.3	Vergleich des Globus pallidus .....	81
7.5	Die subventrikuläre Zone des Menschen und Makaken im zytoarchitektonischen Vergleich .....	83
7.6	Die hypozelluläre Schicht als Überbleibsel .....	85
7.7	DCX-Signale im Nucleus caudatus des Menschen.....	86
7.8	Methodische Besonderheiten und Herausforderungen.....	88
7.8.1	Bindungsstärken von Antikörpern und die Post-Mortem-Latenzzeit....	88
7.8.2	Ki67+-Reaktivität in den Ependymzellen von humanen Hirnschnitten	89
7.8.3	Falsch-positive Signale durch Lipofuscin .....	90
7.9	Ausblick .....	92
8	Zusammenfassung .....	94
9	Literaturverzeichnis.....	96
10	Anhang.....	120
10.1	Tabellen der deskriptiven Statistik .....	120
10.2	Tabellarische Auflistung der statistischen Tests .....	129
10.2.1	Maus.....	129
10.2.2	Taube .....	136
10.2.3	Vergleich zwischen Maus und Taube .....	155

10.3	Anteriore – Posteriore Referenzebenen.....	168
10.3.1	Taube .....	168
10.3.2	Maus.....	170
10.4	Hersteller der Lösungen in 5.1.1 .....	172
10.5	Hersteller der Antikörper in 5.1.2 .....	173
10.5.1	Primäre Antikörper.....	173
10.5.2	Sekundäre Antikörper .....	174
10.5.3	Primäre Antikörper.....	175
10.5.4	Sekundäre Antikörper .....	176
11	Danksagung.....	177

## 4 Einleitung

Die adulte Neurogenese bezeichnet die Entstehung und Proliferation von Neuronen im erwachsenen Gehirn. Bei diesem Prozess durchlaufen aus neuronalen Stammzellen gebildete unreife Neuronen verschiedene Reifungsstadien und migrieren an ihren Zielort. Einer dieser Zielorte ist das Striatum. In dieser Dissertation wird eine vergleichende Studie zwischen der Brieftaube und der Maus durchgeführt, um mögliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der adulten striatalen Neurogenese zu untersuchen. Zusätzlich werden die Gehirne von Menschen und Makaken untersucht. Dabei stehen im Fokus die subventrikuläre Zone als neurogene Nische und das Striatum, das in unmittelbarer Nähe zur neurogenen Nische liegt.

Zu Beginn folgt ein historischer Überblick über die Entwicklung dieses Forschungsgebietes und Meilensteine, die erreicht wurden. Dieser Überblick liefert das nötige Verständnis über die Fortschritte und Herausforderungen, die bei der Erforschung der adulten Neurogenese von Bedeutung ist. Danach liegt das Augenmerk hauptsächlich auf der SVZ als Schauplatz der adulten Neurogenese, die außerdem anatomisch sehr eng mit dem Striatum benachbart ist. In diesem Zusammenhang werden auch die einzelnen Stadien der adulten Neurogenese näher beschrieben. Da der Fokus dieser Arbeit auf der adulten striatalen Neurogenese liegt, wird das Striatum der verschiedenen Spezies makroskopisch und mikroskopisch beschrieben, um funktionell äquivalente Subregionen zwischen der Brieftaube und der Maus zu identifizieren, die für die folgende quantitative Analyse von wesentlicher Bedeutung sind.

Schließlich werden die Hauptfunktionen des Striatums beschrieben, das unter anderem für die Motorik, die Verhaltenssteuerung und die Belohnungsverarbeitung verantwortlich ist. Diese Untersuchung soll im Allgemeinen zu einem besseren Verständnis der adulten Neurogenese und ihrer Rolle im Gehirn beitragen.

## 4.1 Historischer Überblick der adulten Neurogenese

### 4.1.1 Ein schweres Dogma muss überwunden werden

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts galt in den Neurowissenschaften lange Zeit das Dogma, dass das adulte Nervensystem seine Neuronen nach der embryonalen Entwicklung nicht mehr neu generiert. Das bedeutet, dass die Nervenzellen, die der Mensch im Laufe seines Lebens verliert, nicht ersetzt werden können. Dieses zentrale Dogma wurde maßgeblich von Wissenschaftlern wie Santiago Ramon y Cajal (1852-1924) und Giulio Bizzozero (1846-1901) geprägt (Colucci-D'Amato et al. 2006). Die ersten bahnbrechenden Entdeckungen, die dieses Dogma zu überwinden versuchten, machte der Wissenschaftler Joseph Altman, der mit autoradiographischen Methoden erstmals radioaktiv markiertes <sup>3</sup>H-Thymidin in potentiellen Neuronen des Nervensystems von Nagetieren nachweisen konnte (Altman 1962). Weiterhin zeigten Altman et al. (1963) in zwei jungen erwachsenen Nagetieren und zwei erwachsenen Katzen, die mit <sup>3</sup>H-Thymidin behandelt und nach einer bestimmten Zeit getötet wurden, dass nicht nur Gliazellen, sondern auch Neuronen neu gebildet werden können (Altman 1963). Altman et al. (1969) befassten sich außerdem mit den Charakteristiken und dem Schicksal von Zellen in der subependymalen Schicht des vorderen Seitenventrikels von Ratten unterschiedlichen Alters und seiner rostralen Ausdehnung zum Bulbus olfactorius. Durch histologische Analysen und mittels Autoradiographie konnte die Proliferation, Migration und Differenzierung dieser Zellen untersucht werden. Die Ergebnisse zeigten, dass bei jungen erwachsenen Ratten das Hauptziel der proliferierenden Zellen aus der subependymalen Schicht des lateralen Ventrikels der Bulbus olfactorius ist. Diese Ausdehnung zum Bulbus olfactorius bezeichnete Altman als den sogenannten „*rostral migratory stream*“ (RMS). Es wurde vermutet, dass die Migration in den Bulbus olfactorius die Erneuerung seiner Zellen bedeutet, während nur ein kleiner Teil auch in den anterioren Neokortex und die Basalganglien migriert (Altman 1963, 1969). So wurden in diesen bisherigen Studien Erkenntnisse gewonnen, die vermuten ließen, dass im erwachsenen Gehirn bestimmte Migrationsrouten aus neurogenen Stammzellregionen bestehen und im Laufe des Lebens Neuronen ersetzt werden können. Einige Jahre später konnten Michael S. Kaplan and James W. Hinds mit <sup>3</sup>H-Thymidin markierte Neuronen in elektronenmikroskopischen Aufnahmen von 3 Monate alten adulten Ratten im Gyrus dentatus und Bulbus olfactorius nachweisen (Kaplan und Hinds

1977). Diese Erkenntnis war von besonderer Bedeutung, da sie die neuronale Identität der neu gebildeten, mit 3H-Thymidin-markierten Zellen bestätigte. Weiterhin zeigten Kaplan et al. 1983, dass bei neun Monate alten Ratten, die mit 3H-Thymidin behandelt und nach 20 Tagen getötet wurden, markierte Zellen in der Körnerzellschicht des Hippocampus gefunden wurden. Die Analyse der elektronenmikroskopischen Bilder dieser markierten Zellen zeigte auch deutlich ihre neuronale Struktur mit Synapsen entlang ihrer Zellkörper und Dendriten. Die Elektronenmikroskopie bestätigte somit, dass die Körnerzellen bei Nagetieren bis zu 9 Monate nach der Geburt neu gebildet wurden (Kaplan und Bell 1983). Im Zeitraum von 1962 bis 1983 konnte somit durch verschiedene Analysen in verschiedenen Spezies wie Nagetieren und Katzen bisher nachgewiesen werden, dass Neuronen 3H-Thymidin aufnehmen und in bestimmten Hirnregionen vorkommen oder sogar durch bestimmte Migrationsrouten an ihren Zielort gelangen.

#### 4.1.2 Ein Singvogel ebnet den Weg

Neben Joseph Altman und Michael Kaplan lieferte Fernando Nottebohm mit seinen Forschungen auch wichtige Erkenntnisse bezüglich adulter Neurogenese in Vögeln. Dafür untersuchte er Singvögel, unter anderem weibliche Kanarienvögel. In einer seiner Studien wurden weibliche Kanarienvögel und Zebrafinken mit Testosteron behandelt. Diese Behandlung führte dazu, dass die weiblichen Vögel ähnliche Gesangseigenschaften wie die männlichen Singvögel ihrer Art entwickelten. Dies weckte Nottebohms Interesse, weshalb er die These aufstellte, dass die adulte Neurogenese für diesen Prozess entscheidend sein könnte. Dafür wurde die adulte Neurogenese bei erwachsenen weiblichen Kanarienvögeln im Zusammenhang mit der Verabreichung von Testosteron und Gesang untersucht. Es wurde festgestellt, dass die adulte Neurogenese bei diesen Vögeln unabhängig von einer exogenen Hormonbehandlung stattfindet. Die Testosteronbehandlung stimulierte jedoch die Glia- und Endothelproliferation. Die Autoren behaupten somit, dass es neuronale Progenitorzellen in der ventrikulären Zone des HVC (ehemals als Hyperstriatum ventrale, pars caudalis oder *high vocal center* bezeichnet) gibt und dass die adulte Neurogenese in dieser Zone ein normales Phänomen bei adulten weiblichen Kanarienvögeln sei (Goldman Steven A. und Nottebohm Fernando 1983; Reiner et al. 2004). Neben den Untersuchungen an Nagetieren oder Singvögeln stellte sich die Frage, ob adulte Neurogenese auch bei Primaten nachgewiesen werden kann.

In einer Studie wurden dafür die Eigenschaften von proliferierenden Zellen und ihrer Nachkommen in der subgranulären Zone (SGZ) des Hippocampus bei Rhesusaffen verschiedener Altersstufen mittels 3H-Thymidin Autoradiographie in Kombination mit licht- und elektronenmikroskopischer Immunzytochemie untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die SGZ sowohl gliale als auch neuronale Zellen während der späten Gestation und den ersten drei Monaten nach der Geburt produziert. Die neuronale Produktion nahm jedoch postnatal innerhalb der ersten 4 – 6 Monate ab. Bei postpubertären Tieren (Alter von 3 Jahren und älter) gehören die 3H-TdR-markierten Zellen im Gyrus dentatus zu mehreren nicht-neuronalen Zelltypen. Die größte Gruppe dieser markierten Zellen war sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch immunreaktiv gegenüber dem glialen fibrillären sauren Protein (GFAP), was auf ihre astrozytäre Natur hinweist. Im Gegensatz zu adulten Nagetieren wurde jedoch keine Produktion neuer Nervenzellen nach der Pubertät nachgewiesen (Eckenhoff und Rakic 1988).

Diese Erkenntnisse zeigten, dass adulte Neurogenese möglicherweise in vielen verschiedenen Spezies durchaus vorkommen, allerdings mit fortschreitendem Alter ihre Aktivität abnehmen könnte. Außerdem gewinnt der Hippocampus in diesem Prozess immer mehr an Bedeutung und scheint eine besonders wichtige Rolle bezüglich adulter Neurogenese einzunehmen.

#### 4.1.3 BrdU und weitere spezifische Marker

Die Anwendung der immunhistochemischen Methode mit BrdU eröffnete neue Möglichkeiten in der Erforschung der adulten Neurogenese. 5-Brom-2'-deoxyuridin (BrdU) ist ein alternatives Thymidin-Analogon von 3H-Thymidin und kann mit monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Es wird während der Synthesephase in die DNA proliferierender Zellen des ZNS eingebaut. Eine Studie nutzte BrdU zur Untersuchung von Zellproliferation, -migration und -neubildung in proliferierenden Zonen des Gehirns und verglich sie mit der 3H-Thymidin-Autoradiographie (Miller Michael W. und Nowakowski R.S. 1988). Die Ergebnisse zeigten, dass die BrdU-Immunhistochemie sich als schnelle, wirtschaftliche, stabile und sensitive Methode zur Identifizierung von Zellen, die BrdU aufgenommen haben, eignete und daher mehrere Vorteile gegenüber der 3H-Thymidin-Autoradiographie für Studien zur Untersuchung der Neurogenese im zentralen Nervensystem bot (Miller Michael W. und Nowakowski R.S. 1988). Diese Methode löste die Autoradiographie

weitgehend ab. Auf der Basis dieser neuen Methode und mit Hilfe von neuronalen Markern wie NeuN, Calbindin sowie der neuronenspezifischen Enolase (NSE) konnte im Rahmen einer Studie die adulte Neurogenese im erwachsenen menschlichen Gehirn untersucht werden. Dazu wurde postmortales Gewebe aus dem Hippocampus und der subventrikulären Zone (SVZ) von Krebspatienten (Durchschnittsalter 64,4 Jahre), die mit BrdU behandelt wurden, analysiert. Dies stellte eine einzigartige Möglichkeit dar, mögliche neu gebildete Neuronen zu identifizieren. Die Ergebnisse zeigten, dass im Gyrus dentatus erwachsener Menschen tatsächlich neue Neuronen aus sich teilenden Vorläuferzellen entstehen und dass der menschliche Hippocampus seine Fähigkeit zur Neurogenese lebenslang beibehält. BrdU-positive Zellen wurden darüber hinaus in der SVZ gefunden, jedoch ohne Expression neuronaler Marker, was darauf hindeutet, dass sich in der SVZ ausschließlich Vorläuferzellen befinden könnten, die noch weitgehend undifferenziert sind (Eriksson et al. 1998). Diese neue Methode wurde unter anderem auch eingesetzt, um die Neurogenese bei adulten Makaken nachzuweisen. Dafür wurden in einer Versuchsreihe den Versuchstieren BrdU intravenös injiziert. Mit Hilfe von weiteren Immunfluoreszenzmarkern konnten außerdem neben BrdU auch neuronale Marker nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Neuronen, Oligodendrozyten und Astrozyten im Gyrus dentatus des Hippocampus adulter Makaken neu gebildet wurden, wobei die relative Rate der Neurogenese etwa zehnmal geringer ausfiel als bei Nagetieren. Daraus ließ sich schließen, dass im adulten Hippocampus von Primaten multipotente neuronale Stammzellen erhalten bleiben könnten. Da Makaken eng mit dem Menschen verwandt sind, eine ähnlich hohe Lebenserwartung haben und über ausgeprägte kognitive Fähigkeiten verfügen, sind sie ein besonders geeignetes Versuchstier für die Erforschung der adulten Neurogenese bei Primaten (Kornack und Rakic 1999).

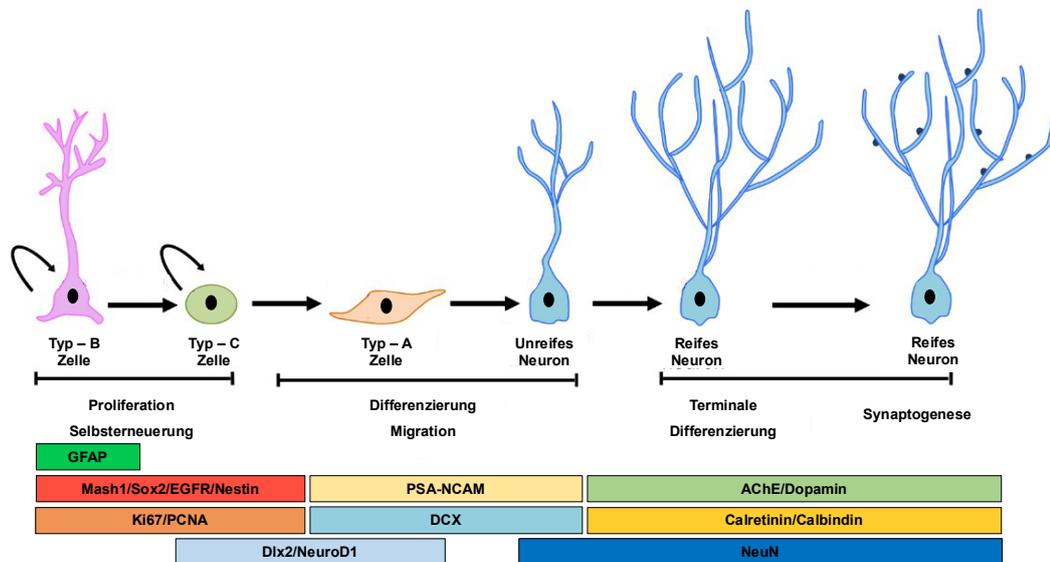
Durch diese einzigartige Untersuchung am Hirngewebe von Primaten konnten Neuronen festgestellt werden, die höchstwahrscheinlich neu generiert wurden, außerdem rückt die SVZ als weitere neurogene Nische immer mehr in den Vordergrund, weshalb in den nächsten Abschnitten diese Regionen näher betrachtet wird.

## 4.2 Adulte Neurogenese in der SVZ und im Striatum

Neben zahlreichen Erkenntnissen, dass im Rahmen der adulten Neurogenese die subgranuläre Zone (SGZ) des Gyrus dentatus eine wichtige Rolle spielt, gibt es auch Erkenntnisse, die darauf hinweisen, dass die SVZ von besonderer Bedeutung ist. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde des Weiteren untersucht, ob sie auch im Striatum von Menschen nachweisbar ist (Ernst et al. 2014). Angesichts ihrer direkten Nähe zur subventrikulären Zone (SVZ) und ihrer Rolle als wesentliches Kontrollzentrum ist sie auch im Kontext der adulten Neurogenese von Bedeutung. Die im Folgenden dargestellte Studie verwendet eine Reihe vielfältiger Methoden, um diese Aspekte genauer zu untersuchen. Neben Methoden wie der Transkriptomanalyse, dem Western Blot, der <sup>14</sup>C-Radiokarbonmethode und der Durchflusszytometrie wurden auch immunhistochemische Färbungen durchgeführt. Dabei wurden neuronale Marker verwendet, um fünf neuronale Subtypen innerhalb einer Population von Neuronen im Striatum zu identifizieren (z.B. Calretinin, Cholin-Acetyl-Transferase, DARPP32, Parvalbumin und Neuropeptid Y). Insgesamt konnte mit diesen verschiedenen Methoden gezeigt werden, dass im Striatum neu gebildete Neurone vorhanden sind. Dabei handelte es sich bei diesen neu gebildeten Neuronen um Interneurone, die möglicherweise aus der subventrikulären Zone in das Striatum eingewandert sind (Ernst et al. 2014).

Während der adulten Neurogenese durchlaufen die Zellen folglich verschiedene Stadien bis zur Zellreifung und wandern währenddessen zu ihrem Zielort. Im Rahmen der adulten striatalen Neurogenese scheint die subventrikuläre Zone (SVZ) eine wichtige Rolle als Stammzellregion zu spielen, aus der potentiell neue Neuronen hervorgehen und in das Striatum migrieren. Welche Biomarker in diesem Prozess nach heutigem Kenntnisstand in der SVZ beteiligt sind, wird abschließend näher erläutert. Zunächst erfolgt jedoch eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Zelltypen, die an diesem Prozess beteiligt sind, sowie der zytoarchitektonischen Struktur der subventrikulären Zone bei Primaten.

#### 4.2.1 Zelltypen und ihre Rolle während der adulten Neurogenese in der SVZ



**Abb. 1. Schematische Darstellung der einzelnen Phasen adulten Neurogenese.** Abbildung adaptiert aus 'Regulation of Adult Neurogenesis in Mammalian Brain', von Maria Victoria Niklison-Chirou, Massimiliano Agostini, et al., erschienen im International Journal of Molecular Sciences, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(14), 4869; <https://doi.org/10.3390/ijms21144869>. Lizenziert unter CC BY 4.0.

Die neurogene Nische in den Seitenwänden der Seitenventrikel enthält eine Subpopulation von Zellen, die als B-Zellen oder SVZ-Astrozyten bezeichnet werden, bei denen es sich um multipotente Stammzellen handelt. Aus diesen Stammzellen können sich sowohl Neuronen als auch Gliazellen entwickeln (Doetsch et al. 1999; Reynolds und Weiss 1992; Seri et al. 2001). Die B-Zellen in der neurogenen Nische generieren aktiv proliferierende C-Zellen, die als intermediäre Progenitorzellen oder transitorische Vorläuferzellen in der SVZ des erwachsenen Gehirns agieren (Doetsch et al. 1999). Aus den Typ-C-Zellen entwickeln sich unreife Neuroblasten, die als A-Zellen bezeichnet werden und beispielsweise in kettenförmiger Anordnung zum Bulbus olfactorius migrieren, um sich dort in Interneurone zu differenzieren (Lois und Alvarez-Buylla 1994; Belluzzi et al. 2003; Carleton et al. 2003). Obwohl B-Zellen neuronale Stammzellen sind, exprimieren sie Biomarker von Astrozyten, wie zum Beispiel GFAP, GLAST und andere astrozytäre Biomarker (Doetsch et al. 1997a; Colak et al. 2008; Platel et al. 2009). Studien zeigten, dass B-Zellen trotz ihrer astrozytären Eigenschaften neuronales Stammzellpotenzial besitzen und aktiviert werden können. Durch eine sechstägige Behandlung mit Cytosin- $\beta$ -Darabino-furanosid (Ara-C), das sich aktiv teilende Zellen vom Typ C und A abtötete, wurden die B-Zellen aktiviert und konsekutiv C-Zellen regeneriert, aus denen sich dann neue Neuroblasten (A-Zellen) entwickelten (Doetsch et al. 1999). So konnte das regenerative Potential der neuronalen Stammzellen beobachtet werden.

Die neuronalen Stammzellen der SVZ behalten außerdem eine grundlegende apikal-basale Polarität ihrer Vorläuferzellen, den radialen Gliazellen, bei. Das bedeutet, dass die meisten B-Zellen über kleine, spezialisierte apikale Fortsätze, die ein einziges primäres Cilium enthalten, mit dem Ventrikel und über lange basale Fortsätze, mit Blutgefäßen verbunden sind. Aus diesem Grund werden adulte B-Zellen auch als Teil einer ventrikulären Zone (VZ) und nicht nur einer SVZ bezeichnet, so entstand das Konzept der Ventrikulären-Subventrikulären Zone (V-SVZ) (Mirzadeh et al. 2008; Shen et al. 2008; Ihrle und Alvarez-Buylla 2011). Die Morphologie der B-Zellen ermöglicht die Interaktion mit verschiedenen Faktoren aus ihrer Umgebung und darüber hinaus, da sie in drei Zonen eingeteilt werden können: Proximal (apikal), Intermediär und Distal (basal). Wie bereits erwähnt, besitzen sie im proximalen Bereich dünne apikale Fortsätze, die mit einem primären Cilium ausgestattet sind und in das Ventrikellumen ragen. Diese apikalen Fortsätze der B-Zellen sind wiederum von Ependymzellen umhüllt. Daher wird vermutet, dass die B-Zellen in diesem Bereich Signalmoleküle aus dem Liquor sowie angrenzenden Ependymzellen empfangen können, die möglicherweise die adulte Neurogenese modulieren. Allerdings ist diese Annahme noch nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen (Lim und Alvarez-Buylla 2016; Ihrle und Alvarez-Buylla 2011; Mirzadeh et al. 2008).

Die intermediäre Domäne neuronaler Stammzellen (B-Zellen) in der V-SVZ des Gehirns ist möglicherweise ein Ort für Rückkopplungssignale mit Progenitorzellen (C-Zellen) und Neuroblasten (A-Zellen), da sie in engem Kontakt zueinander stehen (Imayoshi et al. 2010; Kopan und Ilagan 2009). Neurotransmitter in der V-SVZ regulieren somit das Verhalten von B-Zellen, wo neu gebildete Neuroblasten eng mit ihren beiden Vorläuferzellen, den B-Zellen und den C-Zellen, interagieren können. Sie setzen im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus z.B. spontan den Neurotransmitter GABA frei und hemmen so über epigenetische Mechanismen den Zellzyklus der Vorläuferzellen und die Bildung von Neuronen (Alfonso et al. 2012; Fernando et al. 2011; Liu et al. 2005).

Über ihre distale Domäne haben B-Zellen Zugang zu lokalen (aus dem Endothel) und entfernten (aus dem Blut) sezernierten Faktoren. Der ausgedehnte Gefäßplexus, der parallel zur V-SVZ verläuft, unterstützt die Proliferation und Selbsterneuerung der V-SVZ-Vorläuferzellen möglicherweise auch durch Faktoren aus dem Blutkreislauf (Tavazoie et al. 2008; Shen et al. 2004).

Zusammenfassend können verschiedene Signale und Signalwege die adulte Neurogenese in der V-SVZ regulieren, wobei die charakteristische Morphologie der B-Zellen eine enge Interaktion mit verschiedenen Zelltypen und Signalstoffen ermöglicht.

#### 4.2.2 Relevante immunhistochemische Biomarker für die adulte Neurogenese in der SVZ

In den vorangegangenen Kapiteln wurde eine Reihe von immunhistochemischen Biomarkern erwähnt, die bei der adulten Neurogenese eine wichtige Rolle spielen. In diesem Kapitel werden verschiedene immunhistochemische Biomarker zusammengefasst, die während der adulten Neurogenese in den verschiedenen Stadien der Zelldifferenzierung eines Neurons exprimiert werden. Eine Übersicht der gängigen Biomarker, die während der verschiedenen Phasen der adulten Neurogenese exprimiert werden, ist in Abbildung 1 dargestellt.

##### 4.2.2.1 Erstes Stadium

Im ersten Stadium werden die neuronalen Stammzellen in der SVZ (Typ-B-Zellen) aktiviert, die dann Typ-C-Zellen generieren. Sie exprimieren Marker wie GFAP, Sox2, EGFR, Mash1 und Nestin. Da sie proliferativ aktiv sind, können auch endogene Proliferationsmarker wie Ki67 oder PCNA detektiert werden (Abb. 1) (Doetsch et al. 1997a; Pastrana et al. 2009; Zhang und Jiao 2015; Kim et al. 2011).

##### 4.2.2.2 Zweites Stadium

Das zweite Stadium umfasst Typ-C-Zellen, die durch asymmetrische Teilungen von Typ-B-Zellen entstehen. Die Typ-C-Zellen sind GFAP-negativ aber Sox2-positiv und proliferieren zunehmend, weshalb sie auch Ki67 oder PCNA exprimieren können. Sie können ebenfalls Nestin, EGFR, Mash1 und Dlx2 exprimieren (Abb. 1) (Pastrana et al. 2009; Doetsch et al. 1997a; Zhang und Jiao 2015; Kim et al. 2011).

##### 4.2.2.3 Drittes Stadium

Das dritte Stadium umfasst Typ-A-Zellen, die sich aus Typ-C-Zellen entwickeln und durch die Expression von PSA-NCAM, Dlx2 sowie DCX gekennzeichnet sind. Diese Zellen sind also DCX-positiv und Nestin-negativ, was eine zunehmende neuronale

Differenzierung nahelegt (Abb. 1) (Zhang und Jiao 2015; Jones und Connor 2012; Brown et al. 2003; Bonfanti und Theodosis 1994).

#### 4.2.2.4 Viertes Stadium

Im vierten Stadium differenzieren sich die Zellen zunehmend zu reifen Neuronen. Dieses Stadium markiert den Übergang von der frühen neuronalen Reifung zu vollständig differenzierten Nervenzellen, die in das neuronale Netzwerk integriert werden können. Diese Zellen können dadurch von Markerkombinationen mit DCX, NeuN und Calretinin identifiziert werden (Abb. 1) (Zhang und Jiao 2015; Gusel'nikova und Korzhevskiy 2015a; Ernst et al. 2014; Petryszyn et al. 2018).

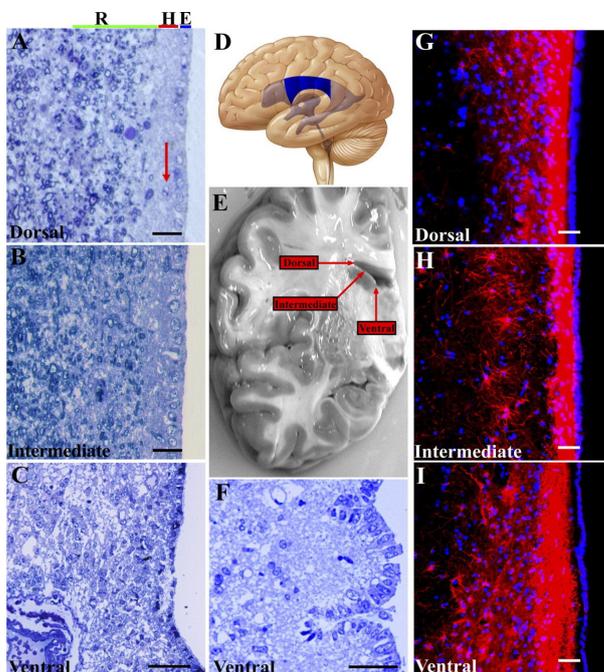
#### 4.2.2.5 Fünftes Stadium

Das fünfte und letzte Stadium ist durch reife Neuronen gekennzeichnet, die NeuN exprimieren. Die Expression von unterschiedlichen Markern wie unter anderem Calbindin, Calretinin, Cholinacetyltransferase und Dopamin, kann Hinweise für eine Integration in das neuronale Netzwerk liefern. Dies markiert den Abschluss der Neurogenese und die abgeschlossene Integration der neu gebildeten Nervenzellen in das bestehende neuronale Netzwerk (Abb. 1) (Zhang und Jiao 2015; Petryszyn et al. 2018; Gusel'nikova und Korzhevskiy 2015a; Baimbridge et al. 1992). Calretinin und Calbindin sind hierbei Calcium-bindende Proteine, die reichlich in GABAergen Interneuronen im Striatum von Nagetieren vorkommen (Kawaguchi et al. 1995). Sie dienen als intrazelluläre Calciumpuffer und beeinflussen dadurch die Erregbarkeit der Neuronen an der Membran. Auf diese Weise können sie verschiedene Wirkungen auf die Zelle ausüben und die Dauer von Aktionspotentialen verändern sowie vor dem schädlichen Einfluss eines schädlichen Calciumeinstroms schützen (Baimbridge et al. 1992). In einer anderen Arbeit wurden altersbedingte Veränderungen von drei Calcium-bindenden Proteinen - Calbindin, Calretinin und Parvalbumin - hinsichtlich ihrer Immunreaktivität im Striatum von jungen (1 Monat), erwachsenen (6 Monate) und alten (24 Monate) Nagetieren (Maus, Ratte und Wüstenrennmaus) untersucht. Das Ergebnis dieser Arbeit war, dass Calbindin die höchste Immunreaktivität bei erwachsenen Mäusen und Ratten aufwies, während sich die Immunreaktivität bei Wüstenrennmäusen in den verschiedenen Altersgruppen nicht unterschied. Calretinin wies in allen erwachsenen Gruppen die höchste Immunreaktivität im Striatum auf. Parvalbumin zeigte keine altersabhängigen

Unterschiede in der Immunreaktivität der drei Nagetiere (Bae et al. 2015). Diese Ergebnisse zeigen, dass calciumbindende Proteine wie Calbindin und Calretinin auch im Striatum eine wichtige Rolle spielen und in verschiedenen Altersgruppen in unterschiedlichen Expressionsmustern vorhanden sind und persistieren. Die Ergebnisse von (Ernst et al. 2014) zeigen zudem, dass die adulte striatale Neurogenese im menschlichen Gehirn Calretinin+ Interneurone hervorbringt, so dass dieser Marker in Kombination mit anderen Markern wie beispielsweise BrdU und/oder NeuN eine Möglichkeit darstellt, adulte neu generierte Neurone nachzuweisen.

#### 4.2.3 Der zytoarchitektonische Aufbau der SVZ bei Menschen und Makaken

In diesem Kapitel wird der zytoarchitektonische Aufbau der SVZ in Menschen und Makaken näher beschrieben, da sie sich wesentlich von der SVZ des adulten Nagetiers unterscheiden. In der SVZ von Nagetieren befinden sich die Typ-B-Zellen in der Nähe der ependymalen Schicht und umhüllen Stränge neugebildeter Neuroblasten, während diese migrieren (Doetsch et al. 1997a). Bei Menschen und Primaten scheint die SVZ anders strukturiert zu sein (Gil-Perotin et al. 2009a; Quiñones-Hinojosa et al. 2006b).



**Abb. 2.** Mittleres Drittel des Ventrikels **A) - C)** Mit Toluidin gefärbte Schnittbilder aus dem menschlichen Gehirn. In dieser Region, war Schicht III, das Zellband (**R**) auch in den dorsalen und ventralen Aspekten dieser Wand dicker. Wie in Toluidin-gefärbten Himschnitten zu sehen ist, waren Zellkörper in Schicht II nur spärlich vorhanden (Pfeil in **A**). **D)** Die untersuchte Region des Ventrikels. **E)** Ein koronarer Schnitt durch eine menschliche Gehirnprobe zeigt die untersuchten dorsalen, intermediären und ventralen Zonen. **F)** Die ependymale Schicht I, ventral, bildet auffällige Ausstülpungen. **G) - I)** Immunzytochemische Präparate zeigen GFAP in rot und DAPI in blau in dieser Region des Ventrikels. Diese GFAP+-Fortsätze verdicken sich zu den dorsalen (**G**) und ventralen (**I**) Zonen des Ventrikels hin und bilden eine keilförmige Struktur. Auch das astrozytäre Band in Schicht III war in dieser Zwischenzone im Vergleich zu allen anderen Regionen oder Zonen am besten definiert (**H**). **R:** Zellband; **H:** hypozelluläre Lücke; **E:** ependymale Schicht. Skalenbalken = 25 µm in A-C; 75 µm in F; 40 µm in G-I.

Abbildung aus 'Journal of Comparative Neurology', Band 494, Ausgabe 3, 'Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: A niche of neural stem cells', von Arturo Alvarez-Buylla, Jose Manuel Garcia-Verdugo, Mitchell S. Berger et al., veröffentlicht am 30. November 2005, Copyright 2005, mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons. Lizenznummer: 5741421362761.

#### 4.2.3.1 Die Zytoarchitektur der SVZ von Menschen

In der Studie von Quinones-Hinojosa et al. (2006) wird der zytoarchitektonische Aufbau der SVZ von Menschen beschrieben (Abb. 2). Dazu wurden verschiedene Biomarker verwendet, darunter DAPI, GFAP, DCX, NeuN, Ki67. Zusätzlich wurden elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt, um detaillierte Einblicke in die Struktur der subventrikulären Zone (SVZ) zu erhalten. Die Kombination dieser Methoden lieferte wichtige Erkenntnisse über den Aufbau der SVZ des menschlichen Gehirns. Die Analysen wurden entlang der anterior-posterioren Achse mit je 50 µm dicken koronaren Schnitten durchgeführt. Dabei unterteilten sie die gesamte SVZ in 4 Regionen. Angefangen in der anterioren Vorderhornregion über den Korpus, bis hin zur posterioren Region, die den occipitalen Horn darstellt. Zuletzt wurde als vierte Region das temporale Horn des Seitenventrikels definiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die gesamte SVZ des erwachsenen Menschen entlang der anterior-posterioren Region aus insgesamt vier Schichten besteht. Je nachdem, ob man die ventrale, intermediäre oder dorsale Region der SVZ betrachtet, kann man im koronaren Schnittbild die unterschiedlichen Schichtdicken dabei erkennen. Die SVZ besteht somit aus einer Schicht aus Ependymzellen, die direkt an die Seitenventrikel und den Liquorraum angrenzen. Eine darauf folgende hypozelluläre Schicht, die hauptsächlich aus einem dichten Netzwerk von GFAP+ Fortsätzen besteht. Eine dritte Schicht, die durch GFAP+ Zellkörper, dem astrozytären Zellverband, charakterisiert ist und schließlich eine vierte Schicht, die den Übergang zum striatalen Hirnparenchym darstellt (Abb. 2). Im Korpus der Seitenventrikel konnte in der intermediären Zone zwischen dem astrozytären Zellverband und der hypozellulären Schicht eine diskrete Zone mit geringerer GFAP-Reaktivität detektiert werden, die allerdings nach ventral und dorsal nicht fortgesetzt wurde. Eine weitere bemerkenswerte Beobachtung war, dass sich zwischen der hypozellulären Schicht und dem astrozytären Zellverband vereinzelt Zellen befinden, die nicht GFAP+ sind. Dabei handele es sich am ehesten um fehlplazierte Ependymzellen, die nicht mehr Teil der ependymalen Schicht wären (Abb. 2) (Quiñones-Hinojosa et al. 2006a).

#### 4.2.3.2 Die Zytoarchitektur der SVZ von Makaken

Die Zytoarchitektur der SVZ des Makakengehirns ist dem des Menschen sehr ähnlich. Um die Zytoarchitektur der SVZ des Makakengehirns beschreiben zu können, werden hierfür die Ergebnisse aus der Studie von Gil-Perotin et al. (2009) beschrieben. In dieser Studie wurden ebenfalls spezifische molekulare Marker genutzt, um die verschiedenen Zelltypen in der SVZ zu identifizieren. Dazu wurde die SVZ von 5 Makaken der Spezies *M. fascicularis* über immunhistochemische Fluoreszenzfärbungen und Elektronenmikroskopie untersucht. Das Studiendesign ähnelt dem von Quinones-Hinojosa et al. (2006) sehr und ermöglicht somit einen sehr guten Vergleich zwischen diesen beiden Spezies. Die Ergebnisse zeigten, dass die SVZ von Makaken, auch hier entlang der anterior-posterioren Achse, aus drei Schichten besteht, wie sie in der SVZ von Menschen zu beobachten ist. Sie beginnt mit der Ependymschicht als erste Begrenzung zum Ventrikel. Darauf folgt auch hier eine hypozelluläre Schicht, die sich zum Teil aus den Fortsätzen der Astrozyten bildet und dementsprechend eine hohe GFAP+ Reaktivität zeigt, in der sich nur sehr wenige Zellen befinden. Im Anschluss an die hypozelluläre Schicht, folgt die bandförmige astrozytäre Schicht, aus der ebenfalls die Fortsätze in die hypozelluläre Schicht ziehen und der GFAP+ Reaktivität beitragen. In dieser hypozellulären Schicht wurden ebenso fehlplatzierte Ependymzellen identifiziert, wie sie beim Menschen vorkommen.

Interessanterweise wurden ähnliche zelluläre Zusammensetzungen in der SVZ von jungen (0-1 Tage alt) und adulten (älter als 31 Monate) Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) gefunden (Sawamoto et al. 2011). Dies deutet darauf hin, dass sich die SVZ bei Primaten auf ähnliche Weise entwickelt haben könnte. Auch hier finden sich fehlplatzierte Ependymzellen. Sie werden als fehlplatziert bezeichnet, weil sie sich nicht in der Ependymzellschicht befinden, sondern wie oben beschrieben in tieferen Schichten der SVZ. Mögliche Erklärungen für das Auftreten dieser fehlplatzierten Ependymzellen sind, dass sich die Ventrikeloberfläche im neonatalen Gehirn faltet und verschmilzt, wodurch sich einige Ependymzellen verlagern (Quiñones-Hinojosa et al. 2006b; Sawamoto et al. 2011).

Ein Unterschied zum Menschen ist jedoch, dass in der hypozellulären Schicht bei Makaken außerdem vereinzelt DCX+ Zellen identifiziert wurden, die sogar eine proliferative Aktivität zeigen. Dies könnte somit bedeuten, dass die hypozelluläre

Region als ein anatomisches Überbleibsel angesehen werden kann, die dazu geeignet haben könnte, neu generierten Neuroblasten eine Migrationsbahn zu liefern und sie vom restlichen Hirnparenchym zu isolieren (Gil-Perotin et al. 2009b).

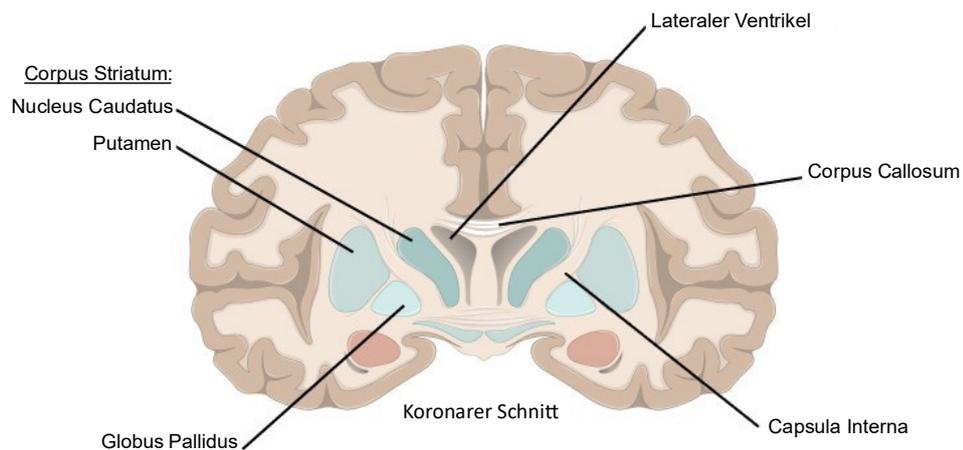
#### 4.2.4 Zusammenfassung

Nach heutigem Kenntnisstand gibt es im menschlichen Gehirn hauptsächlich zwei Zonen mit neuronalen Stammzellen, die für die adulte Neurogenese verantwortlich sind. Aus diesem kurzen Überblick über die Entwicklung der Forschungsmethoden und der daraus gewonnenen Erkenntnisse lässt sich schließen, dass die adulte Neurogenese zunächst bei Nagetieren, Vögeln und Primaten nachgewiesen wurde. Dies hängt damit zusammen, dass es primär sinnvoll ist, grundlegende Fragestellungen an Tieren zu untersuchen. Außerdem ist es schwieriger, geeignete menschliche Gehirne in ausreichender Zahl zu finden, die eine valide Quantifizierung ermöglichen. Bei Versuchstieren hingegen lassen sich die Ergebnisse gut quantifizieren. Daher ist es von Interesse, diese Spezies miteinander zu vergleichen, um im besten Fall ein geeignetes Modell zu finden, das mit dem menschlichen Gehirn gut vergleichbar ist. Innerhalb der oben genannten Spezies gibt es offensichtliche Ähnlichkeiten und Unterschiede sowohl in der makroskopischen als auch in der mikroskopischen Struktur des Striatums, weshalb in den folgenden Kapiteln auf diese Themen eingegangen wird.

### 4.3 Die Basalganglien: Fokus Striatum

In diesem Abschnitt erfolgt sowohl der makroskopische Vergleich des Striatums zwischen den Spezies als auch seine weitere Unterteilung in funktionelle Areale. Außerdem werden, für diese Arbeit notwendige Kenntnisse über funktionell homologe bzw. äquivalente Areale geliefert, um im Anschluss die striatalen Subregionen miteinander vergleichen zu können.

### 4.3.1 Vergleich der makroskopischen Strukturen des Striatums



**Abb. 3 Schematische Darstellung der Basalganglien im menschlichen Großhirn.** Diese schematische Abbildung zeigt einen koronaren Schnitt der Basalganglien im menschlichen Großhirn, mit speziellem Fokus auf das Striatum, unterteilt in Nucleus Caudatus und Putamen, sowie den Globus pallidus. Die internen Strukturen wie die Capsula interna, der laterale Ventrikel und das Corpus callosum sind deutlich beschriftet. Diese Darstellung veranschaulicht die räumliche Anordnung und Beziehung dieser Hirnregionen zueinander.

Abbildung adaptiert aus Kapitel 13 des Buches 'Anatomy & Physiology', ursprünglich erstellt von OpenStax College. Zur Verfügung gestellt von der Rice University. Die Originalversion ist zu finden unter: <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology-2e>. Lizenziert unter CC BY 4.0. Die Anpassungen erfolgten im Einklang mit der Lizenz.

#### 4.3.1.1 Mensch

Das Striatum des Menschen ist ein Teil des Telencephalons und befindet sich als dessen Derivat im Marklager (Abb. 3). Auf beiden Seiten der Hemisphären befinden sich lateral der Seitenventrikel das Corpus Striatum. Das Corpus Striatum besteht zum einen aus dem Nucleus caudatus, der sich schweifartig parallel zur lateralen Wand des Seitenventrikels erstreckt und zum anderen aus dem Putamen, welches sich an der konkaven Seite des Nucleus caudatus befindet. Entwicklungsgeschichtlich bilden diese beiden Strukturen eine Einheit, die durch die Capsula interna räumlich voneinander getrennt sind. Dadurch sind makroskopisch sehr feine graue Streifen erkennbar, die Nucleus caudatus und Putamen zu verbinden scheinen (Schünke et al. 2018).

#### 4.3.1.2 Makake

Das Gehirn des Makaken (*Macaca fascicularis*) weist im Vergleich zum menschlichen Gehirn sehr viele Gemeinsamkeiten und Parallelen auf. So ist auch hier das Striatum makroskopisch gleich aufgebaut und besteht aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen (Paxinos et al. 2004; Martin und Bowden 1996).

Grundsätzlich kann das Striatum bei Säugetieren in ventrale und dorsale Bereiche unterteilt werden. Bei Primaten, zu denen auch Menschen und Makaken gehören, sind diese Kompartimente genau definiert. Das dorsale Striatum besteht aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen. Das ventrale Striatum besteht aus dem Nucleus accumbens, den striatalen Anteilen des Bulbus olfactorius und der ventromedialen Ausdehnung des Nucleus caudatus und des Putamens (Gonzales und Smith 2015).

#### 4.3.1.3 Maus

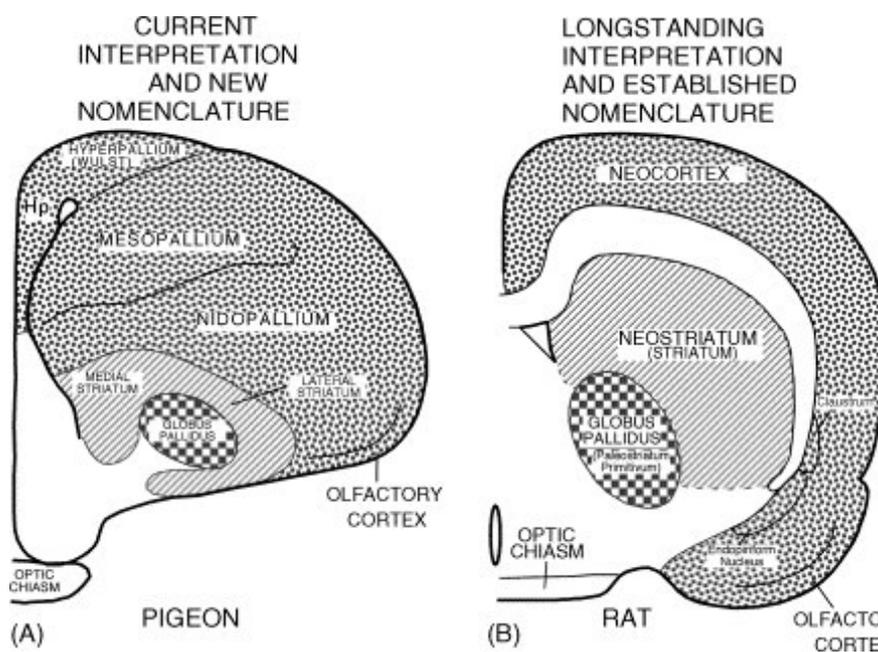


Abb. 4. Zwei schematische Zeichnungen von transversalen Hirschnitten in der mittleren Ebene des Telencephalons, die die neuroanatomischen Unterschiede zwischen Vögeln und Säugetieren veranschaulichen. A) Aktuelle Interpretation der Organisation des Telencephalons von Tauben. Diese Darstellung zeigt die neueste Nomenklatur und spiegelt das aktuelle Verständnis der Hirnstrukturen und -funktionen bei Vögeln wider. B) Die etablierte Struktur des Telencephalons bei Säugetieren, am Beispiel von Ratten. Diese Darstellung entspricht der etablierten Nomenklatur und Definition der Hirnstrukturen bei Säugetieren. Abbildung aus 'Brain Research Bulletin', Band 66, Ausgabe 4-6, Seiten 317-331, 'A new avian brain nomenclature: Why, how and what', von A. Reiner, veröffentlicht am 15. September 2005, Copyright 2005, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. Lizenznummer: 5732550983023.

Bei der Maus befindet sich das Corpus Striatum ebenfalls auf beiden Seiten der Hemisphären lateral der lateralen Ventrikel und wird hier Caudoputamen (CP) genannt. Im Vergleich zu den Primaten gibt es bei der Maus jedoch einen interessanten strukturellen Unterschied. Das Caudoputamen ist nicht wie bei den Primaten räumlich abgegrenzt, sondern besteht aus einer streifenförmigen rundlichen Struktur. Medial des CP befindet sich die Capsula interna, die das Striatum nicht wie bei den Primaten räumlich trennt, sondern dessen mediale Begrenzung darstellt (Schröder et al. 2020). Auch bei der Maus findet sich eine Unterteilung des Striatums in einen ventralen und einen dorsalen Anteil. Der dorsale Anteil ist das in seinem Aufbau beschriebene CP. Der ventrale Teil besteht aus dem Nucleus accumbens, dem Fundus Striatum und Teilen des Bulbus olfactorius (Allen Institute for Brain Science. Allen Mouse Brain Atlas 2011). Für einen schematischen Überblick eines Nagetiergehirns siehe Abbildung 4.

#### 4.3.1.4 Taube

Ein wesentlicher Unterschied im Aufbau des Striatums besteht im Vergleich von Säugern zur Taube. Das Telencephalon der Taube kann grob in das Pallium (bestehend aus Hyper-, Meso-, Nido- und Archipallium) und das Subpallium unterteilt werden. Im Subpallium sind Striatum und Pallidum zusammengefasst. Interessant ist, dass sich die Nomenklatur des Taubengehirns im Laufe der Zeit verändert hat. So werden die Strukturen, die früher als Lobus parolfactorius und Paleostriatum augmentatum bezeichnet wurden, in einer überarbeiteten Version der Nomenklatur von 2004-2005 neu definiert und als mediales und laterales Striatum bezeichnet. Diese Aktualisierung beruht auf der Erkenntnis, dass die Bereiche, die früher als hypertrophiertes Striatum betrachtet wurden, tatsächlich zum pallialen Bereich gehören (Jarvis et al. 2013b; Reiner et al. 2004). Im Allgemeinen wird das Subpallium in ein ventrales und ein dorsales Subpallium unterteilt. In beiden Teilen finden sich jeweils pallidale und striatale Anteile. Das dorsale Subpallium setzt sich aus dem Globus pallidus, dem medialen und lateralen Striatum, die wiederum mediale und laterale Anteile haben, und dem Ncl. intrapeduncularis zusammen. Das ventrale Striatum besteht aus dem Ncl. accumbens, dem retikulären ventralen Striatum, dem paratuberkulären Striatum und dem ventrokaudalen Striatum (Bruce et al. 2016c). Für einen schematischen Überblick eine Taubengehirns siehe Abbildung 4.

#### 4.3.2 Grundlage für den Vergleich zwischen dem Vogel- und Nagetiergehirn

In diesem Abschnitt werden die Grundlagen geliefert, um den Vergleich zwischen Tauben und Mäusen zu ermöglichen. Dabei wird zunächst der entwicklungs-geschichtliche Zusammenhang beschrieben, um im Anschluss die Zelltypen beider Spezies zu vergleichen. Am Ende sollen möglichst funktionell homologe bzw. äquivalente striatale Subregionen beider Spezies definiert werden.

##### 4.3.2.1 Entwicklungsgeschichtlicher Vergleich des Striatums von Vogel und Maus

Vögel und Säugetiere weisen bemerkenswerte Ähnlichkeiten in der Entwicklung des Subpalliums auf (Kuenzel et al. 2011). Die Bildung des gesamten Subpalliums wird bei beiden Spezies durch die Expression von *Dlx2/5* und *Mash1* bestimmt. Das sich

entwickelnde Striatum zeichnet sich zudem durch eine Expression an Transkriptionsfaktoren wie Dlx1/2 aus und weist einen Mangel an Nkx2.1 auf. Im Gegensatz dazu exprimiert das sich entwickelnde Pallidum beide Transkriptionsfaktoren. Das Fehlen von Nkx2.1 und die alleinige Expression von Dlx1/2 führen jedoch dazu, dass sich aus pallidalen Anteilen striatale Anteile bilden (Puelles et al. 2000; Sussel et al. 1999). Darüber hinaus ist eine spezifische Expression von Gsh2, Pax6 und Lmo4 für die striatalen Anteile des sich entwickelnden Subpalliums charakteristisch (Kuenzel et al. 2011; Abellán und Medina 2009; Puelles et al. 2000).

Ein Beispiel für die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren zeigt sich bei der Maus. Der Faktor Gsh1/2 ist essentiell für die Bildung des Striatums, weshalb sein Fehlen zu Fehlbildungen führen kann. Dieser spezielle Transkriptionsfaktor hat auch eine regulatorische Funktion auf andere Transkriptionsfaktoren wie Mash1 und Dlx1/2 (Yun et al. 2001; Yun et al. 2003). Mash1 und Dlx1/2 spielen weiterhin eine wichtige Rolle bei der Neurogenese und der Entwicklung subpallialer GABAerger Neuronen (Stühmer et al. 2002; Cobos et al. 2005; Long et al. 2009).

Viele dieser Transkriptionsfaktoren kommen außerdem nicht nur bei Mäusen, sondern auch im Subpallium von Hühnern vor und spielen eine zentrale Rolle während der Entwicklung des Subpalliums (Abellán und Medina 2009; Puelles et al. 2000). Weitere Untersuchungen des sich entwickelnden Subpalliums von Mäusen haben Subdomänen identifiziert, die spezifische Transkriptionsfaktoren in einer bestimmten Reihenfolge und einem bestimmten Muster exprimieren. Ähnliche Muster können auch in den Subdomänen von Vögeln nachgewiesen werden (Flames et al. 2007; Abellán und Medina 2009).

Daraus lässt sich die Annahme ableiten, dass sich bei Wirbeltieren, zumindest bei den Tetrapoden, ähnliche zentrale Vorläuferzonen im sich entwickelnden Subpallium befinden (Kuenzel et al. 2011).

#### 4.3.2.2 Vergleich der Zelltypen zwischen Vogel und Säugetier

Dieses Kapitel konzentriert sich auf die Zelltypen, die im Striatum von Vögeln und Säugetieren zu finden sind. Dazu werden die Inhalte von Bruce et al. 2016 und Jarvis et al. 2013 vorgestellt, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben und mit Hilfe verschiedener immunhistochemischer Verfahren die Besonderheiten

und Unterschiede im Subpallium von Vögeln herausgearbeitet und diese mit dem Subpallium von Säugetieren verglichen haben.

Beide Spezies haben zwar wie zuvor erwähnt hinsichtlich der Entwicklung des Striatums einen ähnlichen Ursprung (Kuenzel et al. 2011), ein wichtiger Unterschied ist jedoch, dass die Striosomen, die im Striatum der Säugetiere vorkommen, bei Vögeln fehlen (Karten und Dubbeldam 1973; Gerfen 1985, 1992; Graybiel und Ragsdale 1978; Herkenham und Pert 1981; Holt et al. 1997; Bruce et al. 2016b). Beim Säugetier ist das Striatum weiterhin in funktionelle Territorien unterteilt, die sich durch ihr Neuropil unterscheiden. Dies wurde insbesondere durch Antikörper gegen Calbindin D-28k (CALB) und Parvalbumin (PARV) nachgewiesen. Je nach funktioneller Subregion unterscheidet sich nämlich die Zusammensetzung von CALB und PARV (Morel et al. 2002; Holt et al. 1997).

So ist z. B. die Matrix des caudalen und lateralen Putamens der Säugetiere durch niedrige CALB- und sehr hohe PARV-Werte gekennzeichnet. Dieser Bereich wird auch allgemein als Input für die somatosensorischen und motorischen Regionen des Kortex zusammengefasst (Morel et al. 2002). Bei Vögeln entspricht das dem medialen Teil des lateralen Striatums, da diese Subregion auf ähnliche Weise niedrige CALB- und hohe PARV-Werte aufweist (Bruce et al. 2016b).

In der Matrix der rostralen ventralen und rostralen dorsalen Areale des Striatums findet man dagegen hohe CALB- und niedrige PARV-Werte. Diese Regionen werden als Teil der assoziativen und limbischen Areale der Säugetiere angesehen (Morel et al. 2002; Draganski et al. 2008). Bei Vögeln entspricht dies dem lateralen Teil des medialen Striatums, da sie die gleichen Expressionsmuster aufweisen (Bruce et al. 2016b). Diese Hypothese wird durch die Tatsache unterstützt, dass auch bei Vögeln assoziative und limbische Bahnen in diesen Teil des Striatums ziehen (Veenman et al. 1995; Krner und Gnttrkn 1999). Obwohl auch der mediale Teil des medialen Striatums seinen Input aus limbischen Arealen erhält, unterscheidet er sich im Gegensatz zum limbischen Teils des Säugerstriatums durch niedrige CALB- und hohe PARV-Werte (Veenman et al. 1995; Holt et al. 1997; Morel et al. 2002; Bruce et al. 2016b). In diesem Sinne kann man spekulieren, inwiefern sich das mediale MSt von Vögeln vom assoziativ/limbischen Striatum von Säugetieren unterscheiden. Es könnte sich entweder um homologe Areale mit unterschiedlichen Expressionsmustern handeln oder um Areale, die lediglich die gleichen Projektionen teilen

und daher funktionell äquivalent sind (Bruce et al. 2016b). Eine andere Theorie besagt, dass das mediale MSt den Striosomen der Säugetiere entspricht, sich aber nicht wie bei Säugetieren über die gesamte Matrix verteilt erstreckt (Kuenzel et al. 2011; Bruce et al. 2016a).

Gleichzeitig jedoch besteht ein relevanter Unterschied in der Verteilung der  $\mu$ -Opioidrezeptoren im Striatum von Säugetieren und Vögeln. Im Striatum der Säugetiere konnte klar definiert werden, dass die Striosomen im Gegensatz zur Matrix eine hohe Dichte an  $\mu$ -Opioidrezeptoren aufweisen. Im Striatum von Vögeln hingegen, sind sie im gesamten Striatum reichlich vorhanden. Die Neuronen, die den Neuronen in den Striosomen der Säugetiere entsprechen, könnten jedoch auch bei Vögeln im Striatum vorhanden, aber homogen verteilt sein. Die Striosomen könnten sich also in der Linie der Säugetiere entwickelt haben (Herkenham und Pert 1981; Reiner et al. 1989).

Trotz ähnlicher Afferenzen beider Spezies, die auf eine limbische Funktion hindeuten, bleibt die Identifizierung einer eindeutig homologen Region zum medialen MSt der Vögel im Striatum der Säugetiere unklar, da die bestehenden Unterschiede eine eindeutige Zuordnung nicht erlauben (Bruce et al. 2016b).

Eine Besonderheit stellt das laterale LSt dar. Es entspricht mit seinem Expressionsmuster (niedrige PARV- und niedrige CALB-Werte) nicht dem Striatum des Säugetiers. In mehreren vorangegangenen Studien wurde vermutet, dass zumindest ein Teil des kaudalsten Teils der LSt der zentralen erweiterten Amygdala von Säugetieren entsprechen könnte (Abellán und Medina 2009; Bruce et al. 2016b).

Anhand der unterschiedlichen Marker innerhalb der Striatum-Matrix von Vogel und Säugetier lassen sich also Unterschiede, Gemeinsamkeiten und Besonderheiten im Vergleich aufzeigen. Diese größtenteils aufgezeigten äquivalenten Subregionen des Striatums deuten auf eine mögliche Vergleichbarkeit dieser Spezies hin.

#### 4.3.2.3 Vergleich funktionell äquivalenter Areale von Tauben und Mäusen

Im Folgenden werden die funktionellen Subregionen des Striatums, zunächst von der Taube und dann von der Maus, genauer definiert (Abb. 4). Dies ermöglicht, funktionell äquivalente Areale zwischen den beiden Spezies zu identifizieren.

#### 4.3.2.3.1 Funktionelle Subregionen im Striatum von Tauben

Das mediale Striatum (MSt) der Taube weist Unterschiede in seiner Konnektivität im Vergleich zum lateralen Striatum (LSt) auf, wie Bruce et al. (2016) hervorheben. Es ist nicht strikt homolog zum Caudoputamen der Säugetiere, doch besitzt es ein striatales Neuropil, welches reich an Acetylcholinesterase (AChE), Dopamin, Substanz P und Enkephalin ist. Zusätzlich sind viele Dopamin- und Muskarinrezeptoren vorhanden (Kuenzel et al. 2011).

Das mediale MSt erhält Afferenzen von Regionen, die mit limbischen Regionen assoziiert sind, darunter das prähippocampale Areal, der piriforme Kortex und der präpiriforme Kortex. Es projiziert auf dopaminerge Neuronen im ventralen tegmentalen Areal, ähnlich dem limbischen Striatum von Säugetieren. Trotzdem unterscheidet sich das Neuropil des medialen MSt vom limbischen Striatum der Säugetiere. Es handelt sich hierbei wie zuvor erwähnt am ehesten um funktionell äquivalente Regionen, die zwar unterschiedliche neurochemische Zusammensetzungen aufweisen, jedoch eine ähnliche Konnektivität besitzen. Insgesamt ist diese Region nicht als ein eindeutiges Homolog zum Striatum von Säugetieren zu betrachten (Bruce et al. 2016c). Das laterale MSt der Taube erhält Afferenzen aus somatischen Regionen, etwa den somatosensorischen, visuellen, auditiven und motorischen Regionen (Kuenzel et al. 2011). Die Hauptprojektionen stammen vom kaudalen Wulst des Hyperpalliums, einem vorwiegend visuell-kortikalen Areal, und aus dem kaudolateralen Nidopallium, einem limbisch assoziativen Areal. Das laterale MSt projiziert außerdem zum Globus pallidus (Bruce et al. 2016c). Immunhistochemische und entwicklungsgeschichtliche Parallelen legen somit nahe, dass das laterale MSt homolog zum assoziativen Caudoputamen bei Säugetieren ist.

Das mediale LSt erhält bedeutende Afferenzen vom rostralen Wulst des Hyperpalliums (ein motorisch-kortikales Areal) und projiziert auch zum Globus pallidus, was es funktionell dem somatomotorischen Striatum von Säugetieren gleichsetzt. Beide Regionen besitzen in ihrer Matrix wie zuvor erwähnt auch ähnliche CALB- und PARV-Werte (Bruce et al. 2016c; Jarvis et al. 2013b).

Das laterale LSt ähnelt dem medialen LSt hinsichtlich der Verteilung der Neuronentypen. Es ist reich an mittelgroßen Projektionsneuronen SP+ und ENK+ sowie an zahlreichen PARV+ Neuronen. Es weist jedoch einen Mangel an CALB+ Neuronen auf. Der kaudalste und lateralste Teil des lateralen LSt zeigt jedoch ein deutlich

anderes Neuropil als das Striatum von Säugetieren und kann daher nicht direkt mit einer striatalen Subregion von Säugetieren verglichen werden (Bruce et al. 2016c; Jarvis et al. 2013b).

Der Nucleus intrapeduncularis (INP) nimmt im Striatum des Vogels eine besondere Stellung ein. Ursprünglich als Teil der pallidalen Hirnregionen klassifiziert, wurde zunehmend erkannt, dass er überwiegend striatale Merkmale aufweist. Dennoch können auch pallidale neurochemische Komponenten in geringen Mengen nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass der INP vorwiegend als dorsale striatale Struktur gilt, die eine kleine Anzahl von Zellen enthält, die im Laufe ihrer Entwicklung aus pallidalen Regionen eingewandert sein könnten (Bruce et al. 2016c; Reiner et al. 2004). Aufgrund seiner striatalen Eigenschaften wird daher auch vorgeschlagen, das INP als intermediäres Striatum (ISt) zu bezeichnen (Jarvis et al. 2013a). In dieser Arbeit wird fortlaufend diese neue Bezeichnung verwendet, um die striatalen Subregionen einheitlich zu bezeichnen und zu betonen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die endgültige Terminologie für diese Region noch nicht abschließend geklärt ist.

Neben dem dorsalen Striatum muss auch das ventrale Striatum näher betrachtet werden. Auch diese Region setzt sich, wie zuvor beschrieben aus mehreren Subregionen zusammen. Es ist allgemein anerkannt, dass der Bulbus olfactorius von Säugetieren homolog zum Riechkolben von Vögeln ist. Allerdings sind die anderen Kompartimente nicht klar definierbar (Bruce et al. 2016c).

Bei Säugetieren wird der Nucleus accumbens, basierend auf den neurochemischen Eigenschaften, in Kern und Hüllregion unterteilt, wobei die Hüllregion oft noch in mediale und laterale Anteile differenziert wird (Floresco 2015a). Der ventralste Anteil des lateralen MSt scheint hierbei vermutlich homolog zum lateralen Anteil der Kernregion des Nucleus accumbens von Menschen und Nagetieren zu sein und gilt somit am ehesten als laterale Kernregion des Nucleus accumbens der Taube (Bruce et al. 2016c). In der rostromedialen Region liegt der, von Reiner et al. 2004 definierte, Nucleus accumbens der Taube. Dieser Anteil zeigt ein Neuropil, das dem der medialen Kernregion des Nucleus accumbens beim Menschen ähnelt (Bruce et al. 2016c). Zusammengefasst bilden der ventralste Anteil des lateralen MSt (als laterale Kernregion) und der Ncl. Accumbens (als mediale Kernregion) die Kernregion des Nucleus accumbens, die homolog zur Kernregion von Säugetieren ist.

In den paratuberkulären und ventrokaudalen striatalen Anteilen der Taube, bestehen neurochemische Ähnlichkeiten im Vergleich mit der Hüllregion des Nucleus accumbens bei Säugetieren. Anatomisch sind diese beiden Regionen auch um den ventralsten Teil des lateralen MSt gelegen, der vermutlich als Kernregion gilt. Somit gelten sie als Homologe zur Hüllregion von Säugetieren (Bruce et al. 2016c).

#### 4.3.2.3.2 Funktionelle Subregionen im Striatum von Mäusen

Das Caudoputamen (CP) von Nagetieren, oft als dorsales Striatum bezeichnet, ist eine der umfangreichsten ungeteilten Strukturen des Gehirns. Es bietet sich nicht zur klaren Unterteilung mittels zyto- oder chemoarchitektonischer Techniken an. Die Unterscheidung und Identifizierung der Subregionen des CP basiert daher stark auf den topografischen kortikalen Projektionen, die es erhält (Hintiryan et al. 2016).

Klassischerweise wurden die Projektionen der Basalganglien in drei primäre Informationsflüsse unterteilt: den motorischen, limbischen und assoziativen Fluss. Diese Kategorisierung spiegelt die drei Subregionen für den Informationsfluss durch die Basalganglien wider – nämlich assoziativ, limbisch und sensomotorisch (Foster et al. 2020).

Das Caudoputamen lässt sich entlang seiner anterior-posterioren Achse grob in drei Hauptbereiche unterteilen: den rostralen, den intermediären und den caudalen Teil. Insbesondere im intermediären Caudoputamen (CPi) wurden vier spezifische Subregionen identifiziert. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die anatomischen Grenzen dieser Subregionen, wie sie im intermediären Teil definiert sind, sich von denen im rostralen und caudalen Teil unterscheiden, wie von Hintiryan et al. 2016 beschrieben. Für die Zwecke dieser Arbeit wird der intermediäre Teil als repräsentativ für das gesamte Caudoputamen angesehen, da er im Wesentlichen dazu dient, das Verständnis der funktionellen Subregionen im Caudoputamen von Mäusen zu verdeutlichen (Hintiryan et al. 2016).

Die funktionelle Subregionen werden grob in einen dorsomedialen, ventromedialen und zwei weiteren lateralen Quadranten auf der Kommissuralebene des Caudoputamen eingeteilt (Foster et al. 2020). Die beiden lateralen Quadranten, das dorsolaterale CP (CPi.dl) und ventrolaterale CP (CPi.vl), erhalten ihre Projektionen hauptsächlich aus allen somatischen sensorimotorischen kortikalen Regionen (Hintiryan et al. 2016). Das dorsomediale CP (CPi.dm) erhält die Hauptprojektion aus den

kortikalen Regionen des sogenannten medialen kortikalen Subnetzwerks. Das mediale kortikale Subnetzwerk umfasst visuelle (VIS) und auditive (AUD) Regionen sowie eine Vielzahl von höheren Assoziationsbereichen (Hintiryan et al. 2016). Das ventromediale CP (CPI.vm) erhält seine Projektionen überwiegend aus limbischen Arealen (Hintiryan et al. 2016).

Der Nucleus accumbens (ACB) ist ein Hauptbestandteil des ventralen Striatums im basalen Vorderhirn, ist anatomisch heterogen aufgebaut und besteht aus zwei Subregionen, der Hülle und dem Kern. Beide haben aufgrund ihrer unterschiedlichen Konnektivität unterschiedliche Verhaltensfunktionen. Die Efferenzen in beiden Subregionen sind zu über 90% GABAerge Neuronen. Der Kern des ACB fördert im Allgemeinen die Annäherungsprozesse an belohnungsbezogene Reize, während die Hülle nicht belohnungsbezogenes Verhalten unterdrückt, wenn der Organismus belohnungsreiche Orte ansteuert. Funktionell ist somit der ACB mit belohnungsbezogenem Verhalten und Drogenabhängigkeit verknüpft. Dopamin ist in diesem Zusammenhang die wichtigste neurochemische Komponente. Erwähnenswert ist auch die Verbindung des ACB zwischen der medialen präfrontalen Rinde und dem ventralen tegmentalen Bereich. In diesem Netzwerk ist der ACB ein kritischer Integrationspunkt, der Signale aus verschiedenen Gehirnregionen empfängt und verarbeitet (Schröder et al. 2020; Floresco 2015a).

#### 4.3.2.3.3 Direkter Vergleich funktionell äquivalenter Areale von Vogel und Maus

Nachdem die funktionellen Subregionen im Striatum beider Spezies identifiziert werden konnten, werden sie in diesem Abschnitt kurz zusammengefasst und in direktem Zusammenhang betrachtet. In diesem Fall lässt sich in beiden Spezies der somatomotorisch funktionelle Anteil eindeutig definieren. Bei der Maus bestehen sie aus den beiden lateralen Quadranten, der dorsolaterale und ventrolaterale Anteil, des intermediären Caudoputamens. Dazu wäre das funktionell äquivalente Areal der Taube der mediale Anteil des lateralen Striatums.

Die assoziative Region im Striatum der Maus ist der dorsomediale Anteil des Caudoputamens. Das funktionell äquivalente Areal hierzu in der Taube ist der laterale Anteil des medialen Striatums.

Die limbischen striatalen Regionen in der Maus liegen primär im ventromedialen Anteil des Caudoputamens. Ein ähnliches funktionell äquivalentes Areal wäre der mediale Anteil des medialen Striatums der Taube.

Der Nucleus accumbens besteht in beiden Spezies aus mehreren Subregionen. Die Kernregion des Nucleus accumbens in der Taube besteht somit aus den ventralsten Teil des lateralen MSt zusammen mit dem rostromedial liegendem Nucleus Accumbens. Diese Areale sind funktionell sehr ähnlich im Vergleich zum Accumbenskern der Maus. Die Hüllregion des ACB der Taube besteht aus den paratuberkulären und ventrokaudalen striatalen Anteilen und umhüllt ähnlich wie bei der Maus die Kernregionen des Accumbens.

### 4.3.3 Konnektivität: Die Basalganglienschleife

#### 4.3.3.1 Basalganglienschleife des Menschen

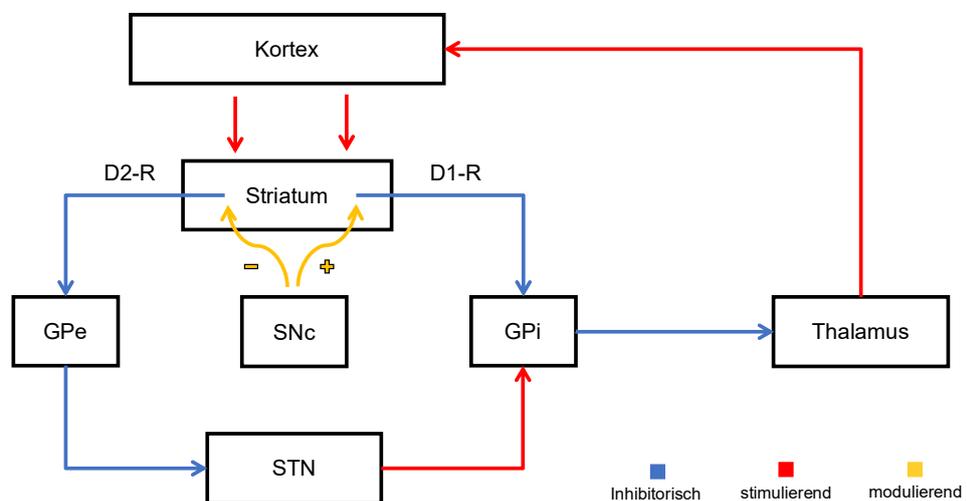
Die Basalganglien sind eine komplexe Anordnung von Kerngebieten im zentralen Abschnitt des Großhirns. Sie sind entscheidend für die motorische Koordination und Entscheidungsfindung und durch komplexe Regelkreise miteinander verbunden. Diese Regelkreise ermöglichen die präzise Feinabstimmung von Bewegungsabläufen und tragen zur motorischen Koordination bei (Fazl und Fleisher 2018; Schünke et al. 2018; Lanciego et al. 2012). Die Übersichtsarbeit von Fazl und Fleisher (2018) gibt einen detaillierten Überblick über die Struktur und Funktion der Basalganglienschleife und ergänzt diese um neue wissenschaftliche Erkenntnisse. Das zentrale Schaltzentrum der Basalganglien ist das Striatum, das aus zwei Hauptstrukturen besteht: dem Nucleus caudatus und dem Putamen. Hierhin werden hauptsächlich motorische und sensorische Informationen aus kortikalen Regionen übermittelt (Donoghue und Herkenham 1986; Gerfen 1992; Kincaid und Wilson 1996; Reiner et al. 2010). Bei der Signalübertragung innerhalb der Basalganglien unterscheidet man zwei wesentliche Signalwege, den direkten und den indirekten Weg. Während der direkte Weg Bewegungen fördert, indem er bestimmte Kerngebiete wie den Globus pallidus pars interna und die Substantia nigra pars reticularis hemmt, hat der indirekte Weg die Funktion, Bewegungsabläufe und Entscheidungsprozesse zu hemmen. Dopamin, das aus der Substantia nigra pars compacta freigesetzt wird, moduliert diese Signalwege, indem es die Wirkung des direkten Weges verstärkt und die des indirekten Weges verringert (Albin et al. 1989; DeLong 1990; Gerfen et

al. 1990; Kravitz et al. 2010). Neben diesen Hauptschaltkreisen gibt es weitere Schaltkreise innerhalb der Basalganglien. Die dorsalen Anteile des Striatums sind vor allem mit motorischen Funktionen verbunden, während die ventralen Anteile des Striatums mit limbischen Schaltkreisen in Verbindung stehen und somit emotionale Prozesse und das Belohnungssystem beeinflussen (Knutson et al. 2007; Izuma et al. 2008; Delgado et al. 2004; Gerardin et al. 2004; Basile et al. 2021). Neuere Forschungen haben einen hyperdirekten Weg aufgezeigt, der den Nucleus subthalamicus einbezieht und eine schnelle Hemmung von Handlungsabläufen ermöglicht, was besonders in komplexen Entscheidungssituationen von Bedeutung ist (Nambu et al. 2002).

Der Globus pallidus ist hierbei auch ein entscheidender Knotenpunkt innerhalb der Basalganglien, die für die Bewegungskoordination und -regulation zuständig sind. Er besteht aus Neuronen, die hauptsächlich inhibitorische Signale senden. Verschiedene Hirnregionen, darunter das Striatum und der Nucleus subthalamicus, beeinflussen den Globus pallidus durch ihre neuronalen Verbindungen. Hemmende Signale aus dem Striatum und erregende Signale aus dem Nucleus subthalamicus tragen dazu bei, die Aktivität im Globus pallidus zu modulieren. Mittelgroße dornartige Neuronen (MSN) aus dem Striatum mit Dopaminrezeptoren vom Typ 1 (D1-R) üben einen hemmenden Einfluss auf den Globus pallidus pars interna (GPi) aus, während MSN mit Dopaminrezeptoren vom Typ 2 (D2-R) einen hemmenden Einfluss auf den Globus pallidus pars externa (GPe) ausüben. Der GPi ist Teil des direkten Weges und übt einen hemmenden Einfluss auf den Thalamus aus. Wenn dieser durch die MSN mit D1-R gehemmt wird, verringert sich der hemmende Einfluss des GPi auf den Thalamus, der dann eine stimulierende Wirkung auf den Kortex ausüben kann. Der GPe ist Teil des indirekten Weges und hemmt den Nucleus subthalamicus (STN), der eine stimulierende Wirkung auf den GPi ausübt. Die Hemmung des GPe durch MSN D2-R hebt die hemmende Wirkung auf den STN auf, so dass dieser eine stimulierende Wirkung auf den GPi ausüben kann. Die substantia nigra pars compacta (SNc) übt hierbei mit ihrem dopaminergen Einfluss einen modulierenden Effekt auf die MSN des Striatums aus (Albin et al. 1989; DeLong 1990; Gerfen et al. 1987; Kravitz et al. 2010) (Abb. 5).

Eine Veränderung der Aktivität des Globus pallidus kann direkte Auswirkungen auf die Bewegungskontrolle haben. Das Zusammenspiel dieser Signale im Globus Pallidus ist entscheidend für die Feinabstimmung und Regulation von Bewegungen (Obeso et al. 2000; Obeso et al. 2008; Lanciego et al. 2012).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Basalganglien durch ihre Schaltkreise und das Zusammenspiel von direkten und indirekten Wegen eine fein abgestimmte Steuerung von Bewegungen und Entscheidungsprozessen ermöglichen. Mit fortschreitender Forschung werden immer mehr Aspekte und Funktionen dieser Hirnstrukturen aufgedeckt, die unser Verständnis von motorischer Kontrolle und Entscheidungsfindung weiter vertiefen.



**Abb. 5. Schematische Darstellung der Basalganglienschleife.** Die Abbildung zeigt vereinfacht den direkten und indirekten Weg der Basalganglienschleife mit ihren stimulatorischen und inhibitorischen Einflüssen sowie die modulierende Wirkung der SNc auf die MSN im Striatum mit ihren unterschiedlichen Dopaminrezeptortypen. GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, SNc = Substantia nigra pars compacta, STN = Nucleus subthalamicus.

## 4.4 Ziele dieser Arbeit

Die Ziele dieser Arbeit sind eine detaillierte anatomische Übersicht zu erstellen, um zu überprüfen, ob und in welchen Subregionen des Striatums adulte Neurogenese im Vogel- und Mausmodell stattfindet. Hierbei werden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Spezies hinsichtlich der adulten Neurogenese im Striatum identifiziert und die Plastizität und Quantität der Generierung adulter Nervenzellen zwischen Vogel und Maus verglichen.

Darüber hinaus wird diskutiert, inwiefern die beiden Modelle geeignet sind, um die adulte striatale Neurogenese zu untersuchen. Ebenso werden die jeweiligen Vorteile der beiden Modelle gegeneinander abgewogen.

Zusätzlich wird untersucht, ob eine immunhistochemische Analyse der adulten Neurogenese im erwachsenen Gehirn des Menschen und des Makaken durchführbar ist. Dabei werden die Herausforderungen der spezifischen Methoden und dieser beiden Spezies herausgearbeitet, um festzustellen, ob und wie diese Analyse in den Gehirnen von Menschen und Makaken möglich ist.

Die Ergebnisse der Arbeit werden zu einem umfangreicheren Verständnis der adulten Neurogenese im Striatum beitragen und möglicherweise zu neuen Erkenntnissen über die Prozesse der neuronalen Regeneration und Plastizität führen. Die Ergebnisse dieser Arbeit können auch für weitere Untersuchungen und mögliche Anwendungen in der Erforschung neurologischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson oder Chorea Huntington, von großer Bedeutung sein (Gil-Mohapel et al. 2011). So konnte beispielsweise das synthetische Molekül P7C3, das aus einem Screening von 2.000 strukturell nicht verwandten kleinen Molekülen zur Förderung der Neurogenese hervorgegangen ist, das Überleben neugeborener Neuronen während des Reifungsprozesses in der SGZ des Gyrus dentatus sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen erhöhen. Dies könnte eine mögliche therapeutische Anwendung in der Behandlung von Alzheimer darstellen (MacMillan et al. 2011).

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Materialien

Im Folgenden werden alle Chemikalien und Standardlösungen aufgelistet, die für diese experimentelle Arbeit genutzt wurden. Die Herstellernachweise aller

genutzten Chemikalien und Geräte sind im Anhang aufgelistet (Kapitel 10.4 Hersteller der Lösungen in 5.1.1).

### 5.1.1 Stammlösungen und Gebrauchslösungen

Folgende Stamm- und Gebrauchslösungen wurden für die immunhistochemischen Fluoreszenzfärbungen der Hirnschnitte im Labor angefertigt und genutzt.

<b>Tabelle 1</b>	
<i>Stamm- und Gebrauchslösungen</i>	
<b>Phosphatgepufferte Lösung (PB-Puffer)</b>	
<b>Stammlösung</b> <b>0,6 M</b> <b>pH 7,4</b>	87,09 g K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + 13,79 g NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> * H <sub>2</sub> O in 800 ml Aq. Dest. lösen, mit konz. HCl oder gesättigter NaOH auf pH 7,4 einstellen auf 1000 ml Aq. Dest. auffüllen
<b>Gebrauchslösung</b> <b>0,12M</b>	1 : 5 Verdünnung mit Aq. Dest. auf 0,12 M filtrieren
<b>Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS)</b>	
<b>Stammlösung</b> <b>0,6 M</b> <b>pH 7,4</b>	87,09 g K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + 13,79 g NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> * H <sub>2</sub> O + 45 g NaCl in 800 ml Aq. Dest. lösen mit konz. HCl oder gesättigter NaOH auf pH 7,4 einstellen auf 1000 ml Aq. Dest. auffüllen
<b>Gebrauchslösung</b> <b>0,12 M</b>	1 : 5 Verdünnung mit Aq. Dest. auf 0,12 M filtrieren
<b>Phosphatgepufferte Salzlösung mit Triton-X (PBS-T)</b>	
<b>Gebrauchslösung</b> <b>0,12 M</b>	0,12 M PBS +0,3 % Triton-X
<b>Sammellösung für Gefrierschnitte</b>	
<b>Gebrauchslösung</b> <b>0,12 M</b>	0,12M Natrium-Phosphat-Puffer (PB) + 0,1% Natriumazid (NaN <sub>3</sub> )
<b>Verdünnungslösung für Primärantikörper</b>	
100ml 0,12M PBS pH 7,4 + 0,3ml Triton-X + 0,1g Natriumazid	
<b>Verdünnungslösung für Sekundärantikörper</b>	
100ml 0,12M PBS pH 7,4 + 0,3ml Triton-X	

<b>Mounting Solution</b>
In 800ml Aqua dest. wird 1g Gelatine bei milder Hitze (max. 40°C) rührend gelöst. Dann auf Raumtemperatur abgekühlt und 100ml 0,12M PB-Puffer und 100ml 100% Ethanol hinzugegeben. Die Lösung muss bei 4°C im Kühlschrank gelagert werden.
<b>Vorspüllösung für Perfusion</b>
9g NaCl werden bei 40°C in 1000ml Aqua dest. gelöst
<b>Fixativ für Immuncytochemie (4% Paraformaldehydlösung)</b>
40g Paraformaldehyd wird in 800ml Aqua dest. gelöst und unter dem Abzug auf 70°C erwärmt. Damit sich das Paraformaldehyd löst, wird unter Rühren 0,5M NaOH zugetropft. Daraufhin werden 200ml 0,6M PB-Puffer hinzugefügt und der pH mit Hilfe von konzentrierter HCL und gesättigter NaOH auf 7,4 eingestellt. Die Lösung wird auf 1000ml mit Aqua dest. aufgefüllt und bei 4°C gelagert.
<b>Postfixierer</b>
7,5g Saccharose in 50ml Fixativ gelöst.
<b>30% Saccharoselösung</b>
15g Saccharose in 50ml 0,12M Natrium-Phosphat Puffer gelöst
<b>Eindeckmedium</b>
Fluoromount-G® (SouthernBiotech)

### 5.1.2 Primäre und sekundäre Antikörper

Die folgenden Tabellen (Tabelle 2 & 3) geben einen Überblick über die primären und sekundären Antikörper und ihre Verdünnungen, die in dieser Arbeit genutzt wurden. Die Herstellernachweise aller genutzten primären und sekundären Antikörper sind im Anhang aufgelistet (Kapitel 10.5 Hersteller der Antikörper in 5.1.2).

**Tabelle 2***Primäre und Sekundäre Antikörper für Mäuse und Tauben*

<b>Primäre Antikörper</b>	<b>Verdünnung</b>	<b>Sekundäre Antikörper</b>	<b>Verdünnung</b>
<b>Anti-BrdU rat</b>	1:200	<b>Goat anti-rat Alexa Fluor 488</b>	1:200
<b>Anti-DCX rabbit</b>	1:500	<b>Goat anti-rabbit Cy3</b>	1:200
<b>Anti-BrdU rat</b>	1:200	<b>Goat anti-rat Cy 3</b>	1:200
<b>Anti-NeuN mouse</b>	1:1000	<b>Donkey anti-mouse Alexa Fluor 647</b>	1:200
<b>Anti-GFAP rabbit</b>	1:500	<b>Goat anti-rabbit FITC</b>	1:200

<b>Tabelle 3</b>			
<i>Primäre und Sekundäre Antikörper für Menschen und Makaken</i>			
<b>Primäre Antikörper</b>	<b>Verdünnung</b>	<b>Sekundäre Antikörper</b>	<b>Verdünnung</b>
<b>Anti-DCX rabbit</b>	1:500	<b>Donkey Anti-rabbit Alexa Fluor 488</b>	1:200
<b>Anti-NeuN mouse</b>	1:1000	<b>Donkey Anti-mouse Alexa Fluor 647</b>	1:200
<b>Anti-Calretinin guinea pig</b>	1:1000	<b>Donkey Anti-guinea pig Cy3</b>	1:200
<b>Anti-Sox2 mouse</b>	1:200	<b>Goat Anti-mouse Alexa Fluor 647</b>	1:200
<b>Anti-GFAP chicken</b>	1:500	<b>Goat Anti-chicken Alexa 488</b>	1:200
<b>Anti-Ki67 rabbit</b>	1:200	<b>Goat Anti-rabbit Cy3</b>	1:200

### 5.1.3 Verwendete Geräte & Programme

<b>Geräte</b>
Mikrotom, Leica SM 2000R, Deutschland
Gefrieraufsatz, Reichert-Jung Frigomobil, Deutschland
<b>Programme</b>
Zen 3 blue edition, Zeiss, Deutschland
Zen 3 black edition, Zeiss, Deutschland
Microsoft Office 365, USA
<b>IBM SPSS Statistics, Version 29.0.0.0, IBM Corporation, 2022, USA</b>

## 5.2 Methoden

### 5.2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit umfasst als eine experimentelle Arbeit die digitale Auswertung immunhistochemisch gefärbter koronarer Hirnpräparate. Dabei liegt der Fokus auf dem Striatum vier verschiedener Spezies (s.u.). Bei der immunhistochemischen Färbung wurden weitgehend spezifische Marker genutzt, die in Bezug auf adulte Neurogenese bereits fest etabliert sind. Sie zeigen somit, verschiedene Reifestufen und Zelltypen an. Die Hirnpräparate von Mäusen und Tauben dienen der quantitativen Analyse, die der Menschen und Makaken dienen einer qualitativen Analyse.

### 5.2.2 Ethikvotum und Richtlinien

Das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV, NRW, Deutschland) hat sowohl die Haltung der Tiere als auch die experimentelle Verwendung der Hirnpräparate unter folgendem Aktenzeichen genehmigt: Az. 84-02.04.2014.A345 (Tauben) und Az.: 87-51.04.2010.A250 (Maus). Sie erfolgte ebenso im Einverständnis des National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Von der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf werden die menschlichen Hirnpräparate von Körperspendern zur Verfügung gestellt. Unter der Studiennummer 4863 sind alle experimentellen wissenschaftlichen Studien an diesen Gewebeproben von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-

Universität Düsseldorf freigegeben (Ethikvotum vom 5.11.2014). Dieses Ethikvotum wurde durch eine aktualisierte Genehmigung unter der Studiennummer 2023-2632 erneuert, um die fortlaufenden Untersuchungen zu ermöglichen.

### 5.2.3 Spezies und Behandlungskonzept

#### 5.2.3.1 Brieftaube und Maus

Für die vorliegende Studie wurden Brieftauben (*Columba livia f.d.*, n=9; 4 Weibchen, 5 Männchen) und Mäuse (*Mus musculus*, C57BL/6, n=7; alle Männchen) verwendet. Alle 9 Tauben wurden sowohl für die BrdU/DCX- als auch für die BrdU/GFAP/NeuN-Färbung verwendet. Die Mäuse wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Die Versuchstiere TJ 1-5 wurden für die erste Färbung mit BrdU/DCX und die Versuchstiere TJ 1, 3, 5, 9 und 10 für die zweite Färbung mit BrdU/GFAP/NeuN verwendet. Die Mäuse, die in dieser Arbeit genutzt wurden, sind Teil eines größeren Projekts. Die Haltung und Behandlung dieser Mäuse, die in dieser Arbeit analysiert wurden, werden im Folgenden näher erläutert. Die Experimente mit den Brieftauben wurden von PD Dr. Christina Herold und PD Dr. Julia Mehlhorn durchgeführt, die Experimente mit den Mäusen wurden von PD Dr. Christina Herold durchgeführt. Die fertigen digitalisierten und gefärbten Präparate für die Auswertung der Tauben- und der Mausschnitte wurden von PD Dr. Christina Herold zur Verfügung gestellt und von Nicole Delhaes (Tauben und Maus) und Nadine Dechering (Tauben) hergestellt.

##### 5.2.3.1.1 Haltung von Tauben

Die Brieftauben wurden im Freiluftlabor des Instituts für Anatomie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gehalten. Alle Tiere waren im Jahr 2014 geschlüpft und hatten während ihres Lebens die Möglichkeit, den Taubenschlag zu verlassen und täglich mehrere Stunden zu fliegen. Die Tauben wurden nicht einzeln freigelassen und hatten *ad libitum* Zugang zu Futter und Wasser sowie zu Grit und Mineralstoffen. Die Haltung erfolgte in einer Schlaganlage mit Abteilen von jeweils 140 x 185 x 200 cm. In jedem Abteil standen 30 Sitzplätze mit einer Größe von 22x26x25,5 cm zur Verfügung. Für Ausflüge wurden Käfige mit den Maßen 77x47x43 cm verwendet. Mindestens zweimal wöchentlich wurde den Tauben die Möglichkeit zum Baden geboten. Alle Tiere befanden sich in einem guten Allgemeinzustand und waren gesund. In regelmäßigen Abständen wurden Kotuntersuchungen durch die

Taubenklinik Essen (Katernberger Str. 115, 45327 Essen) durchgeführt. Ein spezieller Hygieneplan war nicht erforderlich, da der Haltungsbereich täglich gereinigt wurde.

#### 5.2.3.1.2 Haltung von Mäusen

Die Mäuse wurden in den Haltungsräumen der Tierversuchsanlage des Universitätsklinikums Düsseldorf gehalten. Sie wurden konventionell unter SPF-Bedingungen in zwei Gruppen zu je fünf Mäusen in Makrolon Typ III Käfigen (37 x 22 x 15 cm) gehalten. Die Mäuse wurden in einer stimulierenden Umgebung mit Spielzeug, Nestbaumaterial und einem Laufrad gehalten. Der Hell-Dunkel-Rhythmus betrug 12 Stunden. Zu Beginn jeder Woche gab es einen Einstreu- und Käfigwechsel. Als Einstreumaterial wurde Holzgranulat (LIGNOCEL, Rettenmaier & Söhne GmbH) verwendet. Futter und Wasser standen auch bei dieseraltungsform *ad libitum* zur Verfügung. Beide Spezies erhielten während ihrer Haltung BrdU-Injektionen nach folgendem Protokoll (Abschnitt 5.2.3.1.3 und 5.2.3.1.4), die für die quantitative Analyse unter anderem als Marker dienen sollten. Für die Injektion von BrdU war keine besondere Vorbereitung der Tiere erforderlich. In der 1. Woche erhielten die Tiere auf drei aufeinanderfolgenden Tagen BrdU-Injektionen (Mäuse intraperitoneal, Tauben intramuskulär, 50 mg/kg KG). Von der 2. – 8. Woche wurden die Tiere wie oben beschrieben gehalten. In der 9. Woche wurde dann das Protokoll für die Tötung der Tiere eingeleitet.

#### 5.2.3.1.3 Behandlung mit BrdU und Perfusion der Tauben

Im folgenden Abschnitt wird das Behandlungskonzept von Tauben mit Bromodeoxyuridin (BrdU) beschrieben. BrdU wird in diesem Fall benötigt, um den immunhistochemischen Nachweis der adulten Neurogenese im Gehirn zu ermöglichen und die adulten Nervenzellen quantitativ zu analysieren.

Die Tauben hatten in diesem Experiment bei Injektion ein durchschnittliches Gewicht von 466 g. Zu Beginn des Experiments wird in den ersten drei Tagen der ersten Woche BrdU (10 mg/ml, 50 mg/kg KG) intramuskulär verabreicht.

Die Tiere wurden anschließend 9 Wochen nach Injektion unter den oben genannten Bedingungen gehalten und abschließend ab der 9. Woche perfundiert. Zu diesem Zweck wurden die Tiere durch intramuskuläre Injektionen von Pentobarbital (70 mg/100 g Körpergewicht) in den Brustmuskel tief betäubt. Erst nach Überprüfung

des Ausbleibens von Reflexen (Krallentest) erfolgte die transkardiale Perfusion, die eine etablierte Methode zur Fixierung innerer Organe und zur Vermeidung wesentlicher Artefakte im Hinblick auf den immunhistochemischen Nachweis bestimmter Proteine in Nervenzellen ist.

Bei der transkardialen Perfusion wurde der Brustkorb des Tieres geöffnet, um das Herz darzustellen. Zunächst wurden dafür die Brustfedern entfernt und ein invertierter T-Schnitt (vertikaler Schnitt parallel zur Längsachse des Sternums, horizontaler Schnitt an der Unterseite des Thorax) am Thorax durchgeführt. Anschließend wurde der Brustkorb dicht entlang des Brustbeins geöffnet, so dass das noch schlagende Herz freigelegt wurde.

Durch vorsichtiges Aufschneiden des Perikards wurde eine Perfusionskanüle in den linken Ventrikel eingeführt, während der rechte Vorhof mit einem Skalpell perforiert wird, um überschüssiges Volumen (Blut und Fixationsmittel) abfließen zu lassen. Als nächstes wurde die Perfusionspumpe gestartet und eine Vorspülung mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung bei einem Druck von 150 mmHg durchgeführt. Durch den Austausch des Blutes mit NaCl verstarb das Tier und die Perfusion mit dem Fixationsmittel konnte anschließend am bereits toten Tier durchgeführt werden.

Nach Durchlaufen des Fixationsmittels konnte das Gehirn zum immunhistochemischen Nachweis der adulten Neurogenese im Gehirn und zur quantitativen Analyse der adulten Nervenzellen entnommen werden.

Über Nacht wurden die Gehirne im oben beschriebenen Fixationsmittel bei 4°C gelagert, am folgenden Tag in eine 30%ige Saccharoselösung eingelegt und mindestens einen Tag kryokonserviert. Hiernach wurden die Gehirne in Isopentan (2-Methylbutan) zunächst bei -40° eingefroren und dann bei -80°C eingelagert.

#### 5.2.3.1.4 Behandlung mit BrdU und Perfusion der Mäuse

Die Mäuse wurden nach dem gleichen Konzept behandelt, wie sie bei den Tauben beschrieben wurde. Für die Injektion von BrdU war keine besondere Vorbereitung der Tiere erforderlich. In der 1. Woche erhielten die Tiere auf drei aufeinanderfolgenden Tagen BrdU-Injektionen i.m. (50 mg/kg KG). Von Woche 2 – 8 wurden die Tiere wie oben beschrieben im *enriched environment* gehalten. In der Woche 9 wurde dann das Protokoll für die Tötung der Tiere eingeleitet. Für beide Spezies wurde BrdU von Invitrogen (10 mg/ml) in einer Kochsalzlösung von 0,9% genutzt.

Für die Entnahme der Gehirne wurden die Tiere intraperitoneal mit einer Überdosis Pentobarbital 60 mg/ml euthanasiert. Daraufhin wurden die Tiere transkardial mit 0,9% NaCl perfundiert und nachfolgend mit Paraformaldehyd (PFA, 4 % in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 7,4). Nach Enthauptung der Tiere wurden die Gehirne aus dem Schädel entnommen, eine Hirnhälfte wurde für weitere Fragestellungen genutzt und die andere in Paraformaldehyd (PFA, 4 % in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 7,4) postfixiert und anschließend nach absinken in 30% Saccharoselösung mit Isopentan (2-Methylbutan) bei -40 °C tiefgefroren und bei -70 °C aufbewahrt

### 5.2.3.2 Makake und Mensch

Für die qualitative Auswertung im Sinne einer *feasability*-Studie wurden Hirnpräparate von einem menschlichen Körperspender und neun Makaken (*Macaca fascicularis*) zur Verfügung gestellt. Die Gehirne von Makaken, die das Striatum enthalten wurden von Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Bidmon in Blöcke zugeschnitten, die er aus einem Projekt bereitgestellt hatte, für das er verantwortlich war. Auch bei den menschlichen Blöcken hat er entscheidend mitgeholfen. PD Dr. rer. nat. Christina Herold, Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Bidmon und Nicole Delhaes waren für die Fixierung, Lagerung sowie das Schneiden der menschlichen Gehirnpräparate verantwortlich. Diese Präparate wurden speziell für die Analyse von neuronalen Strukturen und Funktionen ausgewählt, welche im Striatum zentral sind. Eine ausführliche Beschreibung der Präparationsmethoden und der analytischen Verfahren dieser Hirnblöcke ist im Abschnitt 'Material und Methoden' meiner Arbeit zu finden.

#### 5.2.3.2.1 Hirngewebe vom Menschen

Die menschlichen Hirnpräparate wurden freundlicherweise vom dem Körperspendewesen der medizinischen Fakultät an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Anatomie I zu Verfügung gestellt. Das Gehirn stammt von einer weiblichen Spenderin, die im Alter von 83 Jahren an Herzversagen verstorben ist. Die Zeit zwischen dem Tod und der Konservierung des Hirnpräparats betrug 20 Stunden. Das Gehirn hatte ein Gewicht von 1155 Gramm und befand sich in einem guten Zustand. Vor der Fixierung wurde das Gehirn in jeder Hemisphäre in 13 koronare Scheiben von je 1 cm dicke geschnitten und anschließend über mehrere Wochen in Formalin pH 7,4 fixiert. Anschließend wurde jede Scheibe in kleinere Blöcke unterteilt und nach absinken in 30 % Saccharose-Lösung in Isopentan (2-Methylbutan) eingefroren.

Für diese Studie wurden nur die Blöcke verwendet, die die striatalen Regionen und die subventrikuläre Zone beider Hemisphären enthielten.

#### 5.2.3.2.2 Hirngewebe von Makaken

Für diese Arbeit wurden von der Firma *Covance Laboratories* (Münster, Deutschland) frisch seziierte, durch Perfusion und Immersion fixierte Gehirne von erwachsenen Makaken (*Macaca fascicularis*, n=5) im Alter von 3 bis 7 Jahren zur Verfügung gestellt. Die Tiere wurden zunächst mit 0,1 ml Ketavet/kg (Pharmacia Upjohn, Erlangen, Deutschland) sediert und anschließend mit 0,3 ml Eutha 77/kg eingeschläfert. Die Gehirne wurden für 48 Stunden bei 4°C unter ständigem Schwenken in Zamboni-Fixierlösung (Bidmon et al. 2004; Bazwinsky et al. 2003) für 3 Tage bei 4°C postfixiert. Alle Gewebe wurden in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) mit 25 % Saccharose eingefroren und bei -40°C in Isopentan (2-Methylbutan) eingelagert. Siehe oben.

#### 5.2.3.2.3 Erstellen der Gefrierschnitte

Für die Herstellung von koronaren Gefrierschnitten von Gehirnen verschiedener Spezies, darunter Mäuse, Tauben, Menschen und Makaken, wurden die Proben auf etwa -25°C abgekühlt und anschließend auf einem Block eines Kryostat-Mikrotoms montiert. Nach der Montage wurden die Gehirne geschnitten. Bei den Tauben-, Menschen- und Makakengehirnen wurden Schnitte von 40 µm erstellt. Bei den Mausgehirnen wurden Schnitte von 32 µm erstellt.

Die Hirnproben aller vier Spezies wurden in 10er Serien geschnitten. Sie wurden freischwimmend in einer Sammellösung aus 0,12 M PBS und Natriumazid (Abschnitt 5.1.1, Tabelle 1) aufbewahrt, die bei einer Temperatur von 4°C gehalten wurde.

#### 5.2.4 Immunhistochemische Färbungen

Die Hirnpräparate der Tauben, Mäusen, Menschen und Makaken wurden nach ihrer Fixation in einer Pufferlösung gelagert. Mit einer zufällig ausgewählten Serie pro Gehirn wurden immunhistochemische Fluoreszenz-Färbungen durchgeführt. Dazu wurden bestimmte Marker genutzt, die in den Schnitten von Mäusen und Tauben in ihrer Zusammenstellung verschiedene Stadien der adulten Neurogenese darstellen sollen. Für beide Spezies wurden je zwei immunhistochemische Färbungen

durchgeführt, die eine bestimmte Zusammensetzung von Fluoreszenzmarkern aufweist. Die erste immunhistochemische Färbung enthält die Fluoreszenzmarker für BrdU, GFAP und NeuN. Die zweite immunhistochemische Färbung enthält die Fluoreszenzmarker BrdU und DCX. Zusätzlich zu diesen Markern enthalten die Hirnpräparate der Mäuse Hoechst als allgemeinen Marker für Zellkerne. Dieser Marker fehlt allerdings bei den Färbungen für die Taube.

Sowohl beim Menschen als auch bei Makaken wurden das Striatum und die subventrikuläre Zone des Vorderhirns untersucht. In einer Färbungsreihe wurden die Marker GFAP, Sox2 und Ki67 kombiniert, während in der zweiten Färbungsreihe die Marker DCX, NeuN und Calretinin kombiniert wurden. Beide Färbungsreihen enthalten außerdem DAPI als allgemeinen Marker für Zellkerne.

Die allgemeinen Schritte der Präparation und Färbung sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengefasst. Die Tabelle dient zur Veranschaulichung der einzelnen Färbeschritte, die bei den jeweiligen Spezies durchgeführt wurden. Im Folgenden werden die primären und dazu spezifischen sekundären Antikörper, die in den jeweiligen Färbereihen angewendet wurden, mit Angabe ihrer Konzentrationen beschrieben.

Die Experimente an den Brieftauben wurden von PD Dr. Christina Herold und PD Dr. Julia Mehlhorn durchgeführt. Die Experimente mit Mäusen wurden von PD Dr. Christina Herold durchgeführt. Die fertigen digitalisierten und gefärbten Präparate für die Auswertung der Tauben- und Mäuseschnitte wurden von PD Dr. Christina Herold zur Verfügung gestellt und von Nicole Delhaes (Taube und Maus) und Nadine Dechering (Taube) hergestellt.

Das Hirngewebe von Menschen und Makaken wurde von mir wie beschrieben geschnitten, gelagert und nach folgendem immunhistochemischen Protokoll gefärbt.

<b>Tabelle 4</b>				
<i>Übersicht der Immunhistochemischen Färbeprotokolle</i>				
	<b>Mensch</b>	<b>Makake</b>	<b>Taube</b>	<b>Maus</b>
<b>Präparation</b>	Präparate in 0,12 M PBS lagern			
<b>Waschschritte</b>	2 x 5 Min. in 0,12 M PBS	2 x 5 Min. in 0,12 M PBS	2 x 5 Min. in 0,12 M PBS	2 x 5 Min. in 0,12 M PBS

	<b>Mensch</b>	<b>Makake</b>	<b>Taube</b>	<b>Maus</b>
<b>DNA-Denaturierung</b>	-	-	2N HCl, 45°C, 30 Min.	2N HCl, 45°C, 30 Min.
<b>pH-Anhebung</b>	-	-	10 Min. in 0,1 M Boratpuffer (pH 8,5)	10 Min. in 0,1 M Boratpuffer (pH 8,5)
<b>Waschschritte nach pH-Anhebung</b>	-	-	2 x 10 Min. in 0,12 M PBS	1 x 10 Min. in 0,12 M PBS
<b>Blockierung</b>	60 Min. in PBS-T mit 3 % Ziegen Serum	60 Min. in PBS-T mit 3 % Ziegen Serum	60 Min. in PBS-T mit 3 % Ziegen Serum	60 Min. in PBS-T mit 3 % Ziegen Serum
<b>Primärantikörper</b>	über Nacht bei 4°C	über Nacht bei 4°C	über Nacht bei 4°C	über Nacht bei 4°C
<b>Waschschritte nach Primärantikörper</b>	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS
<b>Sekundärantikörper</b>	2 h RT	2 h RT	2 h RT	2 h RT
<b>Waschschritte nach Sekundärantikörper</b>	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS-T dann 3 x 10 Min. in 0,12 M PBS	3 x 10 Min. in 0,12 M PBS
<b>Kernfärbung</b>	DAPI	DAPI	-	Hoechst (1:2000), 30 Min. RT
<b>Waschschritte</b>	2 x 5 Min. in PB	2 x 5 Min. in PB	2 x 5 Min. in PB	2 x 5 Min. in PB

	<b>Mensch</b>	<b>Makake</b>	<b>Taube</b>	<b>Maus</b>
<b>Eindecken</b>	Mounting Solution, trocknen im Dunkeln, DAPI	Mounting Solution, trocknen im Dunkeln, DAPI	Mounting Solution, trocknen im Dunkeln, Fluoromount	Mounting Solution, trocknen im Dunkeln, Fluoromount

Für die Färbereihe BrdU/DCX bei Tauben und Mäusen wurde zunächst der primäre Antikörper Anti-BrdU in einer Verdünnung von 1:200 und Anti-DCX in einer Verdünnung von 1:500 über Nacht bei 4°C zugegeben. Am nächsten Tag wurden die Schnitte dreimal für jeweils 10 Minuten in 0,12 M PBS gewaschen. Die sekundären Antikörper gegen BrdU (*Goat Anti-Rat Alexa 488*) und gegen DCX (*Goat Anti-Rabbit Cy3*) wurden in einer Verdünnung von 1:200 zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur (RT) inkubiert.

Bei der Färbereihe BrdU/GFAP/NeuN, die ebenfalls bei Tauben und Mäusen durchgeführt wurde, wurden die primären und sekundären Antikörper nicht als Antikörpermix verwendet, sondern nacheinander aufgetragen. Zunächst wurde der primäre Antikörper Anti-BrdU in einer Verdünnung von 1:200 zugegeben und über Nacht bei 4°C inkubiert. Am nächsten Tag wurden die Schnitte dreimal für jeweils 10 Minuten in 0,12 M PBS gewaschen. Danach wurden die sekundären Antikörper gegen BrdU (*Goat Anti-Rat Cy3*) in einer Verdünnung von 1:200 zugegeben und für 2 Stunden bei RT inkubiert. Es folgte ein weiterer Waschschrift, bevor der primäre Antikörper Anti-GFAP in einer Verdünnung von 1:500 zugegeben und inkubiert wurde. Anschließend wurden die sekundären Antikörper gegen GFAP (*Goat Anti-Rabbit FITC*) in einer Verdünnung von 1:200 zugegeben. Nach weiteren Waschschriften wurde schließlich der primäre Antikörper Anti-NeuN in einer Verdünnung von 1:1000 zugegeben. Die sekundären Antikörper gegen NeuN (*Donkey Anti-Mouse 647*) wurden ebenfalls in einer Verdünnung von 1:200 zugegeben und für 2 Stunden bei RT inkubiert.

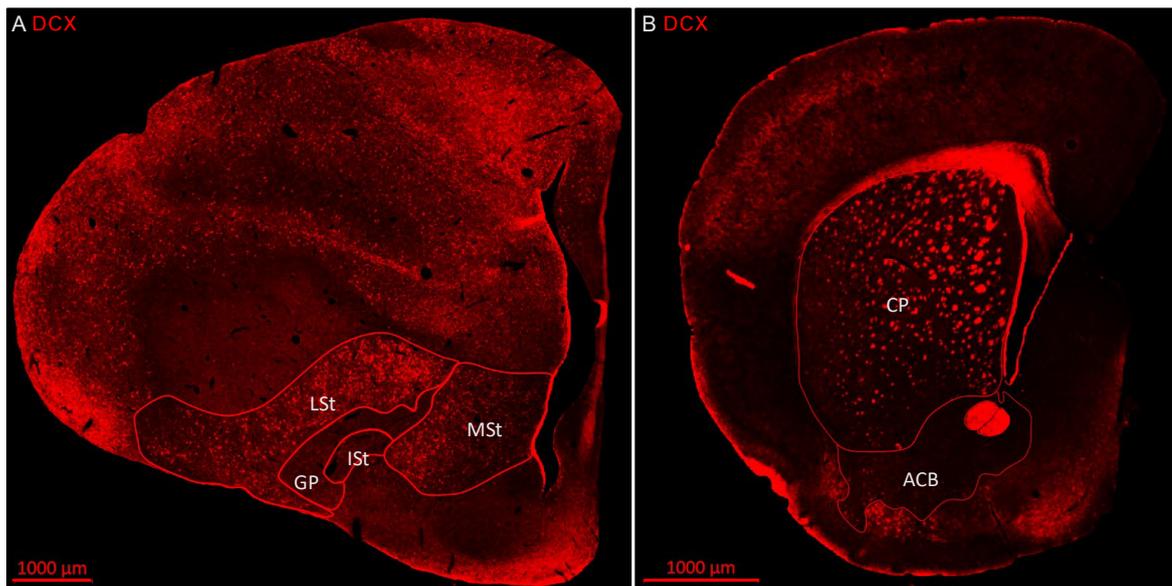
Für die Färbereihe GFAP/Sox2/Ki67 bei Menschen und Makaken wurden die primären Antikörper GFAP in einer Verdünnung von 1:500, Sox2 in einer Verdünnung von 1:200 und Ki67 in einer Verdünnung von 1:200 über Nacht bei 4°C inkubiert. Die sekundären Antikörper gegen GFAP (*Goat Anti-Chicken Alexa 488*), gegen

Sox2 (*Goat Anti-Mouse Alexa 647*) und gegen Ki67 (*Goat Anti-Rabbit Cy3*) wurden jeweils in einer Verdünnung von 1:200 für 2 Stunden bei RT zugegeben.

In der zweiten Färbereihe DCX/NeuN/Calretinin bei Menschen und Makaken wurden die primären Antikörper DCX in einer Verdünnung von 1:500, NeuN in einer Verdünnung von 1:1000 und Calretinin in einer Verdünnung von 1:1000 über Nacht bei 4°C zugegeben. Die sekundären Antikörper gegen DCX (*Donkey Anti-Rabbit Alexa 488*), gegen NeuN (*Donkey Anti-Mouse Alexa 647*) und gegen Calretinin (*Donkey Anti-Guinea Pig Cy3*) wurden in einer Verdünnung von 1:200 für 2 Stunden bei RT inkubiert.

Die in der Tabelle beschriebenen allgemeinen Schritte und Bedingungen gelten für alle Färbungen. Die spezifischen primären und sekundären Antikörper sowie deren Konzentrationen sind für die verschiedenen Färbereien wie oben angegeben.

### 5.2.5 Scanverfahren und digitale Auswertung der Hirnpräparate



**Abb. 6.** Beispielhafte Schnittbilder von Tauben- und Mauspräparaten, mit der Färbung BrdU/DCX. **A)** BrdU/DCX, **B)** BrdU/DCX. MSt: mediales Striatum, LSt: Laterales Striatum, ISt: Intermediäres Striatum, GP: Globus pallidus, CP: Caudoputamen, ACB: Nucleus accumbens Die Analyse der Hirnpräparate wurde mit dem Zen blue Programm von Zeiss durchgeführt.

Im Anschluss zur Färbung, werden diese aufgezogenen Schnitte im Slide-Scanner (AxioScan.Z1, Zeiss, Germany) digitalisiert. Die Hirnpräparate von Menschen und Makaken wurden mit freundlicher Unterstützung von PD Dr. med. Christina Herold und Roxana Gellings immunhistochemisch gefärbt und mit Hilfe von PD Dr. med. Christina Herold, René Hübbers und Roxana Gellings digitalisiert. Die digitalisierten Hirnpräparate von Tauben und Mäusen wurden wie bereits oben erwähnt freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Für die quantitative Analyse wurden anschließend

in allen Schnitten in der linken Hemisphäre die relevanten Areale des Striatums segmentiert und ihre Fläche (in mm<sup>2</sup>) mit der Software ZEN (Zeiss, Deutschland) geschätzt. Abbildung 6 zeigt beispielhafte Hirnschnitte von Mäusen und Tauben. Die Signale der immunreaktiven Zellen wurden manuell mit dem Programm ZEN in allen definierten Arealen mit folgenden Markern und Markerkombinationen gezählt: BrdU+, DCX+, BrdU+/NeuN+, BrdU+/GFAP+ und BrdU+/DCX+. Zudem wurden für sämtliche Schnitte der Brieftauben die Hirnregionen und Atlasebenen gemäß "*The stereotaxic atlas of the brain of the pigeon*" und den Erkenntnissen aus der Studie von Bruce et al. (2016) identifiziert und benannt (Bruce et al. 2016b; van Tienhoven 1969). Als Referenzatlas für die Identifikation der Hirnregionen und Atlasebenen der Maus wurde der „*Allen Brain Atlas*“ (Lein et al. 2007; Daigle et al. 2018; Allen Institute for Brain Science 2011) genutzt.

### 5.2.6 Statistische Auswertung

Für die deskriptive Statistik wurde Microsoft Office 365 Excel verwendet, um die Mittelwerte der einzeln gemessenen Signale/Quadratmillimeter pro Subregion und entlang der anterior-posterioren Achse des Striatums zu berechnen. Die Mittelwerte wurden um den Standardfehler ergänzt und in Säulendiagrammen graphisch dargestellt. Dies ermöglicht einen Vergleich der einzelnen Marker in den jeweiligen Subregionen von Mäusen und Tauben.

Darüber hinaus wurden die einzelnen Subregionen entlang der anterior-posterioren Achse analysiert, um mögliche Unterschiede in der Verteilung zu analysieren. Dafür wurde jede Subregion, sofern sie groß genug ist, repräsentativ in gleichmäßige Referenzebenen unterteilt.

Dafür wurden für Tauben und Mäuse die oben genannten Atlanten genutzt. So wurden die einzelnen Subregionen der Taube in folgende Referenzebenen entlang der anterior-posterioren Achse gleichmäßig unterteilt:

<b>Anterior</b>	<b>Nucleus</b>	<b>Mediales</b>	<b>Laterales</b>	<b>Globus</b>
	<b>Accumbens</b>	<b>Striatum</b>	<b>Striatum</b>	<b>Pallidus</b>
↓	A 12.75	A 13.00	A 11.75	A 10.75
	A 11.75	A 11.75	A 10.50	A 09.50
	A 10.75	A 10.50	A 09.25	A 08.00
		A 09.25	A 08.00	
	<b>Posterior</b>	A 08.00	A 06.75	

Die einzelnen Subregionen der Maus wurde dagegen in folgende Referenzebenen entlang der anterior-posterioren Achse gleichmäßig unterteilt:

<b>Anterior</b>	<b>Ncl. Accumbens</b>		<b>Caudoputamen</b>		<b>Globus Pallidus</b>	
	Allen Brain Atlas	Bregma-Koordinate	Allen Brain Atlas	Bregma-Koordinate	Allen Brain Atlas	Bregma-Koordinate
↓	38	1.645 mm	43	1.145 mm	58	-0.38 mm
	43	1.145 mm	50	0.445 mm	64	-0.955 mm
	48	0.62 mm	57	-0.28 mm	70	-1.555 mm
			64	-0.955 mm		
	<b>Posterior</b>		71	-1.655 mm		
			78	-2.355 mm		

Für die statistischen Tests wurde zunächst die nichtparametrische Varianzanalyse, der Friedman-Test, verwendet. Ergibt dieser Friedman-Test signifikante Unterschiede, so wird für den paarweisen Vergleich der Subregionen der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (W-Test) verwendet. Für die Analyse zwischen den beiden Spezies (Taube und Maus) wurde zunächst der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Ergaben sich daraus signifikante Unterschiede, wird der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Alle statistischen Tests haben ein Signifikanzniveau ab  $p < 0,05$ . Zur Vermeidung von Alpha-Fehlerkumulation bei multiplen Tests wurde die Benjamini-Hochberg-Korrektur verwendet.

Die statistischen Tests wurden mit dem Programm SPSS von IBM (Version 29) durchgeführt. Im Anhang sind alle durchgeführten statistischen Tests mit ihren Ergebnissen tabellarisch aufgelistet.

## 6 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden zunächst die qualitativen und anschließend die quantitativen Ergebnisse dieser Arbeit erläutert.

### 6.1 Qualitative Analyse der adulten Neurogenese im Striatum von Tauben und Mäusen

In diesem Abschnitt erfolgt die qualitative Analyse von Hirnschnitten zur Identifikation unterschiedlicher Zelltypen mittels immunhistochemischer Fluoreszenzfärbung. Dazu dienen die Marker BrdU, GFAP, NeuN und DCX. Die Untersuchung beginnt mit der Analyse der Zellen in den Präparaten von Mäusen und Vögeln und setzt sich fort mit der Analyse der Zellen in den Präparaten von Menschen und Makaken.

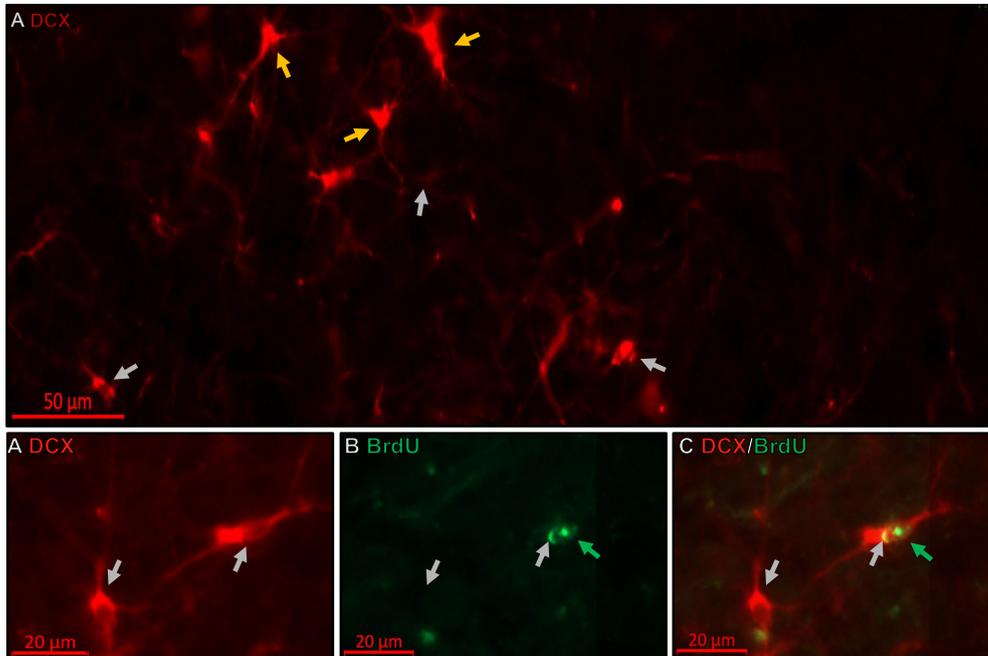
#### 6.1.1 Striatum von Tauben

Die qualitative Analyse der neurogenen und glialen Marker in den Hirnpräparaten der Tauben ermöglicht Einblicke in unterschiedliche Zelltypen. Je nach Entwicklungsstadium können diese Zellen verschiedene Marker und Markerkombinationen aufweisen.

##### 6.1.1.1 Die Biomarker BrdU und DCX

Besonders auffällig sind die zahlreichen DCX+-Markierungen in sämtlichen Subregionen des Striatums der Tauben. Allerdings sind die positiven Signale in diesen Regionen eher unregelmäßig verteilt, so dass keine geordneten Zellansammlungen eindeutig erkennbar sind, die zur Unterscheidung von Zellschichten dienen könnten. Dennoch können spezifische und morphologisch vielfältige Strukturen der DCX+-Zellen erkannt werden, wie Abbildung 7 zeigt. Dies schließt Zellen mit primär ovoidealem Zellkörper (DCX ov.) mit einem oder zwei ausgeprägten Fortsätzen, sowie auch Zellen mit triangulärem Zellkörper (DCX tri.), ausgeprägten Fortsätzen und Dendriten ein. Eine detaillierte quantitative Analyse dieser ovoidalen und triangulären Zellen wird in den folgenden Abschnitten behandelt. Im Gegensatz zu DCX+ sind BrdU+-Markierungen im Striatum von Tauben selten. Bei näherer Betrachtung

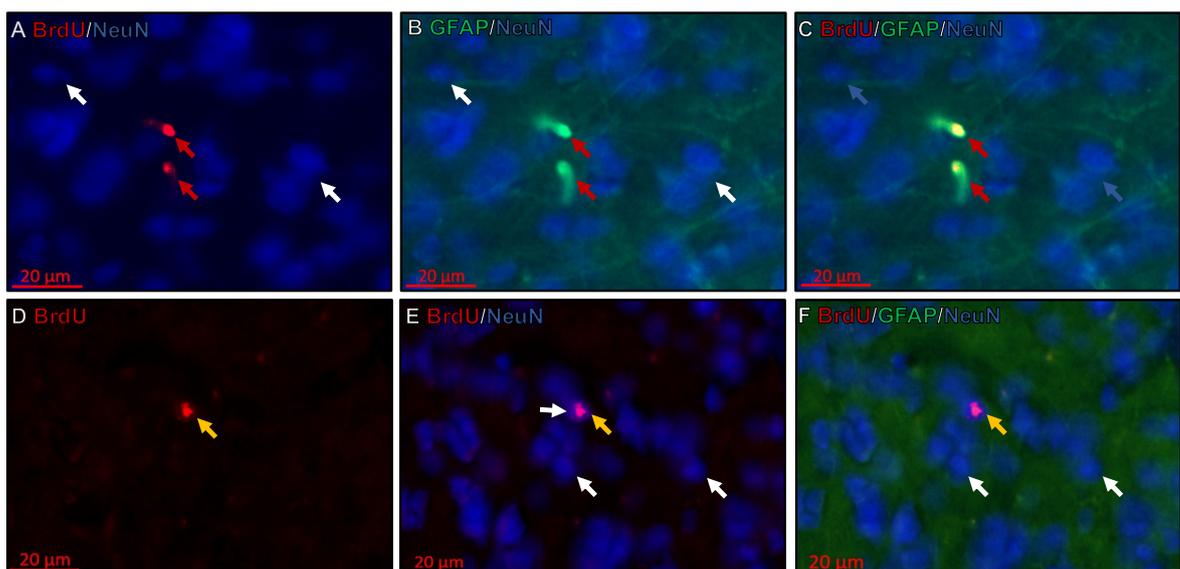
weisen die wenigen identifizierten Zellen eine intensive Färbung sowie annähernd ovoidale Struktur auf (Abb. 7, C). Jedoch ermöglicht das BrdU+-Signal aufgrund der Konzentration im Zellkern keine detaillierte morphologische Charakterisierung der Zelle. In einigen Fällen sind Doppelmarkierungen von DCX und BrdU erkennbar (Abb. 7, D), weshalb eine Zuordnung dieser BrdU+-Zellen möglich ist.



**Abb. 7. Neu gebildete Neuroblasten im Striatum der Taube.**  
**A)** Laterales Striatum (LST), Übersicht von DCX+ Zellen, die triangulär und ovoidal sind. **B) – D)** Mediales Striatum (MST), DCX+ und BrdU+ Zellen, die ovoidal sind. **B)** DCX+ **C)** BrdU+ **D)** BrdU+ und DCX+ zusammengefügt. **Gelber Pfeil:** markiert trianguläre DCX+ Zellen, **grauer Pfeil:** markiert ovoidale DCX+ Zellen, **grüner Pfeil:** markiert BrdU+ Zellen.

### 6.1.1.2 Die Biomarker GFAP, NeuN und BrdU

In den Taubenpräparaten sind auch Markierungen von GFAP+-Zellen nachweisbar. Diese Zellen zeigen in der Regel eine ovoidale Form und einen ausgeprägten



**Abb. 8. Neu gebildete reife Neuronen im Striatum der Taube.** **A – C):** Laterales Striatum der Taube, **D – F):** Mediales Striatum der Taube. **A)** BrdU + NeuN, **B)** GFAP + NeuN, **C)** BrdU + GFAP + NeuN, **D)** BrdU, **E)** BrdU + NeuN, **F)** BrdU + GFAP + NeuN. **Roter Pfeil:** markiert Zellen, die BrdU+ und GFAP+ sind. **Gelber Pfeil:** markiert BrdU+ und NeuN+ Zellen. **Weißer Pfeil:** markiert Zellen, die NeuN+ sind.

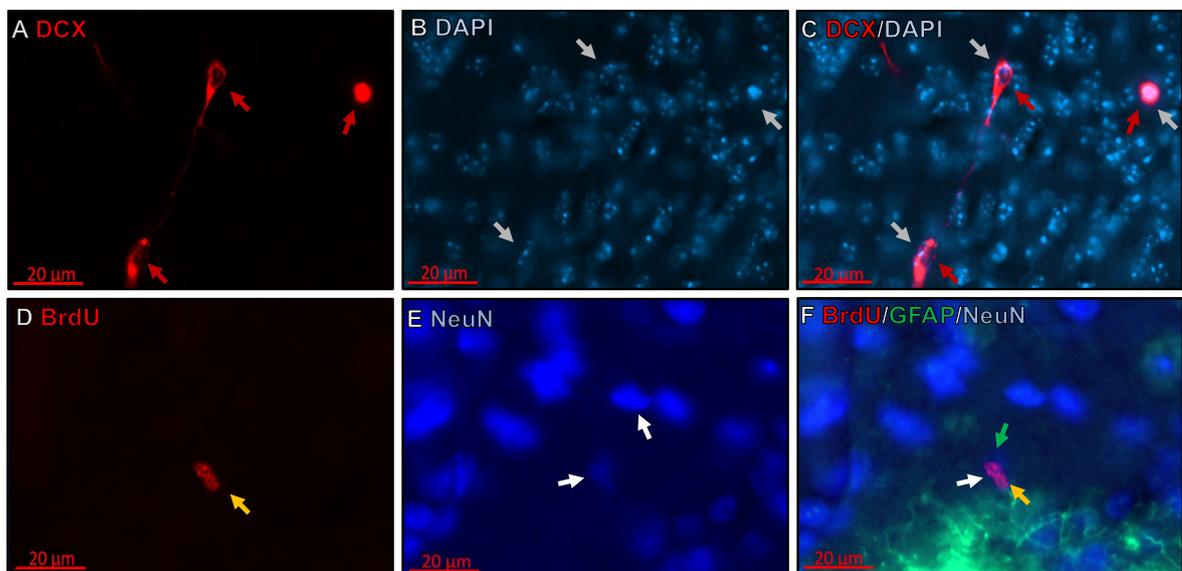
zellkörpernahen Fortsatz. Die GFAP-Färbung zeigt im ganzen Taubenhirn außerdem ein Netzwerk aus Fortsätzen, die sich durch das Gewebe erstrecken (Abb. 8, B). In der gleichen Abbildung sind auch NeuN+-Signale abgebildet, welche im Taubengehirn weit verbreitet sind und die Zellen detailliert darstellen. Gelegentlich lassen sich Zellen erkennen, die sowohl NeuN+- als auch BrdU+-Signale aufweisen. Bei der Kombination dieser Signale zeigt sich eine eindeutige Überlagerung, sodass es sich in diesem Fall um eine Zelle handelt, die beide Signale exprimiert (Abb. 8, E).

## 6.1.2 Striatum von Mäusen

Analog erlaubt die qualitative Analyse von neurogenen und glialen Markern in Hirnpräparaten von Mäusen einen Einblick in die Vielfalt der Zelltypen. Die Zellen können spezifische Marker oder Markerkombinationen aufweisen, die von ihrem Reifungs- und Differenzierungszustand abhängen.

### 6.1.2.1 Die Biomarker DCX und BrdU

Die Anzahl an identifizierten DCX+-Zellen in Mauspräparaten ist im Vergleich zu Taubenpräparaten wesentlich geringer. Die detektierten Zelltypen weisen überwiegend eine ovoidale Struktur auf, oft mit einem ausgeprägten Fortsatz (Abb. 9, A).

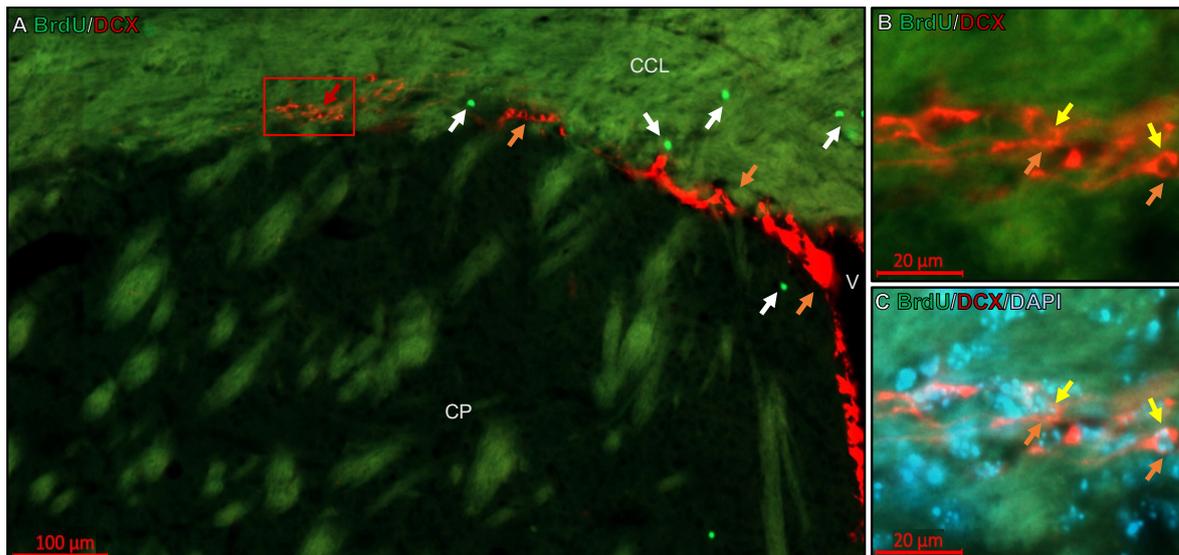


**Abb. 9. Neu gebildete Neuroblasten und reife Neuronen im Striatum der Maus. A – F:** Ncl. Accumbens der Maus, **A)** DCX, **B)** DAPI, **C)** DCX + DAPI, **D)** BrdU, **E)** NeuN, **F)** BrdU + GFAP + NeuN. **Roter Pfeil:** markiert DCX+ Zellen, **grüner Pfeil:** markiert BrdU+/NeuN+ Zellen, **weißer Pfeil:** markiert NeuN+ Zellen, **grauer Pfeil:** markiert DAPI, **gelber Pfeil:** markiert BrdU+ Zellen.

Im Gegensatz zu den Taubenpräparaten wurden in den Mauspräparaten keine triangulären Zelltypen festgestellt. Die DCX+-Zellen sind außerdem bei den Mäusen

vorrangig in der Peripherie des Caudoputamens entlang des Corpus callosum lokalisiert (Abb. 10, A).

Im Gegensatz dazu zeigen die Taubenpräparate eine flächigere und ungerichtete Verteilung der DCX+-Zellen. In den Mauspräparaten konnten weiterhin vereinzelt BrdU+ Zellen im gesamten Striatum nachgewiesen werden, die eine charakteristische ovoidale Struktur aufwiesen, die am ehesten den Zellkern repräsentiert.



**Abb. 10. Neuroblasten im RMS der Maus.** **A)** BrdU + DCX, Ausschnitt des Caudoputamens (CP), angrenzend an den Ventrikel (V) und Corpus callosum (CCL). **B)** BrdU + DCX, Vergrößerung des Kastens in A. **C)** BrdU + DCX + DAPI, Vergrößerung des Kastens in A. **Oranger Pfeil:** markiert Zellen, die DCX+ sind, **gelber Pfeil:** markiert Zellen mit DAPI, **weißer Pfeil:** markiert Zellen, die BrdU+ sind. **CP:** Caudoputamen, **V:** Ventrikel, **CCL:** Corpus callosum. **RMS:** rostraler Migrationsstrom.

Ein weiterer Unterschied bei der Färbung von Mauspräparaten besteht in der Verwendung von DAPI als Zellkernmarker, der eine detailliertere Darstellung zellulärer Strukturen ermöglicht (Abb. 10, C). Dadurch konnte eine genauere Analyse der Zellstrukturen und Biomarker in den Mauspräparaten im Vergleich zu den Taubenpräparaten durchgeführt werden.

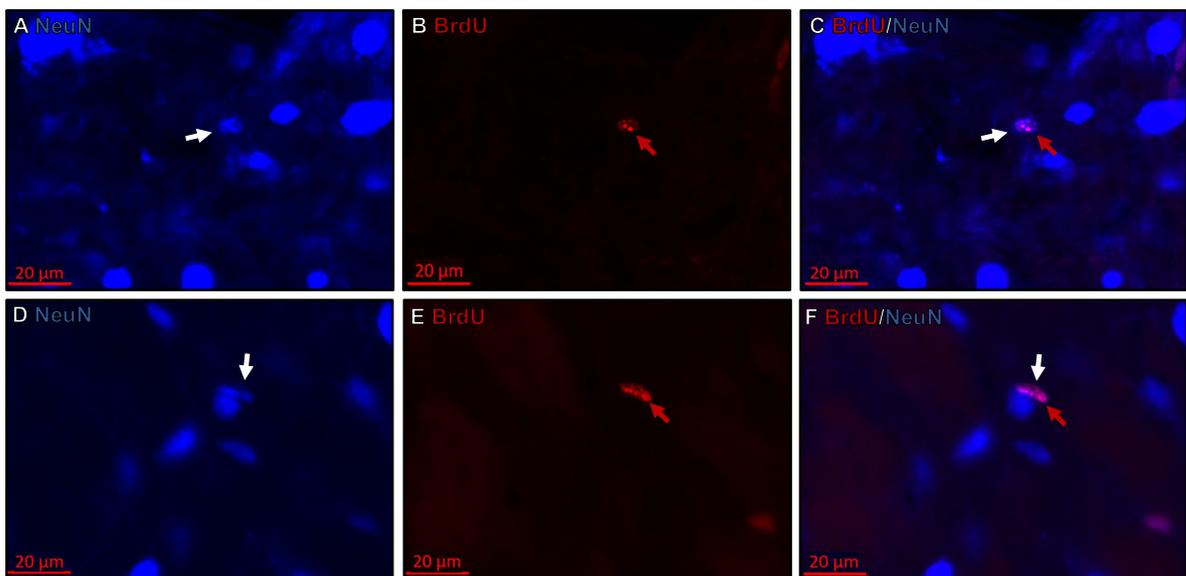
#### 6.1.2.2 Die Biomarker GFAP, NeuN und BrdU

In Bezug auf die Marker NeuN und GFAP konnten keine signifikanten morphologischen Unterschiede zwischen den beiden Arten festgestellt werden. Beide Marker waren im gesamten Vorderhirn beider Spezies vorhanden. Während NeuN ähnlich wie BrdU hauptsächlich Zellkerne markiert und somit keine spezifischen Informationen über das Zytoskelett liefert, zeigt GFAP bei den Mäusen eine deutlich ausgeprägte dendritische Struktur der GFAP+-Zellen (Abb. 9, F). In den Tauben war diese

Struktur weniger ausgeprägt. Besonders interessant ist, dass die Doppelmarkierung von BrdU mit GFAP lediglich in den Taubenpräparaten gemessen wurde (Abb.8, C). In den Mauspräparaten fehlte jedoch die Doppelmarkierung von BrdU mit GFAP komplett. Eine detailliertere Beschreibung dieser Ergebnisse erfolgt in der quantitativen Analyse.

## 6.2 Qualitative Analyse der adulten Neurogenese im Globus pallidus von Tauben und Mäusen

Zusätzlich zu den Signalen, die in den striatalen Hirnregionen beider Spezies gemessen wurden, wurden auch Signale im Globus pallidus beider Spezies gemessen.



**Abb. 11. Neu gebildete reife Neuronen im Globus Pallidus. A – C:** Globus pallidus der Taube, **D – F:** Globus pallidus der Maus. **A)** NeuN, **B)** BrdU, **C)** BrdU + NeuN, **D)** NeuN, **E)** BrdU, **F)** BrdU + NeuN. **Roter Pfeil:** markiert Zellen, die BrdU+ sind, **weißer Pfeil:** markiert Zellen, die NeuN+ sind.

sen. Dabei konnten interessanterweise eindeutige BrdU+ Signale im Globus Pallidus von Tauben (Abb. 11, B) sowie von Mäusen (Abb. 11, E) identifiziert werden, die außerdem ein eindeutiges NeuN+ Signal zeigen (Abb. 11, C und F). Da beide Strukturen primär im Zellkern eine Bindung eingehen ist eine nähere Beschreibung ihrer Zellmorphologie auch hier nicht möglich.

## 6.3 Qualitative Analyse der subventrikulären Zone in Mensch- und Makakengehirnen

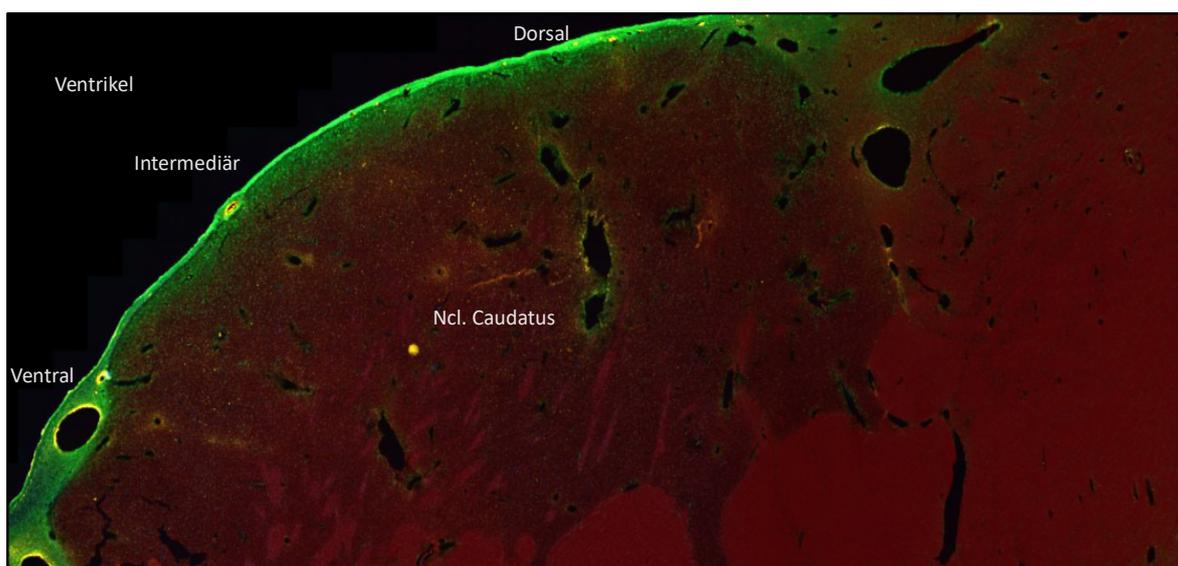
Dieser Abschnitt konzentriert sich auf eine umfassende qualitative Untersuchung der subventrikulären Zone (SVZ) sowohl im humanen als auch im Makakengehirn. Die Analyse basiert auf den Ergebnissen von Quinones-Hinojosa et al. (2006), die die spezifische Zytoarchitektur der menschlichen SVZ beleuchten, sowie auf den

Ergebnissen von Gil-Perotin et al. (2009), die ähnliche Untersuchungen am Makakengehirn durchgeführt haben. Im Rahmen dieser *feasibility*-Studie wurde die SVZ beider Spezies näher untersucht. Das Ziel war die genaue Analyse der Zytoarchitektur und die mögliche Identifizierung von Stamm- und Progenitorzellen in dieser speziellen Region. Um einen genauen Überblick über die zellulären Strukturen in der SVZ zu erhalten, wurden vier Biomarker in den Untersuchungen verwendet. Sox2, GFAP, Ki67 und DAPI. Mit Hilfe dieser Marker wurde eine differenzierte und umfassende Analyse der subventrikulären Zone durchgeführt, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen humanen und Makakenproben gelegt wurde.

### 6.3.1 Die subventrikuläre Zone von Menschen

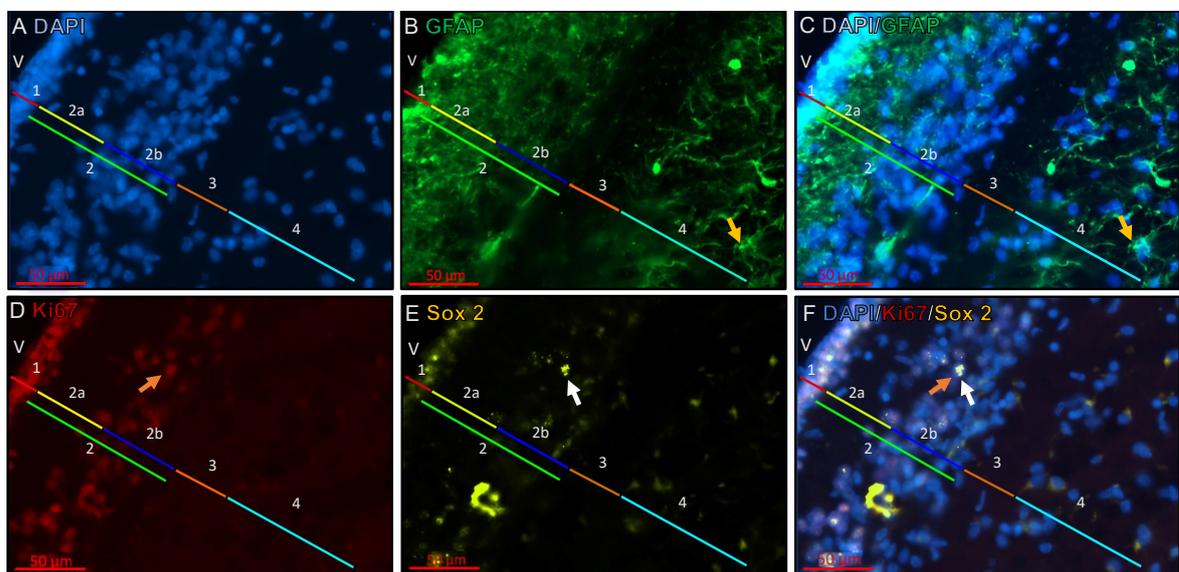
In der Studie von Quinones-Hinojosa et al. (2006) wurden verschiedene Biomarker verwendet, darunter DAPI, GFAP, DCX, NeuN und Ki67. Zusätzlich wurden elektronen-mikroskopische Untersuchungen durchgeführt, um detaillierte Einblicke in die Struktur der subventrikulären Zone zu erhalten. Ähnliche Ergebnisse über die Zytoarchitektur der SVZ wurden bei Menschen und Makaken festgestellt, mit Unterschieden in der genauen Struktur und Anordnung der Schichten.

In den für diese Studie verwendeten menschlichen Hirnschnitten wurde durch die Verwendung ähnlicher immunhistochemischer Fluoreszenzmarker die zytoarchitektonische Struktur der menschlichen SVZ beschrieben. Als Übersicht der SVZ des Menschen dient Abbildung 12.



**Abb. 12. Übersicht der SVZ des Menschen.** Abgebildet sind der ventrale, intermediäre und dorsale Anteil der SVZ. Mit dem angrenzenden Ventrikel und dem Nucleus caudatus. Ausschnitt der Schnittebene, die den anterioren Vorderhorn des Seitenventrikels zeigt, der an den mittleren Teil des Seitenventrikels grenzt. Referenzatlas: Allen Brain Atlas, Adult Human, Bild 23 von 106, <https://atlas.brain-map.org/>.

In Abbildung 13 sind die verschiedenen Schichten der SVZ beim Menschen dargestellt, visualisiert durch die Markierung mit DAPI und GFAP. Sox2 und Ki67 sind weitere Marker die in diesen Schnitten genutzt wurden, um weitere Aussagen über den Zelltyp treffen zu können. Die ependymale Schicht (1) ist deutlich als erste Schicht zu erkennen. Die Schnitte zeigen, dass diese Schicht ausgeprägt und klar abgegrenzt ist und eine Begrenzung zum Ventrikel darstellt. Daran schließt sich eine Schicht an, die eine intensive GFAP+ Reaktivität aufweist (2). Diese GFAP+ reiche Schicht lässt sich weiter in eine hypozelluläre Zone (2a) und eine dichtere zelluläre Schicht (2b) unterteilen. Beide Bereiche, die hypozelluläre Zone und die dichtere Zellregion, sind durch starke GFAP+ Hintergrundsignale gekennzeichnet. In der anschließenden Schicht ist eine diskrete GFAP- Zone (3) zu erkennen. Daran schließt sich ein lockerer Zellverband mit ausgeprägten GFAP+ Zellfortsätzen (4) an, der in Richtung des Hirnparenchyms immer weiter auflockert. Die klare Abgrenzung dieser Zellschichten ist vor allem in den intermediären Regionen der subventrikulären Zone zu erkennen. Am dorsalen und ventralen Ende der Hirnschnitte (vgl. Abb. 12) sind vor allem die ependymale, die hypozelluläre und die astrozytäre Schicht durchgehend abgrenzbar. Allerdings fehlt hier die dritte, diskrete GFAP-Zone. Zudem variiert die Dicke dieser Schichten im Übergang zur dorsalen und ventralen SVZ-Zone.



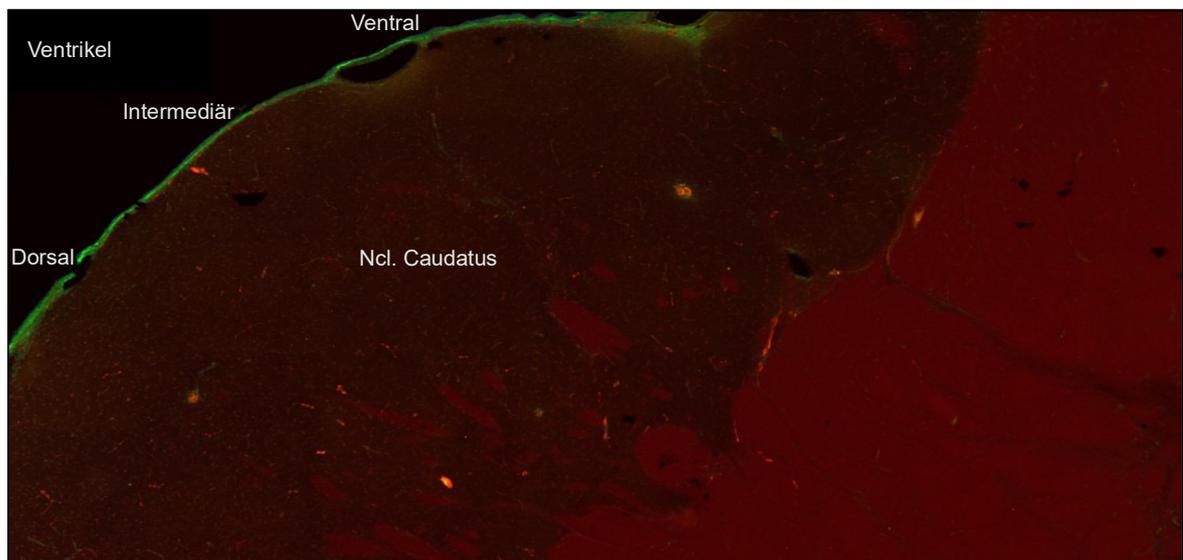
**Abb. 13.** SVZ des Menschen an der lateralen Wand des anterioren – mittleren Seitenventrikels, intermediärer Abschnitt. 1) Ependymschicht, 2) GFAP+ dichte Schicht, 2a) GFAP+ dichte, hypozelluläre Schicht mit vereinzelt Zellen, 2b) GFAP+ dichte Schicht mit bandförmigen GFAP- Zellkörpern, 3) Diskrete GFAP- negative Schicht, 4) astrozytäre bandförmige Schicht. A) DAPI, B) GFAP, C) DAPI + GFAP, D) Ki67, E) Sox 2, F) DAPI + Ki67 + Sox2, V: Ventrikel. **Weißer Pfeil:** markiert Zellen, die Sox2+ sind. **Gelber Pfeil:** markiert Zellen, die GFAP+ sind. **Oranger Pfeil:** markiert Zellen, die Ki67+

Die mit DAPI und GFAP differenzierten Schichten zeigen darüber hinaus weitere Signale: In der ependymalen Schicht waren vermehrt Ki67+ Signale nachweisbar

(Abb. 13, D). Auch in der GFAP+ reichen Schicht (2b) wurden in der dichten Zellregion vereinzelt Ki67+ Signale beobachtet. Die Signale von Sox2 waren in dieser Schicht ausgeprägt, aber in einer geringeren Anzahl vorhanden. Einige dieser Signale zeigten sogar eine Dreifachfärbung mit Ki67/Sox2/DAPI (Abb. 13, F).

### 6.3.2 Die Subventrikuläre Zone von Makaken

Zusätzlich zu den menschlichen Präparaten wurden in dieser Studie auch Hirnschnitte von Makaken untersucht. Abbildung 14 liefert dafür eine ähnliche Übersicht zur SVZ des Makaken.



**Abb. 14. Übersicht der SVZ des Makaken.** Abgebildet sind der ventrale, intermediäre und dorsale Anteil der SVZ. Mit dem angrenzenden Ventrikel und dem Nucleus caudatus. Ausschnitt der Schnittebene, die den anterioren Vorderhorn des Seitenventrikels zeigt, der an den mittleren Teil des Seitenventrikels grenzt. Referenzatlas: Martin RF, Bowden DM. A stereotaxic template atlas of the macaque brain for digital imaging and quantitative neuroanatomy. Neuroimage. 1996 Oct;4(2):119-50. doi: 10.1006/nimg.1996.0036

Auch in diesen Makakenpräparaten konnte mittels DAPI und GFAP eine ependymale Schicht (1) identifiziert werden. Darauf folgte eine GFAP+ reiche Schicht (2), die weiter in eine hypozelluläre Zone (2a) und eine zellreiche Region (2b) unterteilt werden konnte, wie in Abbildung 15 dargestellt. Bemerkenswert ist jedoch, dass in den Makakenschnitten im Gegensatz zu den humanen Proben keine diskrete GFAP- Zellschicht in der intermediären Zone zu erkennen war. Stattdessen schloss sich unmittelbar der astrozytäre GFAP+ Zellverband an (Abb. 15, C). Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen den beiden Spezies war das Fehlen von Ki67+ Signalen in den Makakenproben, (Abb. 15, D). Allerdings wurden sowohl in der ependymalen Zellschicht als auch in der GFAP+ reichen Zellregion (2b) vereinzelt Sox2+ Signale detektiert (Abb. 15, E).

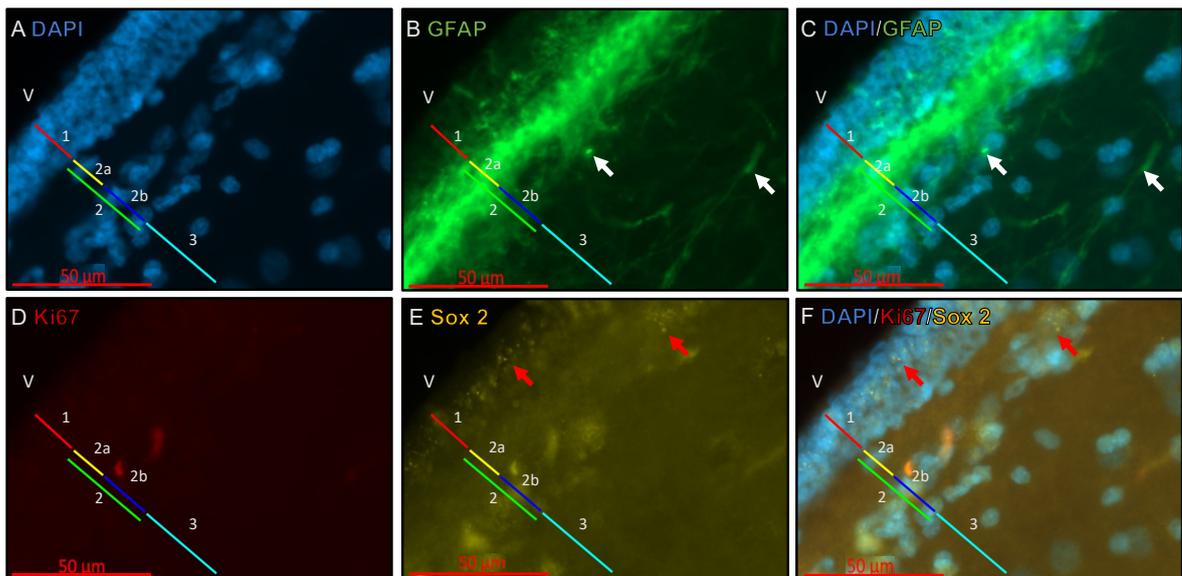


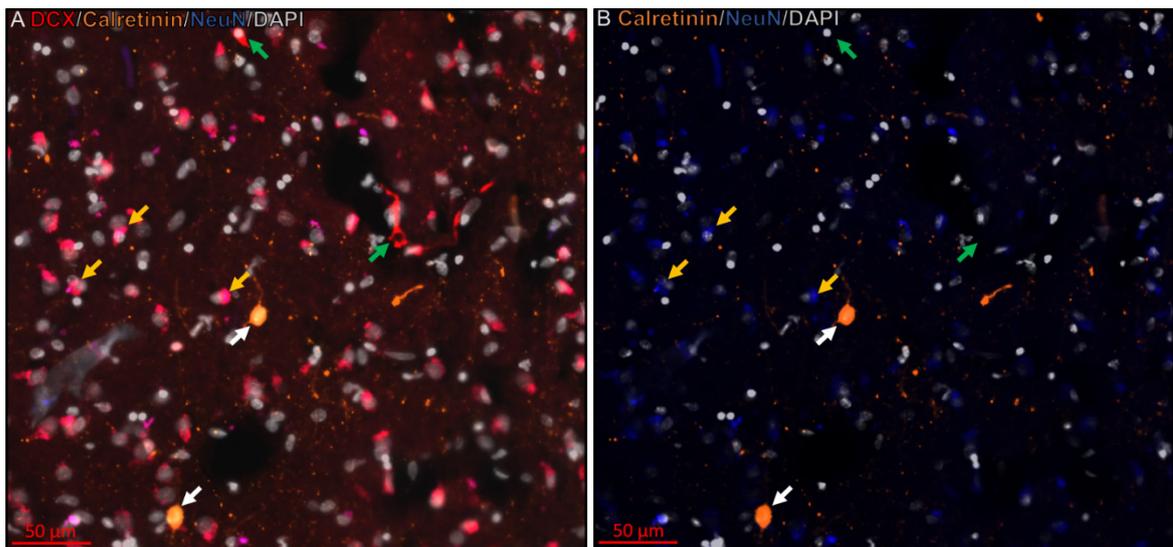
Abb. 15. SVZ des Makaken an der lateralen Wand des anterioren – mittleren Seitenventrikels, intermediärer Abschnitt. 1) Ependymschicht, 2) GFAP+ dichte Schicht, 2a) GFAP+ dichte hypozelluläre Schicht mit vereinzelt Zellen, 2b) GFAP+ dichte Schicht mit bandförmigen GFAP- Zellkörpern, 3) astrozytäre bandförmige Schicht. A) DAPI, B) GFAP, C) DAPI + GFAP, D) Ki67, E) Sox 2, F) DAPI + Ki67 + Sox 2, V: Ventrikel. Roter Pfeil: markiert Zellen, die Sox 2+ sind. Weißer Pfeil: markiert Zellen und Fortsätze, die GFAP+ sind.

Eine Variation der Zellschichtdicke wurde auch in den Makaken-Proben beobachtet, insbesondere beim Übergang zu den dorsalen und ventralen Abschnitten der SVZ.

### 6.3.3 Der Nucleus caudatus des Menschen

Neben den Färbungen von menschlichen Hirnpräparaten mit BrdU, GFAP und Sox2, wurden menschliche Hirnpräparate, die unter anderem das Striatum und die SVZ enthalten mit DCX, NeuN und Calretinin gefärbt. In diesen Schnitten konnten wichtige Erkenntnisse durch diese Färbungen gewonnen werden. Abbildung 16 zeigt hierbei beispielhaft einen Ausschnitt aus dem Nucleus caudatus, der sich in unmittelbarer Nähe zur SVZ befindet. In diesen Schnitten konnten verschiedene Signale beobachtet werden. Mittels DAPI sind kernhaltige Strukturen erkennbar. Die meisten dieser kernhaltigen Strukturen zeigen eine Immunreaktivität mit DCX und NeuN. Sie verteilen sich dabei fleckförmig um den Kern der Zelle. Diese Doppelmarkierung kommt reichlich vor. Unter anderem können aber vereinzelt Calretinin+ Signale detektiert werden. Diese Immunreaktivität scheint sehr ausgeprägt zu sein und zeigt Zellen mit einer primär ovoidalen Morphologie, die einen oder zwei gegenüberliegende Fortsätze besitzen. Außerdem können vereinzelt DCX+ Signale nachgewiesen werden, die sich von den DCX+ Signalen, die mit NeuN+ doppelt markiert sind unterscheiden. Diese Signale sind zum einen ausschließlich mit DCX markiert, zum anderen verteilt sich die Immunmarkierung nicht fleckförmig um den Zellkern, sondern füllt einheitlich die Zelle aus. Einige DCX+ Signale zeigen sogar

ihre Fortsätze, die sich ausbreiten, wie sie typischerweise auch in Tauben oder Mäusen identifiziert wurden (Abb. 16, A).

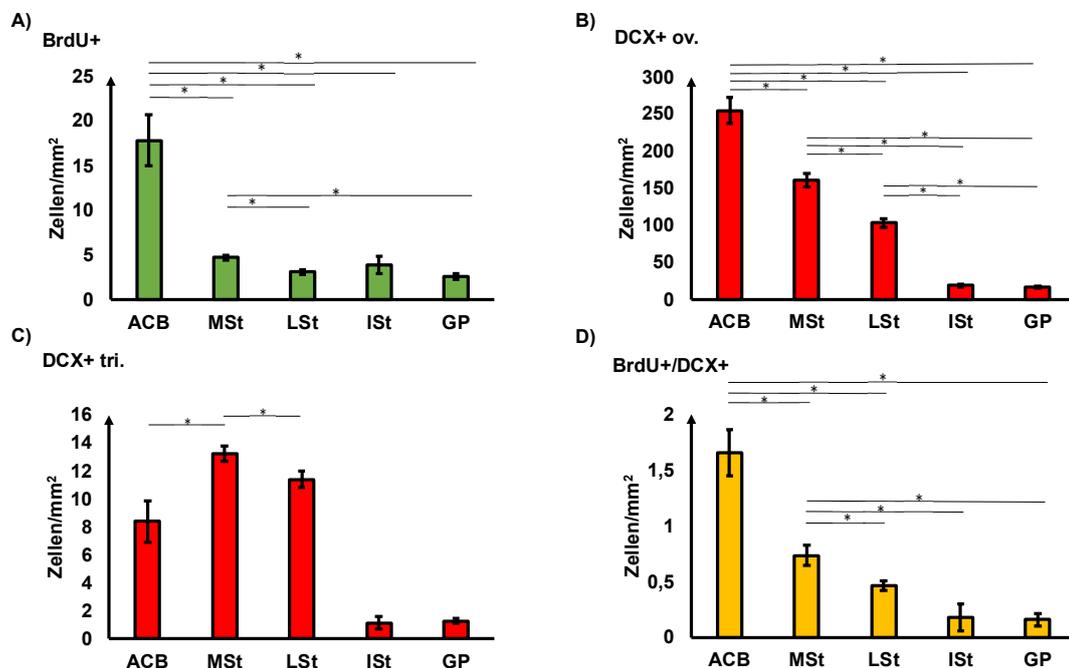


**Abb. 16. Ausschnitt aus dem Nucleus caudatus des Menschen in topographisch unmittelbarer Nähe zur SVZ. A) DCX + Calretinin + NeuN + DAPI. B) Identische Färbung, jedoch ohne DCX. Grüner Pfeil:** markiert Zellen bzw. Fortsätze, die DCX+ sind; **Weißer Pfeil:** markiert Zellen, die Calretinin+ sind und **Gelber Pfeil:** markiert Artefakte, die sowohl von der DCX+ als auch NeuN+ Färbung sind, bei denen es sich am wahrscheinlichsten um Lipofuscinmarkierung handelt.

Diese DCX+ Signale wie zuletzt beschrieben zeigen sich bisher ausschließlich im Nucleus caudatus, besonders ausgeprägt in unmittelbarer Nähe zur SVZ. Im Putamen beispielsweise zeigen sich ausschließlich die Doppelmarkierungen mit DCX+ und NeuN+, die sich fleckförmig um den Zellkern verteilen. Vereinzelt sind auch Calretinin+ Signale zu erkennen.

## 6.4 Quantitative Analyse der adulten Neurogenese im Striatum von Tauben und Mäusen

In den folgenden Abschnitten werden die quantitativen Ergebnisse dieser vorliegenden Studie beschrieben, die in Bezug auf adulte striatale Neurogenese im Tauben- sowie Mausgehirn gewonnen werden konnten. Zunächst werden die einzelnen Ergebnisse innerhalb einer Spezies besprochen, dabei liegt das Augenmerk auf der Verteilung der einzelnen immunhistochemischen Marker im Vergleich zwischen den Subregionen des Striatums sowie die Verteilung der einzelnen Marker entlang der anterior-posterioren Achse in den einzelnen Subregionen des Striatum. Nachdem die Ergebnisse der Spezies separat voneinander beschrieben wurden, folgt zuletzt der Vergleich zwischen den beiden Spezies. Alle inhaltlich relevanten Tabellen der



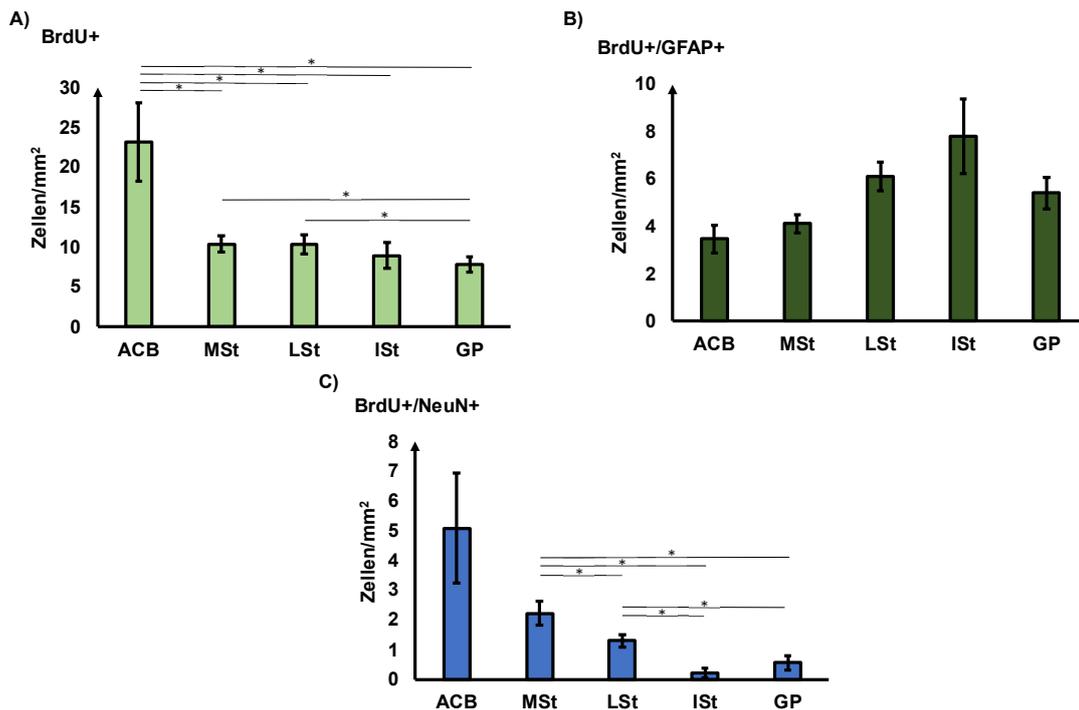
**Abb. 17** Verteilung von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> in verschiedenen Regionen des Taubengehirns. Ncl. Accumbens (ACB), mediales Striatum (MSt), laterales Striatum (LSt), intermediäres Striatum (ISt) und Globus pallidus (GP). DCX+-Zellen werden in 2 Kategorien unterteilt, ovoidal (ov.) und triangulär (tri.). **A)** Verteilung von BrdU+ Zellen, **B)** Verteilung von DCX+ ov. Zellen, **C)** Verteilung von DCX+ tri. Zellen und **D)** Verteilung von BrdU+/DCX+ Zellen. Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).

deskriptiven Statistik werden im Text dargestellt und besprochen. Weitere Tabellen mit ergänzenden deskriptiven statistischen Auswertungen sind im Anhang zu finden (s. Tabellen der deskriptiven Statistik)

### 6.4.1 Analyse der adulten Neurogenese im Striatum der Taube

Die quantitative Analyse der BrdU/DCX - sowie BrdU/GFAP/NeuN - Färbung der Taube zeigte, dass alle Marker im Nucleus accumbens (ACB), medialen Striatum

(MSt), lateralen Striatum (LSt), intermediären Striatum (ISt) und Globus pallidus (GP) messbar waren (Abb. 17 und 18).



**Abb. 18** Verteilung von BrdU+, BrdU+/NeuN+ und BrdU+/GFAP+ - Zellen/mm<sup>2</sup> in verschiedenen Regionen des Taubengehirns. Ncl. Accumbens (ACB), mediales Striatum (MSt), laterales Striatum (LSt), intermediäres Striatum (ISt) und Globus pallidus (GP). **A)** Verteilung von BrdU+ Zellen, **B)** Verteilung von BrdU+/GFAP+ Zellen, **C)** Verteilung von BrdU+/NeuN+ Zellen. Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).

Es konnten signifikante regionale Unterschiede in der räumlichen Verteilung der Biomarker in der BrdU/DCX-Färbung festgestellt werden [FRM ANOVA, BrdU+:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 26,40, p < 0,001$ ; DCX ov.:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 33,51, p < 0,001$ ; DCX tri.:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 31,56, p < 0,001$ ; BrdU+/DCX+:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 25,74, p < 0,001$ ]. Ebenso konnten diese Unterschiede in der räumlichen Verteilung in der Färbung mit BrdU/GFAP/NeuN festgestellt werden [FRM ANOVA, BrdU+:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 16,98, p < 0,05$ ; BrdU+/GFAP+:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 11,73, p < 0,05$ ; BrdU+/NeuN+:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 17,30, p < 0,05$ ].

Die BrdU+ Signale in beiden Färbungen wiesen im Vergleich des Nucleus accumbens zu den anderen vier Arealen eine signifikant höhere Anzahl auf (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ). Das MSt zeigte dagegen eine höhere Anzahl an BrdU+ Signalen im Vergleich zum LSt und GP (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ). Der Nucleus accumbens zeigte ebenfalls Unterschiede in der Anzahl an DCX ov.+ Signalen im Vergleich zum MSt, LSt, ISt und GP (Wilcoxon-Vorzeichen-

Rang-Test;  $p < 0,05$ ) und hatte auch hier die höchste Anzahl an Signalen (Tabelle 5).

<b>Tabelle 5</b>				
<i>Verteilung von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Taube</i>				
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>ACB</b>	17,81 ± 2,84	255,04 ± 17,53	8,39 ± 1,48	1,65 ± 0,21
<b>MSt</b>	4,75 ± 0,29	161,04 ± 9,33	13,19 ± 0,55	0,73 ± 0,09
<b>LSt</b>	3,10 ± 0,25	103,49 ± 5,98	11,37 ± 0,59	0,46 ± 0,04
<b>ISt</b>	4,12 ± 0,99	18,83 ± 2,12	1,12 ± 0,44	0,18 ± 0,12
<b>GP</b>	2,56 ± 0,29	17,10 ± 1,36	1,28 ± 0,16	0,16 ± 0,06
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

Die zweithöchste Anzahl an DCX+ Signalen im Vergleich zu den anderen Arealen wies das MSt auf (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ), gefolgt vom LSt, das die dritthöchste Anzahl an DCX ov.+ Signalen zeigte (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ; Abb. 17 B).

Die Analyse des Markers DCX tri.+ ergab ebenfalls bedeutende Unterschiede zwischen dem MSt und dem ACB sowie zwischen dem MSt und dem LSt (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ), wobei das MSt die höchste Anzahl an DCX tri.+ Signalen aufwies, gefolgt vom LSt (Tabelle 5). Bei den BrdU+/DCX+ Signalen waren die Ergebnisse ähnlich wie bei den DCX ov.+ Signalen. Der Nucleus accumbens zeigte hierbei im Vergleich zum MSt, LSt und GP die höchste Anzahl an Signalen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ). Das MSt hatte die zweithöchste Anzahl von BrdU+/DCX+ Signalen und unterscheidet sich im Vergleich zum LSt und GP sowie zum ACB (Wilcoxon- Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ).

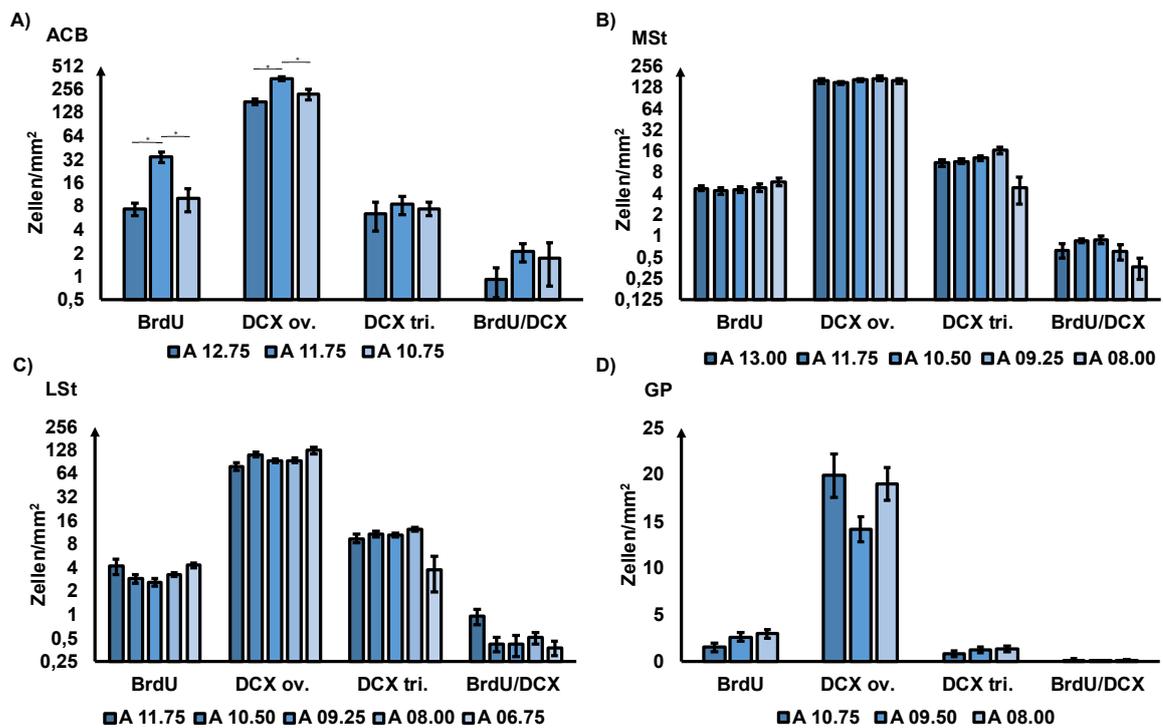
Die Analyse der BrdU/GFAP/NeuN-Färbung (Abb. 18) ergab, dass alle Marker auch in den o.g. Arealen messbar waren. Wie zuvor erwähnt wies im Vergleich zu den anderen Arealen der Nucleus accumbens eine höhere Anzahl an BrdU+ Signalen auf (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ; Tabelle 6).

<b>Tabelle 6</b>			
<i>Verteilung von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Taube</i>			
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>ACB</b>	23,17 ± 4,9	3,42 ± 0,59	5,38 ± 1,85
<b>MSt</b>	10,37 ± 1,01	4,11 ± 0,39	2,22 ± 0,39
<b>LSt</b>	10,34 ± 1,16	6,1 ± 0,59	1,29 ± 0,22
<b>ISt</b>	8,93 ± 1,63	7,8 ± 1,59	0,23 ± 0,15
<b>GP</b>	7,79 ± 0,95	5,41 ± 0,68	0,56 ± 0,25
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

Außerdem zeigten das MSt und das LSt im Vergleich zum GP eine wesentlich höhere Anzahl an BrdU+ Signalen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ). Hinsichtlich der Anzahl der BrdU+/NeuN+ Signale zeigten das MSt und LSt Unterschiede im Vergleich zum ISt und GP, wobei das MSt mehr BrdU+/NeuN+ Signale aufwies als das LSt, ISt und GP, gefolgt vom LSt (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ , Tabelle 6). Die Anzahl der BrdU+/GFAP+-Signale zeigte dagegen keine Unterschiede im Striatum der Taube, war jedoch in allen Subregionen messbar.

#### 6.4.1.1 Analyse der Biomarker in den Subregionen entlang der anterioren – posterioren Achse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse von Biomarkern in den einzelnen Subregionen entlang der anterior-posterioren Achse der Taube vorgestellt. Die Analyse der einzelnen Biomarker in der Färbung mit BrdU und DCX entlang der anterior-posterioren Achse des Nucleus accumbens ergab signifikante Unterschiede in der räumlichen Verteilung von BrdU und DCX ov. [FRM ANOVA, BrdU+:  $\chi^2(n = 9, df = 2) = 13,56, p < 0,001$ ; DCX ov.:  $\chi^2(n = 9, df = 4) = 14,89, p < 0,001$ ]. In der mittleren Referenzebene A 11.75 ist die Anzahl der BrdU+ und DCX ov.+ höher als in den benachbarten Referenzebenen A 12.75 und A 10.75 (Abb. 19, Tabelle 7).

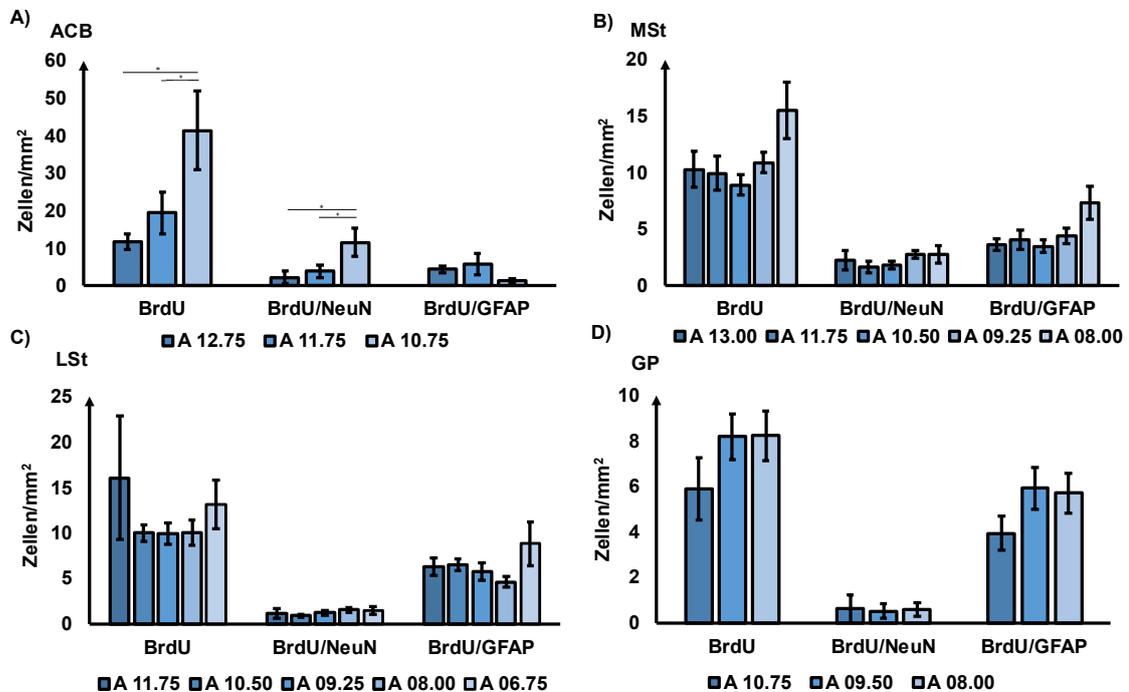


**Abb. 19** Verteilung von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> in entlang der anterior-posterioren Achse des Taubengehirns. **A)** Verteilung der Zellen im Ncl. Accumbens (**ACB**), **B)** Verteilung der Zellen im medialen Striatum (**MSt**), **C)** Verteilung der Zellen im lateralen Striatum (**LSt**) und **D)** Verteilung der Zellen im Globus pallidus (**GP**). Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).

DCX tri.+ und BrdU+/DCX+ - Signale zeigten hingegen keine Unterschiede in ihrer räumlichen Verteilung entlang der anterior-posterioren Achse des Nucleus accumbens.

<b>Tabelle 7</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im ACB der Taube</i>				
<b>ACB</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>A 12.75</b>	7,45 ± 1,45	178,66 ± 17,21	6,49 ± 2,63	0,92 ± 0,38
<b>A 11.75</b>	34,53 ± 5,49	352,91 ± 23,49	8,51 ± 2,31	2,12 ± 0,56
<b>A 10.75</b>	10,15 ± 3,36	221,42 ± 35,35	7,52 ± 1,43	1,74 ± 0,97
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

Bei der Färbung mit den immunhistochemischen Markern BrdU/GFAP/NeuN zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede im Ncl. accumbens in der Anzahl der BrdU+ und BrdU+/NeuN+ Signale [FRM ANOVA, BrdU+:  $\chi^2(n = 8, df = 2) = 10,52, p < 0,01$ ; BrdU+/NeuN+:  $\chi^2(n = 8, df = 2) = 10,17, p < 0,01$ ]. Dabei wurden die höchsten BrdU+ und BrdU+/NeuN+ Signale im Vergleich zu den beiden anterioren



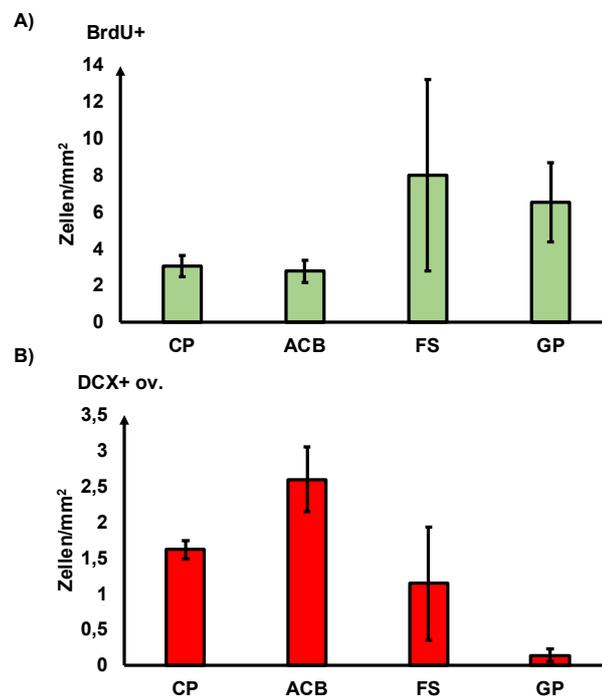
**Abb. 20** Verteilung von BrdU+, BrdU+/NeuN+ und BrdU+/GFAP+ - Zellen/mm<sup>2</sup> in entlang der anterior-posterioren Achse des Taubengehirns. Ncl. Accumbens (ACB), mediales Striatum (MSt), laterales Striatum (LSt), intermediäres Striatum (ISt) und Globus pallidus (GP). **A)** Verteilung der Zellen im ACB, **B)** Verteilung der Zellen im MSt, **C)** Verteilung der Zellen im LSt und **D)** Verteilung der Zellen im GP. Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Aralen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).

Referenz-ebenen A 12.75 und A 11.75, in der hinteren Referenzebene A 10.75 festgestellt (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;  $p < 0,05$ ; Abb. 20, Tabelle 12). Hinsichtlich der Anzahl der BrdU+/GFAP+ Signale konnten keine Unterschiede im Ncl. accumbens entlang der anterior - posterioren Achse festgestellt werden. In den anderen Regionen des Striatums wie MSt, LSt und GP waren zwar alle immunhistochemischen Marker entlang der anterior-posterioren Achse messbar, zeigten aber in ihrer räumlichen Verteilung sowohl in der BrdU/DCX- als auch in der BrdU/GFAP/NeuN-Färbung im paarweisen Vergleich und nach erfolgter Bereinigung keine signifikanten Unterschiede in der räumlichen Verteilung der Signale. Die weiteren Tabellen mit den exakten Mittelwerten der jeweiligen Signale in den einzelnen Subregionen, gemessen entlang der anterior-posterioren Achse, befinden sich im Anhang.

<b>Tabelle 12</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im ACB der Taube</i>			
<b>ACB</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>A 12.75</b>	11,71 ± 2,07	4,42 ± 0,99	2,28 ± 1,62
<b>A 11.75</b>	19,53 ± 5,58	5,79 ± 2,86	3,89 ± 1,71
<b>A 10.75</b>	41,37 ± 10,53	1,34 ± 0,67	11,61 ± 3,76
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

### 6.4.2 Analyse der adulten Neurogenese im Striatum der Maus

Die quantitative Analyse der Maus zeigte einige Unterschiede in der Messung der immunhistochemischen Marker BrdU, DCX, NeuN und GFAP. In der BrdU/DCX - Färbung waren sowohl BrdU+ als auch DCX ov.+ Signale im Caudoputamen (CP),



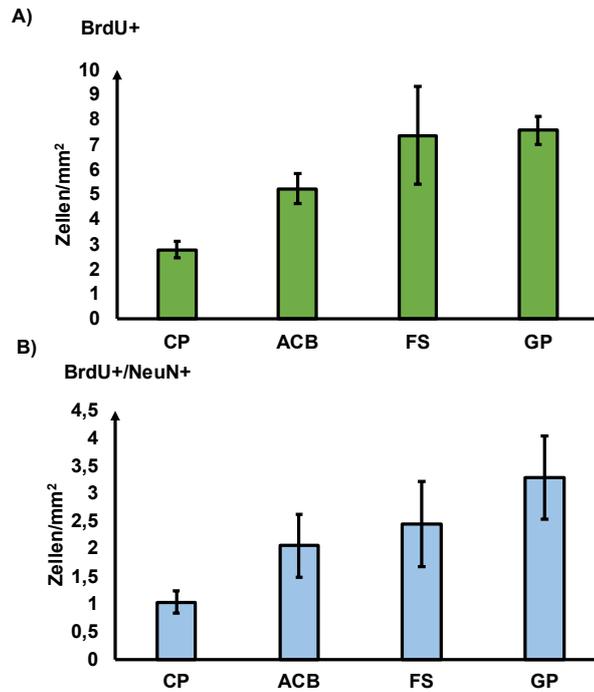
**Abb. 21** Verteilung von BrdU+ und DCX+ ov. - Zellen/mm<sup>2</sup> in verschiedenen Regionen des Mausgehirns. Caudoputamen (CP), Ncl. Accumbens (ACB), Fundus Striatum (FS) und Globus pallidus (GP). DCX+ -Zellen werden in 2 Kategorien unterteilt, ovoidal (ov.) und triangulär (tri.). **A)** Verteilung von BrdU+ - Zellen, **B)** Verteilung von DCX+ ov. - Zellen. Verteilung von DCX+ tri. - Zellen und Verteilung von BrdU+/DCX+ - Zellen nicht messbar. Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).

Nucleus accumbens (ACB), Fundus striatum (FS) sowie Globus pallidus (GP) messbar (Abb. 21, Tabelle 17), zeigten jedoch in ihrer Verteilung zwischen den Subregionen keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu konnten DCX tri.+ und BrdU+/DCX+ Signale in keiner Subregion des Striatums der Maus gemessen werden.

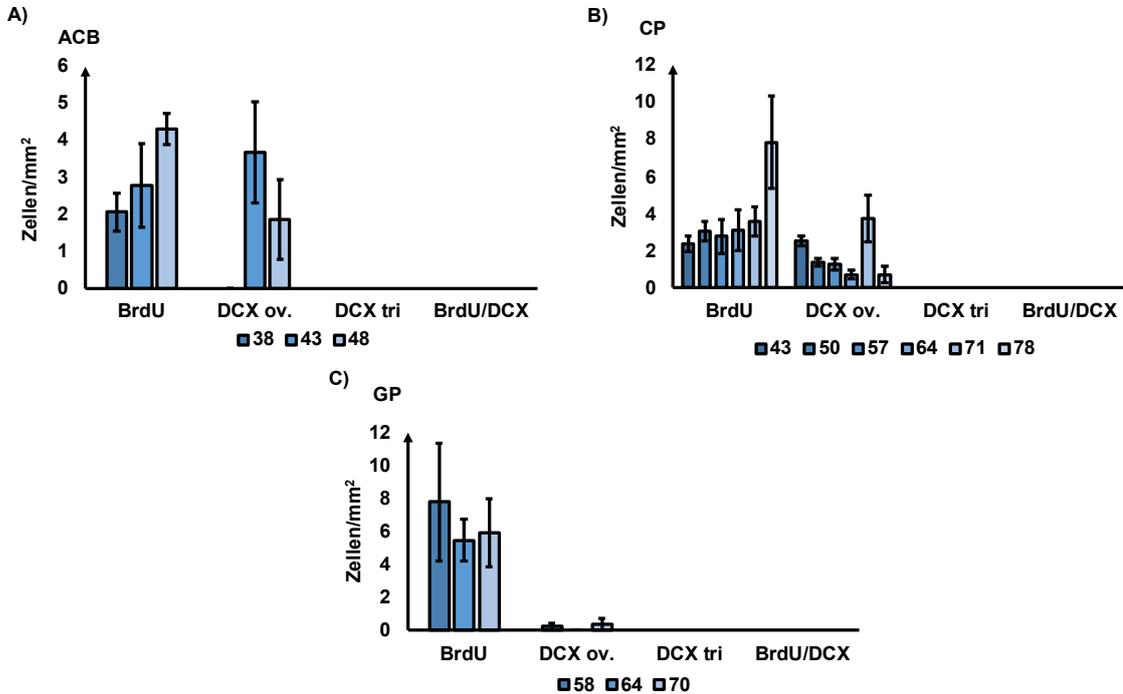
<b>Tabelle 17</b>		
<i>Verteilung von BrdU+, DCX+ ov. - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Maus</i>		
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>
<b>ACB</b>	2,77 ± 0,62	2,59 ± 0,45
<b>CP</b>	3,07 ± 0,57	1,62 ± 0,13
<b>FS</b>	7,99 ± 5,23	1,15 ± 0,79
<b>GP</b>	6,54 ± 2,15	0,14 ± 0,09
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>		

In der Färbung BrdU/GFAP/NeuN konnten in allen Subregionen des Striatums der Maus BrdU+ und BrdU+/NeuN+ Signale gemessen werden, jedoch ohne signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen den Subregionen (Abb. 22, Tabelle 18). Die BrdU+/GFAP+ Signale konnten in keiner dieser Subregionen gemessen werden.

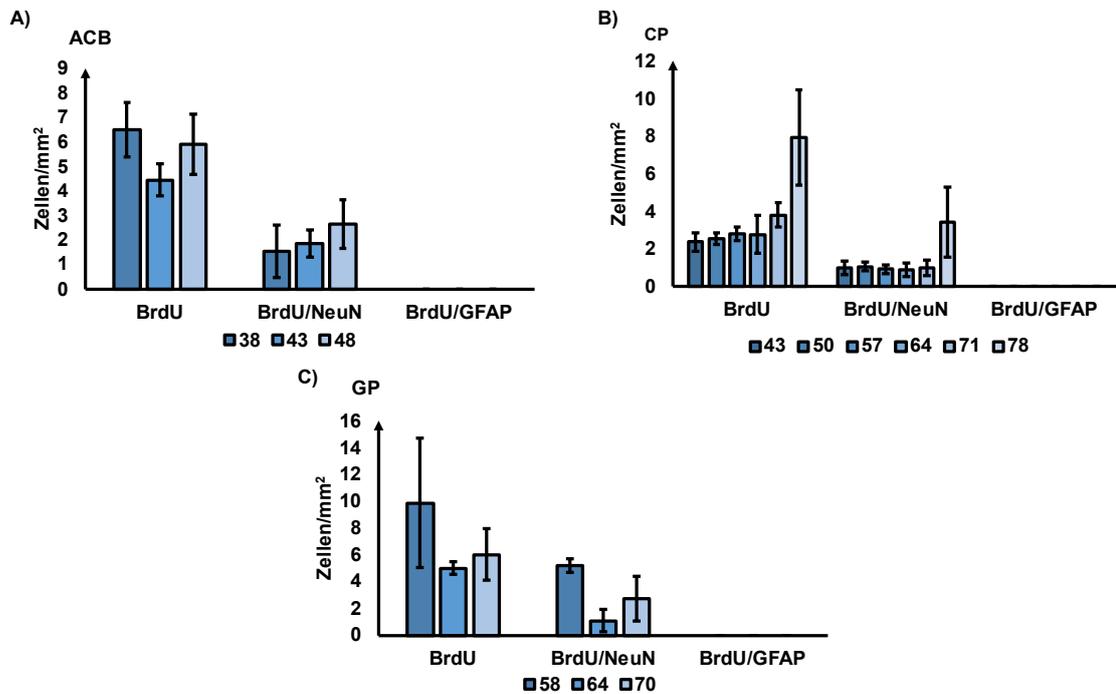
<b>Tabelle 18</b>		
<i>Verteilung von BrdU+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Maus</i>		
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU/NeuN</b>
<b>ACB</b>	5,23 ± 0,61	2,06 ± 0,56
<b>CP</b>	2,78 ± 0,32	1,04 ± 0,19
<b>FS</b>	7,37 ± 1,96	2,45 ± 0,77
<b>GP</b>	7,57 ± 0,56	3,28 ± 0,76
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>		



**Abb. 22** Verteilung von BrdU+ und BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> in verschiedenen Regionen des Mausgehirns. Caudoputamen (CP), Ncl. Accumbens (ACB), Fundus Striatum (FS) und Globus pallidus (GP). **A)** Verteilung von BrdU+ Zellen, **B)** Verteilung von BrdU+/NeuN+ - Zellen. Verteilung von BrdU+/GFAP+ - Zellen nicht messbar. Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).



**Abb. 23** Verteilung von BrdU+ und DCX+ ov. - Zellen/mm<sup>2</sup> entlang der anterior-posterioren Achse des Mausgehirns. DCX+ -Zellen werden in 2 Kategorien unterteilt, ovoidal (ov.) und triangulär (tri.). **A)** Verteilung der Zellen im Ncl. Accumbens (ACB), **B)** Verteilung der Zellen im Caudoputamen (CP), **C)** Verteilung der Zellen im Globus pallidus (GP). Verteilung von DCX+ tri. - Zellen und Verteilung von BrdU+/DCX+ - Zellen nicht messbar. Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).



**Abb. 24** Verteilung von BrdU+, BrdU+/NeuN+ und BrdU+/GFAP+ - Zellen/mm<sup>2</sup> entlang der anterior-posterioren Achse des Mausgehirns. **A)** Verteilung der Zellen im Ncl. Accumbens (**ACB**), **B)** Verteilung der Zellen im Caudoputamen (**CP**), **C)** Verteilung der Zellen im Globus pallidus (**GP**). Verteilung von BrdU+/GFAP+ - Zellen nicht messbar. Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*p < 0,05).

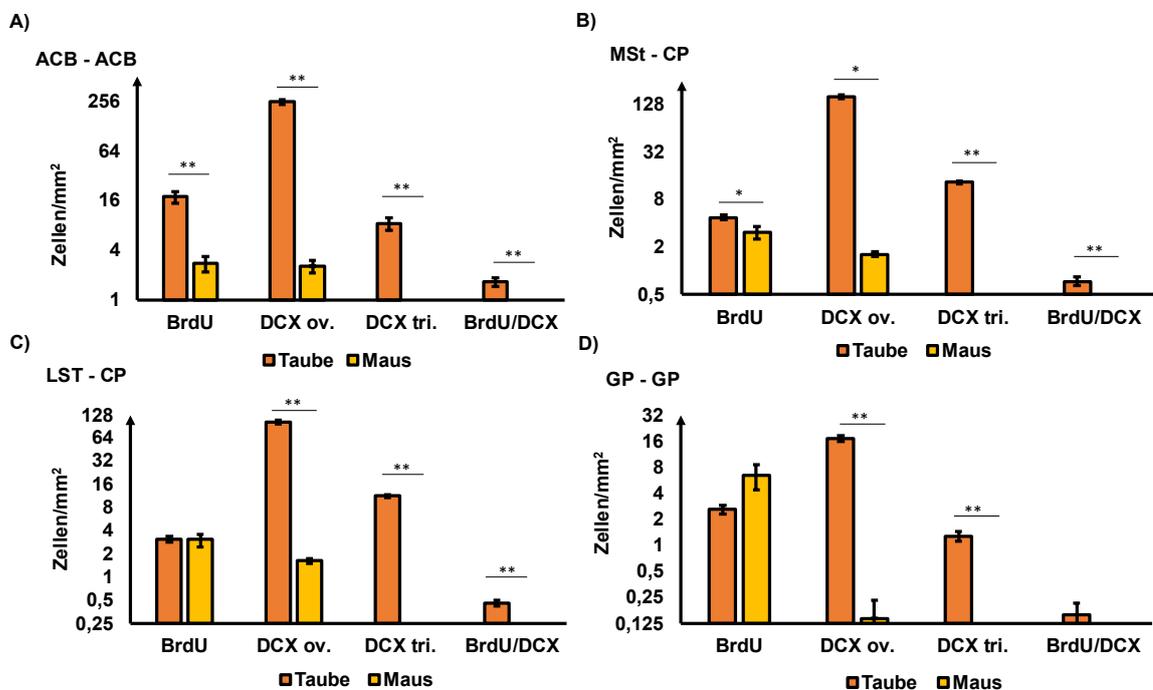
Zusammenfassend gibt es im Caudoputamen, Nucleus accumbens, Fundus striatum und Globus pallidus der Maus keine Unterschiede in der Verteilung der immunhistochemischen Marker. Diese gleiche Beobachtung wurde entlang der anterior-posterioren Achse des Striatums der Maus gemacht (Abb. 23 und 24).

### 6.4.3 Analyse der adulten striatalen Neurogenese zwischen den Spezies

In der quantitativen Analyse zur Untersuchung der Unterschiede zwischen Tauben und Mäusen werden funktionell äquivalente Subregionen der beiden Spezies verglichen. Dazu gehörten das mediale (MSt) und laterale (LSt) Striatum der Taube und das Caudoputamen (CP) der Maus. Zusätzlich wurden die Nuclei accumbens (ACB) und die Globus pallidus (GP) beider Spezies analysiert. Die Analyse beginnt mit dem Kruskal-Wallis-Test (KW), gefolgt vom Mann-Whitney-U-Test (U-Test) bei signifikanten Ergebnissen. Um den  $\alpha$ -Fehler bei multiplen Tests zu korrigieren, wurde auch hierbei die Benjamini-Hochberg-Korrektur beim Mann-Whitney-U-Test angewandt.

### 6.4.3.1 Ergebnisse der Ersten Färbungsreihe mit BrdU und DCX

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte erhebliche Unterschiede in mehreren Hirnregionen. Insbesondere in den Nuclei Accumbens (ACB) der Taube und der Maus wurden bedeutende Unterschiede für alle Marker gefunden [KW, BrdU+, DCX ov.+ :  $H(1) = 9,000$ ,  $p = 0,003$ ; DCX pyr.+ :  $H(1) = 9,414$ ,  $p = 0,002$ ; BrdU+/DCX+ :  $H(1) = 9,435$ ,  $p = 0,002$ ]. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich beim Vergleich zwischen MSt und CP [KW, BrdU+ :  $H(1) = 4,271$ ,  $p = 0,039$ ; DCX ov.+ :  $H(1) = 9,000$ ,  $p = 0,003$ ; DCX pyr.+ , BrdU/DCX+ :  $H(1) = 9,414$ ,  $p = 0,002$ ]. Zwischen LSt und CP waren die Unterschiede für BrdU+ insgesamt nicht signifikant [KW,  $H(1) = 0,218$ ,  $p = 0,641$ ], für die anderen Biomarker hingegen waren die Unterschiede deutlich [KW, DCX ov.+ :  $H(1) = 9,000$ ,  $p = 0,003$ ; DCX pyr.+ , BrdU+/DCX+ :  $H(1) = 9,414$ ,  $p = 0,002$ ]. Beim Vergleich der Globus pallidus gab es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen BrdU+ und BrdU+/DCX+, wohingegen für DCX ov.+ und DCX pyr.+ deutliche Unterschiede festgestellt wurden [KW, BrdU+ :  $H(1) = 3,240$ ,  $p = 0,072$ ; DCX ov.+ :  $H(1) = 9,080$ ,  $p = 0,003$ ; DCX pyr.+ :  $H(1) = 9,435$ ,  $p = 0,002$ ; BrdU+/DCX+ :  $H(1) = 3,773$ ,  $p = 0,052$ ].



**Abb 25.** Verteilung von BrdU+, DCX ov.+ , DCX tri.+ und BrdU+/DCX+ zwischen den Spezies Taube und Maus, in den verschiedenen Arealen des Striatums. **A)** Vergleich zwischen den Nuclei accumbens (**ACB**), **B)** Vergleich zwischen dem medialen Striatum & Caudoputamen (**MSt & CP**), **C)** Vergleich zwischen dem lateralen Striatum & Caudoputamen (**LSt & CP**), **D)** Vergleich zwischen den Globus pallidus (**GP**). Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Mann-Whitney-U-Test, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ). Logarithmische Skalierung der y-Achse:  $\log_2(x)$ .

Nach dem Kruskal-Wallis-Test wurden Mann-Whitney-U-Tests für den direkten paarweisen Vergleich durchgeführt. Die Abbildung 25 zeigt den Vergleich zwischen den zwei Spezies in der ersten Färbungsreihe mit BrdU/DCX. Im Caudoputamen der Maus konnten wie zuvor erwähnt keine DCX tri.+ und BrdU+/DCX+ Signale nachgewiesen werden, während diese in den dorsalen striatalen Regionen der Taube zahlreich messbar waren. Dieser deutliche Unterschied für DCX tri.+ und BrdU/DCX+ gilt für das gesamte dorsale Striatum und den Nucleus accumbens [U-Test,  $p < 0,01$ ].

Beim Vergleich des MSt der Taube mit dem CP der Maus gab es hinsichtlich der DCX ov.+ Signale wesentliche Unterschiede [U-Test,  $p < 0,05$ ]. In allen anderen untersuchten Regionen wurden ebenfalls deutliche Unterschiede bezüglich der DCX ov.+ Signale gefunden [U-Test,  $p < 0,01$ ]. Die Anzahl dieser DCX ov.+ Signale ist bei Tauben erheblich höher als bei Mäusen. Außerdem ist die Anzahl der BrdU+ Signale im MSt der Taube höher als im CP der Maus [U-Test,  $p < 0,05$ ], während im LSt keine Unterschiede festgestellt wurden. Im Nucleus accumbens der Taube war die Anzahl der BrdU+, DCX ov., DCX tri.+ und BrdU+/DCX+ Signale wesentlich höher als bei der Maus [U-Test,  $p < 0,01$ ]. Schließlich wurden beim Vergleich des Globus pallidus beider Spezies Unterschiede in der Anzahl der DCX ov.+ und DCX tri.+ Signale festgestellt [U-Test,  $p < 0,01$ ], wobei die Werte bei den Tauben am höchsten waren.

#### 6.4.3.2 Ergebnisse der Zweiten Färbungsreihe mit BrdU, NeuN und GFAP

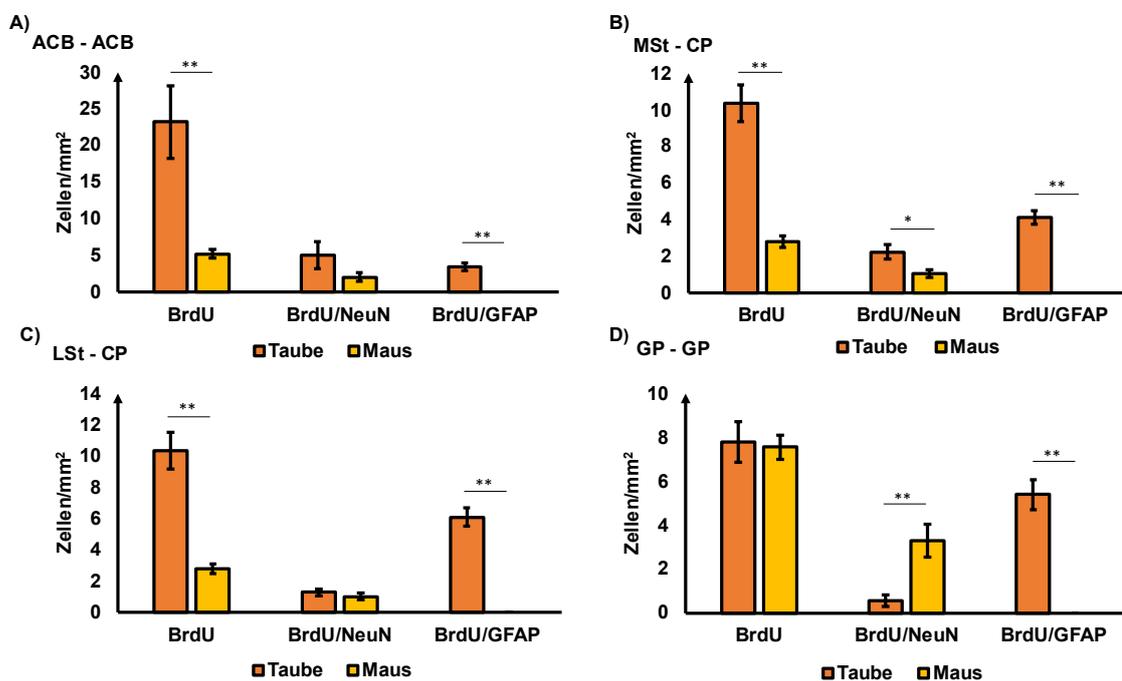
Der Kruskal-Wallis-Test lieferte auch in der zweiten Färbungsreihe aussagekräftige Ergebnisse. Beim Vergleich der beiden Nuclei accumbens zeigten sich Unterschiede zwischen BrdU+ und BrdU+/GFAP+, während bei BrdU+/NeuN+ kein Unterschied festgestellt werden konnte [KW,  $H(1) = 8,218$ ,  $p = 0,004$ ; BrdU+/NeuN+:  $H(1) = 0,112$ ,  $p = 0,738$ ; BrdU+/GFAP+:  $H(1) = 9,414$ ,  $p = 0,002$ ]. Im Vergleich zwischen dem MSt und CP konnten für alle Biomarker Unterschiede festgestellt werden [KW, BrdU+:  $H(1) = 9,000$ ,  $p = 0,003$ ; BrdU+/NeuN+:  $H(1) = 4,271$ ,  $p = 0,039$ ; BrdU+/GFAP+:  $H(1) = 9,414$ ,  $p = 0,002$ ]. Zwischen LSt und CP konnten mit Ausnahme von BrdU+/NeuN+ ebenfalls signifikante Unterschiede festgestellt werden [KW, BrdU+:  $H(1) = 9,000$ ,  $p = 0,003$ ; BrdU+/NeuN+:  $H(1) = 0,538$ ,  $p = 0,463$ ; BrdU+/GFAP+:  $H(1) = 9,414$ ,  $p = 0,002$ ]. Die Unterschiede im Globus pallidus sind ebenfalls statistisch bedeutsam, auch hier konnten Unterschiede in der Anzahl der

Signale von BrdU+/NeuN+ und BrdU+/GFAP+ festgestellt werden [KW, BrdU+:  $H(1) = 0,040$ ,  $p = 0,841$ ; BrdU+/NeuN+:  $H(1) = 8,291$ ,  $p = 0,004$ ; BrdU+/GFAP+:  $H(1) = 9,414$ ,  $p = 0,002$ ].

Die Abbildung 26 zeigt in diesem Fall den Vergleich der beiden Spezies in der zweiten Färbungsreihe mit BrdU/GFAP/NeuN. Auch hier wurde anschließend der Mann-Whitney-U-Test für den direkten paarweisen Vergleich durchgeführt.

Dieser zeigte wesentliche Unterschiede in der Anzahl der BrdU+ Signale im Vergleich der Nuclei Accumbens und des MSt und LSt der Taube zum CP der Maus [U-Test,  $p < 0,01$ ], wobei die BrdU+ Signale bei den Tauben eindeutig höher waren als bei den Mäusen.

Bei der Doppelmarkierung BrdU+/NeuN+ waren diese Signale in allen Subregionen der Taube und der Maus messbar. Allerdings zeigten sich im Globus pallidus der Maus höhere Werte als bei der Taube [U-Test,  $p < 0,01$ ] und umgekehrt im MSt der Taube höhere Werte als im CP der Maus [U-Test,  $p < 0,05$ ].



**Abb. 26** Verteilung von BrdU+, BrdU+/NeuN+ und BrdU+/GFAP+ zwischen den Spezies Taube und Maus in den verschiedenen Arealen des Striatums. **A)** Vergleich zwischen den Nuclei accumbens (ACB), **B)** Vergleich zwischen dem medialen Striatum & Caudoputamen (MSt & CP), **C)** Vergleich zwischen dem lateralen Striatum & Caudoputamen (LSt & CP), **D)** Vergleich zwischen den Globus pallidus (GP). Die Säulen zeigen Mittelwerte +/- Standardfehler. Die horizontalen Linien zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Arealen (Mann-Whitney-U-Test, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ).

In den anderen Subregionen gab es keine Unterschiede in der Verteilung von BrdU+/NeuN+ zwischen den Spezies. Bei BrdU+/GFAP+ war die Anzahl der Signale bei der Taube in allen Subregionen messbar und höher als bei der Maus [U-Test,  $p < 0,01$ ].

## 7 Diskussion

Im vorangegangenen Kapitel wurden die Ergebnisse der sowohl qualitativen als auch quantitativen Analyse dieser Arbeit zur adulten Neurogenese im Striatum von Tauben und Mäusen vorgestellt. In diesem Kapitel werden nun diese gewonnenen Erkenntnisse diskutiert, um die Ziele der Arbeit zu reflektieren und mögliche Schlussfolgerungen abzuleiten. Zunächst werden die einzelnen Marker, die in dieser Arbeit genutzt wurden, betrachtet. Dabei wird auf die Bedeutung und Funktion der einzelnen Marker auch im Zusammenhang mit BrdU eingegangen. Als Nächstes werden die wesentlichen Unterschiede zwischen Mäusen und Tauben hinsichtlich Plastizität und Quantität bei der Generierung adulter Nervenzellen diskutiert. Anschließend werden die Ergebnisse zur Analyse der subventrikulären Zone des Menschen und Makaken und mögliche unreife Neuronen im menschlichen Striatum diskutiert. Die Frage, welches Modell inwiefern besser für die Untersuchung der adulten striatalen Neurogenese geeignet ist, wird letztlich anhand der vorliegenden Daten diskutiert. Abschließend werden die Gesamtergebnisse zusammengefasst und ihre Bedeutung für die weitere Forschung diskutiert. Die Arbeit schließt mit einem Ausblick auf mögliche zukünftige Untersuchungen und die Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für das Verständnis der Neurogenese im menschlichen Gehirn sowie neurologischer Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten.

### 7.1 Die Biomarker BrdU und DCX

In den Hirnschnitten der Tauben zeigt DCX im Allgemeinen eine Vielzahl von Zellen, die sich sowohl in ihrer Morphologie als auch Funktion unterscheiden können. Dieser Biomarker findet sich in allen Subregionen des Striatums der Taube. Sie können während der Embryonalentwicklung als auch postnatal generiert worden sein. Wie bereits bekannt kann BrdU Zellen darstellen, die postnatal im adulten Gehirn generiert wurden (Miller und Nowakowski 1988). Durch die Doppelmarkierung von BrdU/DCX können somit spezifisch neu generierte Neuroblasten im adulten Striatum der Taube nachgewiesen werden und von den restlichen DCX+ Zellen

unterschieden werden. In Tauben ist die Subregion mit der höchsten Anzahl an neu generierten Neuroblasten der Nucleus Accumbens (ACB), gefolgt vom medialen Striatum (MSt). Die Region mit der niedrigsten Anzahl an neu generierten Neuroblasten ist dagegen das intermediäre Striatum (ISt).

### 7.1.1 Die Rolle von DCX: Ein Marker für Neurogenese & strukturelle Plastizität?

Die Ergebnisse einer Studie hat gezeigt, dass DCX-Signale nicht nur in neu gebildeten Zellen auftreten, sondern auch in bereits ausgereiften Zellen beobachtet werden können (Klempin et al. 2011). Dies wirft die Frage auf, ob die Rolle von DCX möglicherweise über die reine Markierung der Neurogenese hinausgeht. Um diesen Aspekt genauer zu untersuchen, wurde in der Studie von Klempin et al. (2011) die Expression von DCX in verschiedenen Hirnregionen analysiert. Dazu wurden transgene Mäuse verwendet, bei denen das grün fluoreszierende Protein (GFP) an den DCX-Promotor gekoppelt ist. Zwei verschiedene Hirnregionen wurden untersucht: der Gyrus dentatus, der als neurogene Region bekannt ist, und der piriforme Kortex, der keine neurogene Aktivität aufweist. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten interessante Unterschiede in der Expression von DCX in den beiden Hirnregionen. Im piriformen Kortex wurden DCX+ Zellen identifiziert, die überraschenderweise Eigenschaften reifer Neuronen aufwiesen. Die Eigenschaften reifer Neuronen wurde hierbei durch hohe Natrium-Ionenströme und die Fähigkeit, mehrere Aktionspotentiale zu erzeugen definiert. Auffällig war, dass im piriformen Kortex keine der GFP-markierten Zellen, die DCX exprimierten, gleichzeitig BrdU+ Signale aufwiesen. Diese Zellen hatten also bereits einen postmitotischen Zustand erreicht und konnten aufgrund ihrer Membraneigenschaften am ehesten als reifere Neuronen angesehen werden. Im Gegensatz dazu wurden im Gyrus dentatus, der als neurogene Nische gilt, DCX+ Zellen gefunden, die ebenfalls BrdU+ waren. Diese Zellen wiesen jedoch Membraneigenschaften auf, die typisch für unreife Neuronen wären. Dazu gehörten niedrige Natrium-Ionenströme und das Fehlen von Aktionspotentialen (Klempin et al. 2011). Die vielfältigen Rollen, die DCX in verschiedenen Bereichen des Gehirns spielen könnte, werden durch diese Beobachtungen deutlich. Es scheint, dass DCX nicht ausschließlich auf die Markierung der Neurogenese beschränkt ist, sondern auch an den Prozessen struktureller Plastizität beteiligt sein könnte (Bonfanti und Nacher 2012; Klempin et al. 2011). Die Expression von DCX in verschiedenen

Regionen des Gehirns deutet darauf hin, dass das Protein in verschiedenen Kontexten unterschiedliche Funktionen haben könnte. Dies könnte unter anderem die hohe Anzahl an DCX positiven Zellen im Striatum der Taube erklären. Um diesen Unterschied zwischen nicht neu generierten DCX+ Zellen und neu generierten DCX+ Zellen jedoch spezifisch feststellen zu können, dient die Doppelmarkierung von BrdU und DCX einer Zelle. Bei diesen Zellen handelt es sich nachweislich um neu gebildete unreife Neuronen im Sinne der adulten Neurogenese. Diese Doppelmarkierung erlaubt, neben der Doppelmarkierung mit BrdU/NeuN, am ehesten eine Aussage über neu gebildete Neuroblasten im adulten Gehirn.

Ähnliche Ergebnisse über den möglichen Differenzierungsgrad einer DCX+ Zelle zeigte eine andere Studie. Hierbei wurde das Vorkommen von DCX+ Zellen in der subgranulären Zone (SGZ) des Gyrus dentatus, mit besonderem Augenmerk auf ihre morphologischen Eigenschaften untersucht (Plümpe et al. 2006a). Im Rahmen dieser Studie wurden verschiedene morphologische Charakteristika identifiziert und in Zusammenhang mit der neuronalen Differenzierung gebracht. Insgesamt wurden sechs Kategorien unterschieden, die das Auftreten, die Form und die Ausprägung der Dendriten beschreiben. Innerhalb dieser Kategorien wurde eine Ordnung festgelegt, die auf eine stufenweise neuronale Reifung hinweist. Diese Reifungsstufen umfassten Zellen mit kaum vorhandenen oder sehr kurzen Dendriten über Zellen mit mittellangen und wenig ausgeprägten Dendriten bis hin zu Zellen mit ausgeprägten Dendriten, die ein sehr reifes Erscheinungsbild aufwiesen. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass ca. 65% der identifizierten DCX+ Zellen in der SGZ als sehr reif bewertet wurden, da sie gut entwickelte und stark ausgeprägte Dendriten aufwiesen. Etwa 10% dieser Zellen wiesen mittel ausgeprägte Dendriten auf. Im Gegensatz dazu wiesen etwa 20% der DCX+ Zellen entweder kleine oder gar keine Dendriten auf. Zusätzlich wurde die proliferative Aktivität dieser Zellen mit zwei verschiedenen immunhistochemischen Methoden untersucht. Als Marker für Zellteilung und Proliferation wurden BrdU und Ki67 verwendet. Die Ergebnisse beider Ansätze zeigten, dass die proliferativen DCX+ Zellen hauptsächlich in den weniger reifen Kategorien nachgewiesen werden konnten. Zellen in reiferen Entwicklungsstadien zeigten jedoch keine Anzeichen von Zellteilung und wurden daher als postmitotisch eingestuft. Diese Ergebnisse tragen zu einem umfassenderen Verständnis der morphologischen Variation und der zugrunde liegenden Entwicklungsprozesse von DCX+ Zellen in der SGZ des Gyrus dentatus bei. Die Ergebnisse betonen den

engen Zusammenhang zwischen dem morphologischen Erscheinungsbild und dem Entwicklungsstadium dieser Zellen und unterstreichen die Bedeutung der mikroskopischen Charakterisierung bei der Erforschung der neuronalen Differenzierung und Reifung (Plümpe et al. 2006b). Weitere Untersuchungen sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen und haben gezeigt, dass auch morphologisch unterschiedliche DCX+ Zellen in verschiedenen Spezies wie zum Beispiel Mäusen vorkommen (Yang et al. 2004) und neben ihrer migratorischen Funktion eine wichtige Rolle bei der Modellierung von Dendriten spielen können (Cohen et al. 2008; Melleu et al. 2013; Rao und Shetty 2004).

### 7.1.2 DCX im Striatum von Tauben und Mäusen

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse können einige Aussagen über DCX+ Zellen bei Tauben gemacht werden. Im adulten Striatum der Taube wurden morphologisch unterschiedliche DCX+ Zellen identifiziert. Insbesondere wurden Zellen mit ausgeprägten Dendriten identifiziert, die aufgrund ihrer Morphologie als trianguläre Zellen bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu weisen ovoidale DCX+ Zellen keine oder weniger ausgeprägte Dendriten auf. Diese Unterschiede deuten darauf hin, dass die triangulären Zellen einen höheren Grad an neuronaler Differenzierung erreicht haben könnten oder einem Remodellingprozess der Dendriten unterliegen können (Melleu et al. 2013; Cohen et al. 2008; Friocourt et al. 2003).

Insgesamt ist zu beachten, dass die Gesamtzahl der triangulären DCX+ Zellen deutlich geringer ist als die Zahl der ovoidalen DCX+ Zellen. Morphologisch könnten die ovoidalen Zellen daher weiterhin als unreife Neuronen mit migratorischem Potential gelten, die entweder in diesem unreifen Zustand verharren oder dabei sind an ihren Zielort zu gelangen (Melleu et al. 2013; Mezey et al. 2012; Gomez-Climent et al. 2010). Diese Vermutungen werden durch die Erkenntnisse aus anderen Untersuchungen unterstützt, die zum Beispiel in Ratten auf ähnliche Weise DCX+ Zellen identifiziert haben, die während der embryonalen Entwicklung generiert wurden und weiterhin im adulten Gehirn typische Merkmale unreifer Neuronen aufweisen. So binden zum Beispiel ausschließlich Marker, die am ehesten für Neuroblasten gelten (DCX, PSA-NCAM) wobei die Bindung von Biomarkern wie NeuN oder für gliale Marker komplett fehlen (Gómez-Climent et al. 2008; Gomez-Climent et al. 2010).

Im Striatum der Maus finden sich DCX+ Zellen in allen Subregionen ohne signifikante Unterschiede in der räumlichen Verteilung. Diese Zellen zeichnen sich durch

eine ausschließlich ovoidale Morphologie aus und weisen keine zusätzliche BrdU-Markierung auf. Im Gegensatz dazu ist die Anzahl der ovoidalen DCX+ Zellen bei Tauben deutlich höher im dreistelligen Bereich, verglichen mit einstelligen Werten bei Mäusen. Aus diesem Zusammenhang kann der Schluss gezogen werden, dass die Phase der unreifen Neuronen im Kontext der adulten Neurogenese in der Maus im Vergleich zur Taube möglicherweise in dem gegebenen Zeitraum nicht mehr adäquat nachweisbar oder bereits abgeschlossen ist (Snyder et al. 2009; Steiner et al. 2004; Ben Abdallah et al. 2010; Meskenaite et al. 2016).

Besonders bemerkenswert ist die spezifische Lokalisation dieser ovoidalen DCX+ Zellen im Gehirn von Mäusen. Ihre räumliche Verteilung erstreckt sich hauptsächlich außerhalb des Striatums unter anderem entlang der SVZ, zwischen Caudoputamen und den lateralen Seitenventrikeln sowie in Angrenzung zum Corpus callosum. In Anbetracht der subventrikulären Zone (SVZ) entlang der lateralen Seitenventrikel, erscheint das Vorkommen dieser Zellen an diesen Stellen schlüssig. Von besonderem Interesse ist auch die Kontinuität der ovoidalen DCX+ Zellen entlang des Corpus callosum. Dies legt die Hypothese nahe, dass es sich hierbei um migrierende DCX+ Zellen handeln könnte, die ihren endgültigen Bestimmungsort, sei es das Striatum oder eine andere Hirnregion, noch nicht erreicht haben. Darüber hinaus deuten die morphologischen Merkmale dieser Zellen auf unreife Neuronen hin, wie bereits zuvor erläutert wurde. Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, zeigen die DCX+ Zellen in unmittelbarer Nähe des Corpus callosum ovoidal geformte Zellen ohne Dendriten. Dies spricht für unreife Neuronen, mit einer potentiell bestehenden Migrationsfähigkeit.

Das Fehlen von BrdU-Markierungen in diesen Zellen könnte darauf hindeuten, dass es sich um unreife Neuronen handelt, die entweder aus der embryonalen Neurogenese stammen oder bereits vor der Applikation von BrdU im adulten Gehirn entstanden sind. Die Lokalisation deutet darauf hin, dass es sich außerdem bei diesen Zellen möglicherweise um Neuroblasten handelt, die mit dem rostralen Migrationsstrom (RMS) in Verbindung gebracht werden können - ein Phänomen, das unter anderem bei Nagetieren im adulten Gehirn gut nachgewiesen ist (Lois et al. 1996; Lois und Alvarez-Buylla 1994).

Im Gegensatz zu anderen Studien, die sich auf hauptsächlich sagittale Schnittbilder stützen, trägt eine in diesem Zusammenhang zu erwähnende Studie unter anderem

dazu bei, den rostralen Migrationsstrom im adulten Gehirn von Nagetieren auch in koronaren Schnittbildern zu untersuchen (Bordiuk et al. 2014). Die Verteilung der DCX+ Zellen bei den Mäusen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, korreliert mit den Ergebnissen dieser Studie, die den rostralen Migrationsstrom in solchen Schnittbildern nachweist und unterstützt die Annahme, dass es sich hierbei auch um Neuroblasten auf dem Weg zum Bulbus olfactorius handeln könnte (Abb.10).

## 7.2 Die Biomarker BrdU und GFAP

Neben der Verwendung von DCX wurde auch der Biomarker GFAP verwendet, welcher nicht nur in Astrozyten, sondern auch in Stammzellen zu finden ist. Diese spezifische Markierung ermöglicht die Darstellung von Astrozyten und Stammzellen im gesamten adulten Gehirn (Doetsch et al. 1997b).

Bei Tauben konnte festgestellt werden, dass eine BrdU/GFAP-Doppelmarkierung vorhanden ist, während solch eine Doppelmarkierung bei Mäusen nicht nachgewiesen wurde. Dies betont die Unterschiede zwischen den beiden Tierarten. Es ist jedoch zu beachten, dass sowohl das Fehlen von BrdU/GFAP- bei Mäusen als auch die BrdU/GFAP-Doppelmarkierungen bei Tauben nicht alle BrdU+ Zellen in beiden Spezies hinreichend erklären. Einige dieser Zellen wurden daher nicht durch die Doppelmarkierung von BrdU in Kombination mit DCX, GFAP oder NeuN erfasst. Das deutet darauf hin, dass möglicherweise weitere neu generierte Zelltypen BrdU aufnehmen könnten, zusätzlich zu Astrozyten und Neuronen. Um solche Zellen, wie beispielsweise Mikroglia oder Oligodendrozyten, sicher zu identifizieren, wäre es notwendig, andere spezifische Biomarker neben GFAP einzusetzen um ihre Beziehung zu BrdU zu bewerten (Barbarese et al. 1988; Mei et al. 2013; Bennett et al. 2016; Bergles und Richardson 2015).

Untersuchungen haben beispielsweise gezeigt, dass die Oligodendrogenese bei adulten Säugetieren von Vorläuferzellen aus dem Hirnparenchym hervorgehen. Die oligodendrozytären Progenitorzellen stammen aus den ventrikulären Zonen des Gehirns und Rückenmarks und wandern während ihrer Entwicklung im sich entwickelnden zentralen Nervensystem in das Hirnparenchym ein. Schließlich differenzieren sie sich zu myelinisierenden Oligodendrozyten. Oligodendrozytäre Progenitorzellen bleiben außerdem als Zellen im postnatalen Zentralnervensystem bestehen, teilen sich weiter und bilden weiterhin myelinisierende Oligodendrozyten. Bei Nagetieren nimmt diese Rate im Verlauf des Erwachsenenlebens ab (Bergles und

Richardson 2015). Ähnliches gilt für Mikroglia im zentralen Nervensystem. Auch sie sind proliferativen Veränderungen ausgesetzt und generieren fortwährend neue Mikroglia. Somit halten sie den Umsatz an Mikroglia im Hirnparenchym stabil (Askew et al. 2017).

Diese Beobachtungen könnten dazu beitragen, die höhere Anzahl BrdU+ Zellen bei Mäusen und Tauben zu erklären. Sie liefern eine plausible Erklärung dafür, dass einige dieser restlichen BrdU+ Zellen neu gebildete Oligodendrozyten oder Mikroglia darstellen könnten, die in dieser spezifischen Farbkombination nicht nachweisbar sind. Dies hebt die komplexen Mechanismen der Gliogenese hervor und betont die Notwendigkeit, spezifischere Marker zu verwenden, um verschiedene Gliazelltypen präziser zu identifizieren und ihre mögliche Beteiligung an der adulten Neurogenese besser zu verstehen.

### 7.3 Die Biomarker BrdU und NeuN

Nach Bewertung der Biomarker DCX und GFAP separat sowie in Verbindung mit BrdU wird der Biomarker NeuN bewertet, bei dem es sich, wie bereits erwähnt, um ein spezifisches Kernprotein des Nervensystems von Neuronen in Wirbeltieren handelt (Gusel'nikova und Korzhevskiy 2015b; Mullen et al. 1992). Dieser Marker konnte wie auch in anderen Arbeiten, erfolgreich in Kombination mit BrdU in verschiedenen Spezies, wie beispielsweise Mäusen (C57BL/6), Hühnern (*Gallus domesticus*), Tauben (*Columba livia*), Schafen und Makaken (*Macaca mulatta*) nachgewiesen werden (Bondolfi et al. 2004; Mezey et al. 2012; Ansorg et al. 2015; Brus et al. 2013; Kohler et al. 2011). In der Taube tritt die Doppelmarkierung BrdU/NeuN in allen Subregionen des Striatums auf und erreicht die höchste Anzahl im medialen Striatum, gefolgt vom lateralen Striatum. Im Striatum der Maus tritt die adulte Neurogenese in allen Subregionen auf, wobei es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den Subregionen gibt. Dieses Ergebnis belegt, dass in beiden Spezies die Differenzierung von neu gebildeten reifen Neuronen im Striatum nachweisbar ist und dass wahrscheinlich auch die Integration in das neuronale Netzwerk erfolgt sein könnte. Um dies allerdings genauer zu überprüfen, wären weitere immunhistochemische Marker wie z.B. Calbindin oder Calretinin notwendig (Brandt et al. 2003; van Praag et al. 2002; Baimbridge et al. 1992).

Zuvor wurde festgestellt, dass die BrdU-positiven Zellen ohne Doppelmarkierung möglicherweise verschiedenen Zelltypen wie beispielsweise Gliazellen angehören

könnten. Es ist jedoch ebenfalls von Bedeutung zu berücksichtigen, dass möglicherweise nicht alle Neuronen dieser Hirnregionen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, NeuN exprimieren. Verschiedene Studien zeigen, dass NeuN nicht in allen neuronalen Populationen exprimiert wird. Beispielsweise sind Purkinje-Zellen und bestimmte Neuronen in der Retina konsequent NeuN-negativ (Wolf et al. 1996). Darüber hinaus weist die NeuN-Expression in der Substantia nigra eine hohe Variabilität auf, wobei eine Vielzahl von Dopaminneuronen wenig oder kein NeuN exprimieren (Cannon und Greenamyre 2009). Diese Erkenntnisse unterstreichen, dass NeuN, obwohl weit verbreitet als neuronaler Marker genutzt, nicht universell in allen Neuronen präsent ist.

In Anbetracht dessen, dass auch in anderen Teilen des Nervensystems bestimmte Neuronentypen NeuN- sein können, ist es möglich, dass ähnliche Ausnahmen in diesen Regionen existieren. Es kann folglich nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die BrdU+ und NeuN- Zellen, die in dieser Studie identifiziert wurden, Neuronen sind. Weitere Untersuchungen unter Verwendung zusätzlicher neuronaler Marker könnten erforderlich sein, um die genaue Identität dieser Zellen zu klären.

Zusammenfassend ist die Rate adulter Neurogenese in der Maus deutlich geringer, jedoch lassen sich eindeutige migratorische Bahnen feststellen. Außerdem wurden in der Maus ausschließlich neu gebildete reife Neuronen festgestellt, was darauf hindeuten könnte, dass die adulte Neurogenese bei diesen Mäusen bereits vollständig abgelaufen ist und die Proliferation neuer Neuronen sistiert bzw. früher beendet wurde.

## 7.4 Vergleich der funktionell äquivalenten Regionen zwischen Maus und Taube

Nachdem die Bedeutung der einzelnen Marker diskutiert wurde, wird im folgenden Abschnitt die Verteilung dieser Marker in den verschiedenen Subregionen des Striatums von Mäusen und Tauben betrachtet. Außerdem wird ihre mögliche funktionelle Bedeutung diskutiert.

### 7.4.1 Vergleich des ventralen Striatums

Die Untersuchung der ventralen striatalen Areale hat bemerkenswerte Ergebnisse im Hinblick auf striataler adulter Neurogenese bei Tauben erbracht. Verglichen mit den anderen Subregionen im Striatum der Taube, scheint der Nucleus accumbens

eine spezielle Rolle einzunehmen. Die Analyse zeigt eine hohe Anzahl von Zellen, die durch DCX-Markierung gekennzeichnet ist. Interessanterweise ist diese Markierung in höchster Anzahl im Nucleus accumbens zu finden. Die Doppelmarkierung BrdU/DCX und der einzelnen DCX-Signale legt nahe, dass die adulte Neurogenese und neuronale Plastizität in dieser Region am höchsten sind. Dabei ist anzumerken, dass diese Region als ein Teil der Kernregion des gesamten Nucleus accumbens betrachtet wird (Bruce et al. 2016a).

Die vielfältigen Funktionen des Nucleus accumbens sind bereits bekannt, er ist eine Schlüsselstruktur im Belohnungssystem des Gehirns und fungiert als funktionelle Schnittstelle zwischen dem limbischen und dem motorischen System (Mogenson et al. 1980; Wise 1982). Der Nucleus accumbens spielt eine wesentliche Rolle bei verschiedenen Verhaltensweisen wie Fortbewegung, Lernen, Impulsivität, Risikoverhalten, Fressverhalten, sexueller Motivation sowie Anreiz und Belohnung (Roberts et al. 2012; Swanson et al. 1997; Everitt et al. 1991; McCullough et al. 1993; Basar et al. 2010; Kuhnen und Knutson 2005; Kelley et al. 2005; Everitt 1990; Di Chiara 1995; Berns et al. 2001). Er beeinflusst maßgeblich die Wahl von zielgerichteten Handlungen und dient nicht nur als Belohnungszentrum. Sein Kern verstärkt die Wahrnehmung von motivierenden Reizen, während die Hüllregionen Handlungen, die als irrelevant oder nicht belohnend angesehen werden, unterdrücken. Dies optimiert die Effizienz bei der Erreichung von Zielen. Darüber hinaus verarbeitet der Nucleus accumbens die Ergebnisse von Handlungen, welche wiederum die Richtung von zukünftigen Handlungen beeinflussen (Floresco 2015b).

Vor diesem Hintergrund scheinen die erhöhte neuronale Plastizität und die höhere Rate adulter Neurogenese im ACB von Tauben im Vergleich zu anderen Subregionen für die kontinuierliche Anpassung und Optimierung zielgerichteter Handlungen wesentlich zu sein. Dies könnte es Tauben ermöglichen, effizient auf sich ändernde Umweltbedingungen und Belohnungsreize zu reagieren. Die Fähigkeit, neue Neuronen in den ACB zu integrieren, unterstützt die Modulation und Feinabstimmung von Verhaltensstrategien, die notwendig sind, um erfolgreich in ihrer komplexen Umwelt zu navigieren und zu agieren. Da Tauben aufgrund ihrer Flugfähigkeit komplexe koordinative Herausforderungen bewältigen müssen, ist eine hohe neuronale Plastizität besonders vorteilhaft. Es ist daher nachvollziehbar, dass der ACB bei Tauben eine hohe Rate an Neurogenese aufweist, da dies die notwendige

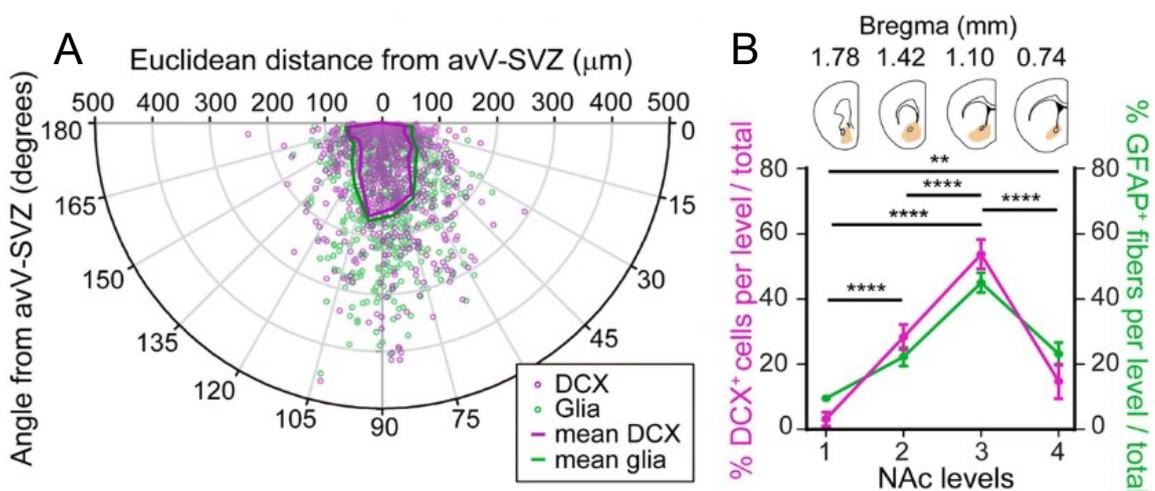
Flexibilität und Anpassungsfähigkeit bietet, um die vielfältigen Anforderungen ihrer Lebensweise, einschließlich Navigation und Nahrungssuche, zu bewältigen.

Bei der Untersuchung der Maus ist dies weniger offensichtlich. Während im Nucleus accumbens von Tauben eine erhöhte Aktivität beobachtet wird, ist sie im Vergleich bei Mäusen weniger ausgeprägt. Dennoch können auch bei der Maus DCX-Signale im Nucleus accumbens gemessen werden. Vermutlich laufen allerdings bei Tauben diese Prozesse in einer höheren Rate ab.

Das zeigt sich auch in der höheren Anzahl von BrdU/DCX Doppelmarkierungen im Nucleus accumbens. Sie weisen darauf hin, dass neu generierte Neuroblasten sich vermehrt in dieser Region aufhalten und zu reifen Neuronen differenzieren. Entlang der anterior-posterioren Achse im ACB von Tauben scheinen sich die Neuroblasten vermehrt in der mittleren Ebene (A 11.75) anzusiedeln. Bei neu generierten Neuroblasten (BrdU/DCX) sind allerdings diese Unterschiede nicht zu erkennen. Hier scheinen sie gleichmäßig verteilt zu sein. Im Gegensatz dazu sieht man bei den neu generierten Neuronen (BrdU/NeuN) einen deutlichen Trend. Sie scheinen vermehrt in der posterioren Ebene (A 10.75) vorzukommen. Geht man davon aus, dass die DCX-ov. Zellen eine Migrationsfähigkeit besitzen, scheint es insgesamt so, als hätten die Neuroblasten das Ziel die posteriore Ebene des ACB zu erreichen. Sobald sie dort angekommen sind, könnten sie sich zu reifen Neuronen differenzieren. Es könnte aber auch sein, dass diese unreifen Neuronen ganz andere, weiter entfernte Hirnregionen als Ziel haben. Um diese Vermutungen weiter zu erforschen wären weitere Untersuchungen speziell im ACB notwendig. Somit könnten die neu generierten Neuronen (BrdU/NeuN) auch in das neuronale Netzwerk integriert sein. Insgesamt ergänzen sich diese Beobachtungen gut und weisen auf einen Trend oder eine Vermutung hin.

Die räumliche Nähe des Nucleus accumbens zur SVZ könnte auch erklären, warum die Dichte von potentiell migrierenden unreifen Neuronen in dieser speziellen Hirnregion am höchsten ist. Schließlich werden sie an ihrem Ursprungsort, der SVZ, in unmittelbarer Nähe des Nucleus accumbens generiert. Dies könnte mit dem Prinzip eines Konzentrationsgradienten erklärt werden, wonach die höchste Dichte an unreifen Neuronen in unmittelbarer Nähe ihres Ursprungsortes zu finden ist. Dort werden die Neuronen generiert und migrieren, wobei die Dichte mit zunehmender Entfernung vom Ursprungsort abnimmt. Neue Erkenntnisse aus einer kürzlich

veröffentlichten Studie von García-González et al. (2021) zeigen detaillierte Mechanismen und Muster dieser Migration. Immunhistochemische Analysen zeigen, dass DCX+ Neuroblasten aus der anteroventralen subventrikulären Zone (avV-SVZ) in den Nucleus accumbens migrieren. Diese Migration erfolgt entlang von GFAP+ Gliafasern, die als Leitstrukturen dienen und die Richtung der Migration vorgeben. Die euklidische Distanz, die den Abstand zwischen dem Ursprungsort der Zellen in der V-SVZ und ihrem Zielort im ACB misst, zeigt den gradientenförmigen Übergang der Zellen von ihrem Ursprungsort zu ihrem Zielort. Diese Methode zeigt, dass die Dichte der Neuroblasten in der Nähe der V-SVZ am höchsten ist und zum ACB hin abnimmt. Ebenso wurde die Verteilung von DCX+ Neuroblasten und GFAP+ Gliafasern entlang der anterior-posterioren Achse im ACB repräsentativ in vier Bregma Ebenen dargestellt. In den anterioren Ebenen 1 - 3 (Abb. 27) wurde eine zunehmende relative Verteilung von DCX+ Neuroblasten und GFAP+ Gliafasern beobachtet, was auf neurogene Aktivität und Migration in diesem Bereich hinweist. Sie erreicht ihr Maximum in Ebene 3 (Abb. 27). In der posterioren Ebene 4 (Abb. 27) nimmt die Verteilung der Neuroblasten und Gliafasern hingegen wieder ab, was auf das Ende der Migration und eine mögliche Integration in bestehende neuronale Netzwerke hindeutet. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass chronischer neuropathischer und entzündlicher Schmerz die Neurogenese im ACB signifikant erhöht. Mäuse, die chronischen oder entzündlichen Schmerzen ausgesetzt waren, wiesen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine höhere Anzahl neu gebildeter DCX+ Neuroblasten im ACB auf. Diese pathologischen Veränderungen führten zu einer



**Abbildung 27. DCX+ Neuroblasten und Gliazellen von der anteroventralen V-SVZ sowie im Nucleus accumbens der Maus.**  
**A)** Euklidische Distanz von DCX+ Neuroblasten (Magenta) und Gliafasern (Grün) von der anteroventralen V-SVZ. **B)** Prozentuale Verteilung von DCX+ Neuroblasten (Magenta) und GFAP Fasern (Grün) entlang der antero-posterioren Achse auf vier rostro-kaudalen Ebenen des Nucleus accumbens der Maus. Abbildung adaptiert aus 'Neurogenesis of medium spiny neurons in the nucleus accumbens continues into adulthood and is enhanced by pathological pain', von García-González, D., Dumitru, I., Zuccotti, A. et al., erschienen im *Molecular Psychiatry*, 26, 4616–4632 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0823-4>. Lizenziert unter CC BY 4.0.

verstärkten Migration und Differenzierung von Neuroblasten, was auf eine adaptive Reaktion des Gehirns auf chronischen Schmerz hindeutet (García-González et al. 2021). Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass neu generierte Neuroblasten an ihrem Ursprungsort eine höhere Dichte aufweisen und dass diese Dichte mit der Migration dieser Zelltypen in der Peripherie abnimmt. Darüber hinaus liefern sie wichtige Hinweise auf mögliche Mechanismen, wie Neuroblasten im adulten Gehirn zu ihrem Zielort migrieren können. Außerdem zeigt sich, dass der ACB auch im adulten Gehirn modulierenden Prozessen unterworfen ist. Ähnliche Ergebnisse können in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden. Auch hier konnte adulte Neurogenese im ACB von Tauben mit Unterschieden entlang der anterior-posterioren Achse nachgewiesen werden.

#### 7.4.2 Vergleich des dorsalen Striatums

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Untersuchung der dorsalen striatalen Areale. Hier umfassen die dorsalen striatalen Anteile der Taube das MSt und das LSt, die insgesamt als die assoziativ-limbischen und sensorimotorischen striatalen Regionen gelten. Diese können mit dem Caudoputamen der Maus verglichen werden, welches funktionell ähnlich eingebunden ist. Interessanterweise wurden sowohl bei der Taube als auch bei der Maus entlang der anterior-posterioren Achse im dorsalen Striatum keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Biomarker festgestellt.

Jedoch ist die Plastizität bei der Taube auch in diesen Regionen wesentlich höher, was an der hohen Anzahl von DCX-Signalen, insbesondere den ovoidalen DCX-Signalen, erkennbar ist. Bei der Maus sind solche Signale nur vereinzelt zu finden und es gibt keine offensichtlichen morphologischen Unterschiede, wie sie bei der Taube beobachtet werden.

Auffällig ist, dass sich bei beiden Spezies in diesen funktionell äquivalenten Regionen neu differenzierte Neuronen befinden. Dies deutet auf eine stattgefunden adulte striatale Neurogenese hin. Bei der Maus scheint jedoch die adulte Neurogenese in einem früheren Stadium abgeschlossen zu sein als bei der Taube. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte in den unterschiedlichen Bewegungsarten der beiden Spezies liegen. Während Vögel fliegen können und dadurch unterschiedliche koordinative Herausforderungen meistern müssen, könnte dieser relevante Unterschied im Vergleich zu Mäusen bereits dazu führen, dass die

postnatale Entwicklung in diesen striatalen Regionen bei Mäusen früher abgeschlossen wird. Möglicherweise trägt die höhere neuronale Plastizität in der Taube zu einer besseren koordinativen Anpassungsfähigkeit bei, während diese bei der Maus eine weniger wichtige Rolle spielen.

Ein kritischer Punkt ist, dass die funktionell äquivalenten Areale in beiden Spezies nicht eindeutig voneinander isoliert und getrennt, sondern nur annähernd betrachtet werden können. Es gibt anatomische Unterschiede und oft fehlen klare Grenzen oder anatomische Landmarken, die eine klare Abgrenzung ermöglichen. Insbesondere das ventrale Striatum, bzw. die Regionen, die den gesamten Nucleus Accumbens in der Taube repräsentieren, bestehen aus komplexen, teils ineinander verzahnten Strukturen. Das Caudoputamen der Maus ist beispielweise durch die Einteilung in ihre Striosomen und Matrix auch nicht eindeutig in funktionelle Subregionen einteilbar. Die hier angewandte Methodik hat daher gewisse Limitierungen, insbesondere bei der präzisen Abgrenzung komplexer Strukturen, wie sie beispielsweise im ventralen Striatum der Taube und bei der exakten Unterteilung des Caudoputamens in seine funktionellen Subregionen vorkommen.

Ungeachtet dieser Einschränkungen konnten jedoch wichtige Erkenntnisse im Vergleich beider Spezies gewonnen werden. Es ist offensichtlich, dass ein Bereich des ventralen Striatums der Taube, insbesondere der von Reiner et al. (2014) definierte Nucleus accumbens, sich deutlich vom ACB der Maus unterscheidet. Insgesamt zeigt das Taubengehirn eine deutlich höhere Plastizität und Rate an adulter Neurogenese. Dies ist auch an der höheren proliferativen Aktivität erkennbar, die durch BrdU gekennzeichnet ist.

Zusammenfassend sind beide Spezies geeignete Modelle zur Untersuchung der adulten striatalen Neurogenese. Ihre Eignung hängt jedoch von der spezifischen Fragestellung ab. Bei quantitativen Analysen adulter Neurogenese ist das Taubengehirn wegen seiner erhöhten Plastizität und dem Umfang der Neurogenese vorzuziehen. Hierbei können auch in einzelnen Subregionen durch die höhere Anzahl an Signalen diskretere Unterschiede festgestellt werden. Die Maus hingegen ist besonders nützlich für Untersuchungen zu Migrationsbahnen und aufgrund ihrer genetischen Nähe zum Menschen auch für die Erforschung von Krankheiten im Zusammenhang mit adulter Neurogenese geeignet. Zukünftige Forschungen könnten sich darauf konzentrieren, spezifischere Regionen mit detaillierteren histochemischen

Färbungen zu untersuchen, wie sie von Bruce et al. (2016) durchgeführt wurden, um so genauere Erkenntnisse über die Rolle des ventralen Striatums bei der adulten striatalen Neurogenese in Tauben zu gewinnen (Bruce et al. 2016a). Dieses Areal scheint eine besondere Rolle bezüglich adulter striataler Neurogenese in Tauben einzunehmen.

### 7.4.3 Vergleich des Globus pallidus

Der Globus pallidus von Vögeln und Säugetieren ist in vielen Bereichen funktionell äquivalent zueinander. Sie besitzen eine ähnliche neurochemische Zusammensetzung, die sich von den striatalen Regionen unterscheidet und pallidale Eigenschaften besitzt, wie ein Neuropil mit hohen Mengen von GAD, ENK, SP sowie niedrige Mengen von ChAT, TH, CALB und PARV. Darüber hinaus sind die Vorläuferregionen, aus denen die pallidalen Strukturen während der embryonalen Entwicklung entstehen, äquivalent und haben vergleichbare Transkriptionsfaktoren, die eine Schlüsselrolle in der Entwicklung dieser Strukturen übernehmen, wie z.B. Nkx2.1 (Kuenzel et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit konnten neben dem Striatum auch im Globus pallidus beider Spezies neu gebildete reife Neuronen (BrdU/NeuN) im Rahmen der adulten Neurogenese nachgewiesen werden, wenn auch in sehr geringem Ausmaß. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Anzahl der DCX+ Signale in den Basalganglien der Tauben deutlich höher ist als in den Basalganglien der Maus. Der Globus pallidus der Taube hat eine viel geringere Anzahl von DCX+ Signalen als das Striatum der Taube. Vergleicht man jedoch den Globus pallidus zwischen den Spezies, so hat die Taube immer noch eine signifikant höhere Anzahl an DCX+ Signalen als die Maus. Dies deutet auf einen spezies-spezifischen Unterschied in der Expression von DCX in den Basalganglien hin, die bei Tauben generell deutlich höher ist als bei Mäusen.

Die Arbeit von Melleu et al. (2013) beschäftigte sich mit der Verteilung von DCX im gesamten Telencephalon von Tauben und zeigte ein ähnliches Ergebnis. Sie stellten unter anderem fest, dass DCX auch in den Basalganglien wie z.B. im dorsalen Striatum sowie im Nucleus accumbens in hoher Anzahl vorkommt, während es im Globus pallidus vergleichsweise geringer ausfällt.

Untersuchungen haben gezeigt, dass adulte Neurogenese und neuronale Plastizität auch in verschiedenen Hirnregionen, darunter die Amygdala von Ratten, Makaken und Primaten (Bernier et al. 2002; Saul et al. 2015; Sorrells et al. 2019) in kortikalen Hirnregionen von Mäusen und Ratten (Magavi et al. 2000; Tamura et al. 2007) sowie in der Substantia nigra von Mäusen (Zhao et al. 2003) nachweisbar sind (Jurkowski et al. 2020).

Diese Studien verdeutlichen die generelle Fähigkeit zur adulten Neurogenese und neuronalen Plastizität in verschiedenen Hirnregionen und unterstützen die Möglichkeit, dass auch im Globus pallidus adulte Neurogenese stattfinden kann.

Die geringe Neurogenese im Globus pallidus deutet auf eine potentielle neuronale Plastizität dieser Struktur hin, ähnlich wie in anderen Hirnregionen. Die Mechanismen und funktionellen Konsequenzen dieser neuen Neuronen sind jedoch noch unklar. Die höhere Anzahl neu gebildeter Neuronen bei Mäusen könnte auf speziesspezifische Unterschiede in der pallidalen Neurogenese hinweisen, die möglicherweise mit unterschiedlichen motorischen und kognitiven Anforderungen zusammenhängen. Diese Überlegungen basieren jedoch auf den aktuellen Erkenntnissen dieser Arbeit und erfordern weitere Untersuchungen, um genauer verstanden zu werden.

Eine mögliche Erklärung könnte in den anatomischen Unterschieden des Globus pallidus zwischen den beiden Spezies liegen. Bei Mäusen besteht der Globus pallidus aus gut definierten medialen und lateralen Anteilen, die unterschiedliche Rollen in der Bewegungsmodulation spielen (Kita, 2007). Diese Unterteilung könnte zu einer differenzierteren Kontrolle motorischer Funktionen führen, was eine höhere Neurogenese unterstützen könnte. Im Gegensatz dazu ist der Globus pallidus bei Tauben nicht in mediale und laterale Anteile unterteilt und wird als eine einheitliche Struktur betrachtet (Bruce et al. 2016a). Dies könnte zu unterschiedlichen funktionellen Anforderungen und daher zu einer geringeren Ausprägung der Neurogenese führen.

Eine weitere mögliche Erklärung für die höhere nachweisbare Plastizität im Striatum und Globus pallidus der Tauben könnten die unterschiedlichen Haltungsbedingungen sein. Die in dieser Arbeit untersuchten Tauben hatten die Möglichkeit, ihren Käfig zu verlassen und im Freiflug ständig neue Umweltbedingungen zu erkunden. Diese Möglichkeit, sich frei zu bewegen und komplexe Umgebungen zu erleben,

bietet eine Vielzahl sensorischer und motorischer Reize, die die neuronale Plastizität fördern können.

Im Gegensatz dazu wurden die Mäuse in Käfigen gehalten, die als "*enriched environment*" gestaltet waren. Diese stimulierende Umgebung führte ebenfalls zu einer höheren Rate adulter Neurogenese, wie frühere Studien gezeigt haben (Bruehl-Jungerman et al. 2005; Meshi et al. 2006; Grońska-Pęski et al. 2021). Obwohl eine stimulierende Umgebung verschiedene Objekte und verstärkte soziale Interaktionen beinhaltet, könnte die sensorische und motorische Stimulation in einer solchen kontrollierten Umgebung im Vergleich zum Freiflug eingeschränkter sein. Der Freiflug bietet eine unvorhersehbare und dynamische Umgebung, die ständige Anpassungen und Lernprozesse erfordert und daher möglicherweise einen stärkeren Reiz für die adulte Neurogenese darstellt. Zudem konnte herausgefunden werden, dass die Rate der Neurogenese bei freilebenden Vögeln höher ist als bei Vögeln in Käfighaltung (Barnea und Nottebohm 1994).

Diese unterschiedlichen Lebensbedingungen könnten daher neben den spezies-spezifischen Unterschieden eine weitere Erklärung für die Anzahl der nachweisbaren DCX+ Signale und damit für die neuronale Plastizität in den Basalganglien der untersuchten Tiere liefern. Es ist plausibel, dass die größere Stimulation durch den Freiflug bei den Tauben zu einer höheren neuronalen Aktivität und damit zu einer höheren Neurogenese im Vergleich zu den in Käfigen gehaltenen Mäusen führt.

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse erscheint es durchaus möglich, dass auch pallidale adulte Neurogenese vorliegen kann und, wenn auch im geringen Ausmaß, eine gewisse neuronale Plastizität in unterschiedlicher Ausprägung im Globus pallidus beider Spezies nachweisbar ist.

## 7.5 Die subventrikuläre Zone des Menschen und Makaken im zytoarchitektonischen Vergleich

Im vorangegangenen Ergebnisteil wurde die zytoarchitektonische Unterteilung der adulten subventrikulären Zone (SVZ) im menschlichen Gehirn detailliert beschrieben. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studien von Quinones-Hinojosa et al. (2006) und Gil-Perotin et al. (2009) wurde die SVZ von Menschen und Makaken, die in dieser Arbeit analysiert wurden, in spezifische Schichten unterteilt (Quiñones-Hinojosa et al. 2006b; Gil-Perotin et al. 2009a). Es wurden jedoch

Unterschiede in der genauen Einteilung dieser Schichten im Vergleich zu den oben zitierten Studien festgestellt.

Die erste Schicht, die in den zuvor zitierten Studien beschrieben wurde, ist die Ependymschicht. Diese liegt direkt an den lateralen Ventrikeln und stellt die erste Grenze zum Ventrikel dar. Wie in den anderen Studien bildet diese Schicht auch in dieser Arbeit den ersten Abschnitt. Anschließend folgt ein wesentlicher Unterschied in der Unterteilung der Schichten. In den vorhergehenden Studien folgt auf die ependymale Schicht eine hypozelluläre Schicht, die sich durch eine hohe GFAP+ Reaktivität auszeichnet, gefolgt von einer dritten Schicht aus Astrozyten. Im Gegensatz dazu wurde in dieser Studie eine Zone mit hoher GFAP+ Reaktivität nachgewiesen, die jedoch unterteilt ist in eine hypozelluläre Schicht, in der nur wenige Zellen nachweisbar waren, und eine dichte Zellschicht mit GFAP- Zellkörpern, die ebenfalls eine hohe GFAP+ Hintergrundreaktivität aufwies. Nach dieser Einteilung folgt als vierte Schicht der astrozytäre Zellverband.

Eine weitere Besonderheit lässt sich in der intermediären Zone der SVZ beobachten. Hier kann zwischen den Schichten 2b und 4 noch eine dritte Schicht, die GFAP- ist, festgestellt werden (Abb. 9). Diese wurde auch in der Arbeit von Quinones-Hinojosa et al. (2006) beschrieben und als *Gap-Layer* bezeichnet (Quiñones-Hinojosa et al. 2006b).

Die genaue Identität der Zellen, die in Schicht 2b vorkommen, bleibt in dieser Arbeit ungeklärt. Es könnte sich entweder um weitere fehlplatzierte Ependymzellen oder um verschiedene Gliazelltypen handeln. Bemerkenswert ist, dass sowohl in der Ependymschicht als auch in der Schicht 2b Ki67+ und Sox2+ Signale nachweisbar sind. Diese Marker könnten auf das Vorhandensein proliferativ aktiver Progenitorzellen hinweisen. Es ist jedoch unklar, ob es sich dabei um neuronale oder gliale Vorläuferzellen handelt.

Die SVZ von Makaken weist ähnliche Merkmale auf. Obwohl die Schichtdicken unterschiedlich sein können, sind sie klar voneinander abgegrenzt. Auch bei Makaken wurden Sox2+ Signale in der Ependymschicht und der Schicht 2b gefunden, was ebenfalls auf das Vorhandensein von Progenitorzellen hindeuten könnte. Im Gegensatz zu den humanen Hirnschnitten wurden in der SVZ der Makaken jedoch keine Ki67+ Signale gefunden.

Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass es in der Ependymschicht und der Schicht 2b des Menschen Zellen gibt, die proliferativ aktiv sind und möglicherweise neben Sox2 sogar auch andere Transkriptionsfaktoren aufweisen, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Man könnte spekulieren, dass es sich bei diesen Zellen um Progenitorzellen handelt, die die Fähigkeit besitzen, sowohl neue Nervenzellen als auch beispielsweise Oligodendrozyten zu bilden. Dies könnte ein Zeichen für eine anhaltende adulte Neurogenese oder Oligodendrogenese sein, was darauf hindeutet, dass in der SVZ auch im hohen Alter zumindest eine niedrige proliferative Aktivität herrscht (Zhang et al. 2018).

## 7.6 Die hypozelluläre Schicht als Überbleibsel

Die hypozelluläre Schicht (2a), welche in beiden zuvor zitierten Studien beschrieben wurde und auch in dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte, unterscheidet sich deutlich von anderen Spezies. Die SVZ der Maus ist zum Beispiel ganz unterschiedlich organisiert, wie sie zuvor in der Einleitung beschrieben wurde (Doetsch et al. 1997b). Aufgrund dieser Besonderheit ergeben sich Fragen bezüglich ihres Vorkommens in der adulten SVZ von Menschen und Makaken. Wie zuvor von Gil-Perotin et al. (2009) erwähnt, könnte diese hypozelluläre Region als ein anatomisches Überbleibsel betrachtet werden, das ursprünglich als Migrationspfad für neu gebildete Neuroblasten gedient haben könnte, um sie vom restlichen Hirnparenchym zu trennen (Gil-Perotin et al. 2009a).

Um diese Frage genauer zu untersuchen, führten Sanai et al. (2011) Untersuchungen an der subventrikulären Zone (SVZ) von Menschen unterschiedlichen Alters durch und gewannen dabei einige bedeutsame Erkenntnisse. In dieser Studie wurde festgestellt, dass die menschliche subventrikuläre Zone und der RMS in den ersten 18 Lebensmonaten einen Migrationspfad für Neuroblasten darstellen. Mit zunehmendem Alter nimmt diese Aktivität jedoch ab und ist im Erwachsenenalter fast vollständig verschwunden. Übrig bleibt die hypozelluläre Schicht, die bei erwachsenen Individuen nachweisbar ist. Dabei wurden neben den Migrationspfaden für den Riechkolben, auch ein bedeutender Migrationspfad zum präfrontalen Kortex identifiziert (Sanai et al. 2011).

Dies unterstreicht die Aussage, dass es sich bei der hypozellulären Zone um einen frühen Migrationspfad handeln könnte, der im erwachsenen Gehirn als Überbleibsel bestehen bleibt.

## 7.7 DCX-Signale im Nucleus caudatus des Menschen

Die Ergebnisse der Färbung mit DCX/NeuN/Calretinin/DAPI zeigten, dass DCX+ Signale im Nucleus caudatus des Menschen in unmittelbarer Nähe der subventrikulären Zone (SVZ) lokalisiert sind. Besonders deutlich waren die Unterschiede zwischen den richtig positiven und den falsch positiven DCX+ Signalen.

Die falsch-positiven Signale waren sowohl DCX+ als auch NeuN+, was im deutlichen Widerspruch zu den bisherigen Beobachtungen steht. Eine solche Doppelmarkierung, insbesondere in diesem festgestellten Ausmaß, wäre unwahrscheinlich. Um die Authentizität der Signale zu überprüfen, wurden Kontrollfärbungen nur mit fluoreszierenden sekundären Antikörpern durchgeführt. Diese Kontrollfärbungen zeigten ähnliche Signale wie sie in Kombination mit dem primären Antikörper beobachtet wurden. Dieses Ergebnis führte zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei diesen Signalen in den vollständigen durchgeführten Färbungen mit primären Antikörpern um Artefakte handelt, die am ehesten als Lipofuscin identifiziert werden können, die mit fortschreitendem Alter im Zytoplasma perinukleär zu finden sind (Brizzee et al. 1974). Um die Artefakte zu vermindern, gibt es bestimmte Anti-Autofluoreszenzlösungen, die die Bindung von Antikörpern an Lipofuscin vermindern. In diesem Projekt wurde der Versuch unternommen, mit einem Lösungsmittel zu arbeiten, das Sudan Black enthält, das kompatibel mit den gängigen immunhistochemischen Färbungen ist und gute Ergebnisse erzielt (Schnell et al. 1999). In den bisherigen Versuchsreihen erwies sich allerdings der verwendete Lipofuscin-Block als nicht erfolgversprechend, weshalb die Anwendung weiter optimiert oder eine andere Anti-Autofluoreszenzlösung verwendet werden müsste. Nichtsdestotrotz lassen sich mit den Ergebnissen aus der Kontrollfärbung die falsch-positiven Signale somit von den richtigen deutlich voneinander unterscheiden.

Die richtig positiven Signale zeigten dagegen eine einheitliche Färbung, die ausschließlich DCX+ war und keine Markierung durch andere primäre Antikörper aufwies. Gelegentlich konnten sogar DCX+ Zellfortsätze dargestellt werden. In anderen Bereichen des Striatums, z.B. im Putamen, konnten bisher keine DCX+ Signale eindeutig nachgewiesen werden. Sollten diese Signale tatsächlich migrierende Neuroblasten repräsentieren, so deutet dies darauf hin, dass sie ihren Zielort möglicherweise noch nicht erreicht haben und der Nucleus caudatus möglicherweise nur zwischen dem Ursprungsort und dem Ziel liegt und durchquert werden muss.

Mögliche Zielorte könnten wie zuvor erwähnt unterschiedliche Hirnregionen sein, in denen bereits Anzeichen adulter Neurogenese nachgewiesen wurden, wie z.B. die Amygdala (Bernier et al. 2002; Saul et al. 2015; Sorrells et al. 2019), Substantia nigra (Zhao et al. 2003) oder andere kortikale Hirnregionen (Magavi et al. 2000; Tamura et al. 2007). Das bedeutet, dass diese migrierenden Neuronen eine beträchtliche Strecke zurücklegen müssten, um tiefer gelegene Kerngebiete zu erreichen. Insgesamt kann somit keine Aussage über den Zielort der möglichen unreifen Neuronen getroffen werden, dennoch scheint aufgrund der Nähe des Nucleus caudatus zur neurogenen Nische eine Hirnregion zu sein, in der die Wahrscheinlichkeit am höchsten ist, mögliche migrierende Neurone zu treffen, sei es nun ihr tatsächlicher Zielort oder nur eine Zwischenstation auf dem Weg dahin. Die Ergebnisse, die in dieser Studie gewonnen wurden, sind zumindest kongruent mit den Entdeckungen von Ernst et al. (2014), in der Hinsicht, dass striatale adulte Neurogenese, wenn auch im geringen Ausmaß im menschlichen Gehirn stattfindet.

Die Untersuchungen an den Makaken zeigten, dass die Färberversuche mit NeuN und DCX nicht zum gewünschten Erfolg führten. Andere Färbungen wie GFAP, Sox2 und Calretinin waren dagegen erfolgreich.

Ein möglicher Grund könnte die unterschiedliche Expression von DCX in verschiedenen Hirnregionen sein. Es ist möglich, dass die Region, die nicht erfolgreich angefärbt werden konnte, von Natur aus eine geringere Expression von DCX aufweist. Studien haben gezeigt, dass die Expression von DCX im Gehirn durch epileptische Anfälle induziert werden kann (Jessberger et al. 2005; Liu et al. 2008). Dies unterstützt die Annahme, dass in bestimmten Regionen, die unter normalen Bedingungen eine geringe oder keine DCX-Expression aufweisen, die Expression durch geeignete Stimuli hochreguliert werden kann. In anderen Gewebeschnitten derselben Makaken, insbesondere im Hippocampus, war die Färbung mit demselben DCX-Antikörper jedoch erfolgreich.

Als Fazit kann zusammengefasst werden, dass das adulte menschliche Gehirn auch im hohen Alter Anzeichen von neuronaler Plastizität zeigen kann. Die genaue Natur dieser Plastizität ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Dennoch unterstreichen die Ergebnisse die besondere Rolle des Nucleus caudatus für die striatale Neurogenese, insbesondere im Hinblick auf seine räumliche Nähe zur SVZ. Zukünftige Studien sollten sich daher intensiv mit dieser Region beschäftigen.

## 7.8 Methodische Besonderheiten und Herausforderungen

### 7.8.1 Bindungsstärken von Antikörpern und die Post-Mortem-Latenzzeit

In den Färbungen, die in dieser Arbeit genutzt wurden, wurden unter anderem auch Unterschiede in den Bindungsstärken von immunhistochemischen Markern zwischen den einzelnen Spezies festgestellt. Als ein Beispiel dient die Färbung von GFAP, die sich in den Hirnschnitten von Menschen unterschiedlich darstellt, als in den Hirnschnitten von Makaken. Die Ursache dieser Unterschiede kann vielfältig sein. Zum einen könnte es speziesspezifische Unterschiede in der Bindung an die Epitope von GFAP geben. Zum anderen scheint aber eine naheliegendere Erklärung dienlich zu sein. Die Studie von Hilbig et al. (2011) hat histochemische und immunhistochemische Methoden an Mäusegehirnen verglichen, die unterschiedlich lange post mortem aufbewahrt und bei unterschiedlichen Temperaturen gelagert wurden. Das Hauptaugenmerk lag auf dem Einfluss der post-mortem Zeit auf das Protein GFAP. Es zeigte sich, dass die Immunreaktivität von GFAP mit zunehmender postmortaler Zeit signifikant anstieg (Hilbig et al. 2004).

Auch in weiteren Studien wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Unter anderem wurden die Proliferationsmarker wie Ki67 und PCNA im Zusammenhang mit der post-mortem Latenzzeit untersucht. Bei den Untersuchungen an Dünndarmgewebe von Ratten wurde dabei post mortem ein rascher Anstieg der Immunreaktivität für Ki67 und PCNA beobachtet, der innerhalb von 4 Stunden stark abfiel. Während Darmgewebe rasch autolytisch abgebaut wird und somit die Immunmarkierung möglicherweise verloren geht, haben andere Untersuchungen gezeigt, dass z. B. die PCNA-Markierung in der Leber und im Gehirn von Ratten bis zu 48 Stunden persistiert (Scudamore et al. 2011).

Natürlich kann es je nach Spezies und Zelltyp Unterschiede in der post-mortem Latenzzeit geben, die einzeln genauer untersucht werden müssten, um definitive Aussagen über die Auswirkungen der post-mortem Latenzzeit auf die Immunreaktivität der Schnitte treffen zu können. Diese Untersuchungen bieten jedoch eine Erklärung für die teilweise unterschiedliche Darstellung der Immunmarkierung bei Menschen und Makaken. Es lässt sich daraus ableiten, dass sich GFAP in menschlichen Hirnschnitten aufgrund der deutlich längeren post-mortem Latenzzeit besser darstellen lässt als in Hirnschnitten von Makaken. Bei Makaken ist die post-mortem Latenzzeit

kürzer als bei Menschen. Zudem könnte dies erklären, warum Ki67 in der menschlichen SVZ häufiger vorkommt als bei Makaken.

### 7.8.2 Ki67+-Reaktivität in den Ependymzellen von humanen Hirnschnitten

In diesem Abschnitt wird auf die Besonderheit hingewiesen, dass Ki67+ Signale in der Ependymzellschicht der menschlichen SVZ detektiert wurden. Hier stellt sich die Frage, inwiefern diese Signale tatsächlich richtig positive Signale sind, oder ob die post-mortem Latenzzeit hierbei eine nicht zu vernachlässigende Rolle einnimmt.

Gemäß den Studien von Spassky et al. (2005) besitzen Ependymzellen bei Nagetieren zumeist keine proliferative Aktivität. Sie untersuchten dafür die Funktion von Ependymzellen als potenzielle Stammzellen. Bei adulten Mäusen, die mit BrdU behandelt wurden, konnte keine Proliferation dieser Zellen beobachtet werden. Durch genetische Markierung konnten jedoch radiale Gliazellen in der lateralen Ventrikelwand nachgewiesen werden, die sich in reife Ependymzellen differenzierten. Ependymzellen entwickeln sich während der Embryonal- und frühen postnatalen Phase und durchlaufen insbesondere in der ersten postnatalen Woche eine Differenzierung, in der sie Zilien ausbilden. Nach dieser Differenzierung zeigen sie keine weitere Zellteilung. Dies deutet darauf hin, dass Ependymzellen im Erwachsenenalter nicht als neurale Stammzellen fungieren (Spassky et al. 2005).

Dennoch könnten die bei Menschen beobachteten Ki67-positiven Zellen tatsächlich positive Signale zeigen. Ein Indikator hierfür ist die Färbung mit Sox2. Sox2 ist ein zentraler Transkriptionsfaktor, der für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz von Stammzellen entscheidend ist und eng mit anderen Transkriptionsfaktoren interagiert. Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass nicht nur Stammzellen, sondern auch bestimmte Typen von differenzierten Neuronen und Gliazellen eine hohe Sox2-Expression aufweisen und auf die Funktion von Sox2 angewiesen sind. Neben seiner grundlegenden Rolle in Stammzellen spielt Sox2 auch eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung und hat essentielle Funktionen in differenzierten Gliazellen. So wird Sox2 nicht nur in frühen postnatalen oligodendrozytären Vorläuferzellen exprimiert, sondern auch in adulten oligodendrozytären Vorläuferzellen im Gehirn. Darüber hinaus ist Sox2 in neu differenzierten Oligodendrozyten vorübergehend hochreguliert. Eine gezielte Deletion von Sox2 in diesen neu differenzierten Oligodendrozyten führte zu einer verminderten Differenzierung und Myelinisierung

der Oligodendrozyten im Gehirn. Sox2 ist somit unter anderem für die Remyelinisierung im ZNS und die Myelinisierung im PNS unentbehrlich. Trotz seiner vielfältigen und wichtigen Funktionen sind die genauen Mechanismen und Interaktionspartner von Sox2 in verschiedenen Geweben noch weitgehend unbekannt (Zhang und Cui 2014; Zhang et al. 2018; Mercurio et al. 2019).

In dieser Färbung wurde bei beiden Spezies eine ähnliche Verteilung von Sox2+ Signalen festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass die Immunreaktivität von Sox2 wahrscheinlich in Bezug auf die post-mortem Latenzzeit weniger beeinflusst wird. Die Verteilung ist sowohl bei Makaken ohne nennenswerte post-mortem Latenzzeit als auch bei Menschen mit längerer post-mortem Latenzzeit ähnlich. Es empfiehlt sich daher, Ki67 in den humanen Hirnschnitten kritisch zu betrachten und sie am ehesten in Kombination mit Sox2 oder anderen Markern, zuverlässiger zu bewerten. So besteht wie zuvor erwähnt die Annahme, dass die Kombination von Ki67 und Sox2 auf Progenitorzellen hinweisen, die neuronale oder gliale Zellen generieren. Alleinstehende Signale von Sox2 jedoch können auch auf Zellen hinweisen, die bereits postmitotisch und differenziert sind und möglicherweise andere Funktionen übernehmen.

### 7.8.3 Falsch-positive Signale durch Lipofuscin

Neben der Färbung mit GFAP, Sox2 und Ki67 wurden die Hirnschnitte von Makaken und Menschen mit weiteren Markern behandelt. In den Laborversuchen wurden bereits umfassend getestete immunhistochemische Marker wie NeuN, DCX und Calretinin verwendet. Diese lieferten jedoch in dieser Kombination keine qualitativ hochwertigen Ergebnisse. Bei der Auswertung der Schnitte wurden verschiedene Ansätze erprobt, um falsch-positive Signale im Striatum zu minimieren. Ein Lipofuscin-Block wurde durchgeführt, aber auch nach verschiedenen Einwirkzeiten waren die Ergebnisse für eine qualitativ hochwertige quantitative Auswertung nicht geeignet. Im Ergebnisteil wurden die falsch-positiven Signale der Färbung mit DCX, Calretinin und NeuN im menschlichen Striatum bereits ausführlich dargestellt. Mögliche Erklärungen für diese Signale könnten sein, dass im Gegensatz zu den Färbungen mit GFAP, Ki67 und Sox2 die Färbungen mit DCX und NeuN zu einer spezifischen Lipofuscin-Markierung führen, da in den gleichen Hirnschnitten mit den anderen Antikörpern keine Lipofuscin-Markierung zu sehen ist. Dennoch zeigten die Färbungen mit DCX und NeuN auch bei Makaken Probleme hinsichtlich ihrer

Reaktivität. Schließlich lieferte nur die Calretinin-Färbung in dieser Kombination eindeutig positive Ergebnisse. In zukünftigen Studien wird es wichtig sein, diese potentiellen Störquellen zu identifizieren und zu korrigieren, sei es durch ein angepasstes Färbeprotokoll oder durch spezifischere immunhistochemische Marker. Da die verwendeten Antikörper bereits bei anderen Gewebeproben erfolgreich waren, liegt die Ursache wahrscheinlich nicht in der Spezifität der Antikörper, sondern in anderen Faktoren wie die Fixierungsmethode, Gewebequalität oder regionalspezifischen Gewebeeigenschaften. Eine systematische Überprüfung dieser Faktoren kann helfen, die Ursache für die fehlgeschlagenen Färbeversuche zu identifizieren und zukünftige Färbungen zu optimieren.

Als Fazit der *feasibility*-Studie kann festgehalten werden, dass die Zytoarchitektur der menschlichen SVZ auch im hohen Alter und bei adulten Makaken gut darstellbar ist. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich weitgehend mit den Erkenntnissen von Quiñones-Hinojosa et al. (2006) und Gil-Perotin et al. (2009) und ermöglichen möglicherweise eine noch genauere Unterteilung der SVZ. Um dies genauer zu untersuchen, müsste jedoch die gesamte SVZ systematisch analysiert und quantifiziert werden. Dazu ist die Untersuchung einer größeren Anzahl von Gehirnen notwendig, um diese möglichen Unterteilungen besser zu belegen.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis war, dass selbst in einem menschlichen Gehirn hohen Alters DCX+ Signale im Nucleus caudatus nahe der SVZ nachgewiesen werden konnten. Dies deutet darauf hin, dass neuronale Plastizität zumindest auch im erwachsenen Gehirn noch nachweisbar ist und nicht gänzlich zum Erliegen gekommen zu sein scheint.

Diese Studie hat gezeigt, dass die Methode trotz einiger Herausforderungen technisch und methodisch durchführbar ist und wertvolle Informationen liefert. Trotz der Einschränkungen durch die geringe Individuenzahl (Mensch, n=1; Makake, n=5) liefern die gewonnenen Daten wichtige erste Einblicke und unterstützen die Validität der verwendeten Methoden. Dies legt den Grundstein für zukünftige Studien, die eine umfassendere Analyse der gesamten SVZ und ihrer angrenzenden Strukturen sowie eine größere Anzahl von Proben umfassen sollten.

## 7.9 Ausblick

Im letzten Abschnitt der Diskussion geht es um den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft. Dabei geht es beispielsweise um die Frage, welche neuen Erkenntnisse über die adulte Neurogenese im klinischen Kontext gewonnen werden konnten. Es stellt sich auch die Frage, ob es therapeutische Ansätze gibt, die genutzt werden können. Der Ausblick unterstreicht die Bedeutung der adulten striatalen Neurogenese, die eine wichtige Rolle bei der Behandlung komplexer Erkrankungen spielen könnte, die unter anderem das Striatum betreffen.

Wie bereits einleitend erläutert, erfüllt das Striatum eine Reihe bedeutsamer Funktionen. Aus diesem Grund ist diese Hirnregion auch bei bestimmten neurologischen Erkrankungen besonders stark beeinträchtigt. Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson oder Chorea Huntington führen zu Störungen des motorikfördernden sowie -hemmenden Teils der Basalganglienschleife und beeinflussen das Striatum wesentlich. Der Verlust dopaminergischer Neurone in der Substantia nigra bei Morbus Parkinson führt zu einem Dopaminmangel im Striatum. Dadurch können die mit Dopaminrezeptoren besetzten Neurone nicht weiter blockiert werden. Dies führt zu einer zunehmenden Hemmung durch striatale Neurone und resultiert in Symptomen wie Bradykinese. Bei Chorea Huntington ist eine Mutation im Huntingtin-Gen für das Absterben von Neuronen, einschließlich der im Striatum, verantwortlich (Andhale und Shrivastava 2022; Kouli et al. 2018).

Neben Erkrankungen, die insbesondere das Striatum betreffen, gibt es natürlich eine Reihe weiterer Erkrankungen, die im Allgemeinen im zentralen Nervensystem auftreten, wie beispielsweise Schlaganfälle oder diverse Hirntumoren. Auch in diesem Kontext kann die adulte Neurogenese nicht nur zum Verständnis der Pathogenese beitragen, sondern das Fundament eines möglichen Therapieansatzes liefern. So konnte gezeigt werden, dass nach einem Schlaganfall die Neurogenese im adulten Gehirn angeregt wird und neue Nervenzellen gebildet werden, die in den betroffenen Hirnregionen einen Teil der verloren gegangenen Nervenzellen ersetzen (Taupin 2006). Bei Hirntumoren wird vermutet, dass neuronale Stamm- oder Progenitorzellen oder bereits differenzierte Zellen durch Mutationen Regulations- oder Reparaturmechanismen verlieren und sich zu Krebsstammzellen differenzieren, die zur unkontrollierten Proliferation und Generierung von Krebszellen führen können (Batista et al. 2014).

Im Review von Farzanehfar (2016) wurden die Ergebnisse zahlreicher Studien bezüglich der Therapie von Morbus Parkinson zusammengefasst. Es werden weitere Therapiemöglichkeiten neben der medikamentösen Therapie mit L-DOPA und der tiefen Hirnstimulation diskutiert. Möglicherweise könnte in Zukunft ein weiterer Therapieansatz in Betracht gezogen werden. Mit dem endogenen Zellersatz wird eine über die symptomatische Therapie hinausgehende Heilung von Morbus Parkinson erhofft. Hier leisten Grundlagenforschungen zur adulten Neurogenese einen wesentlichen Beitrag. Allerdings ist die Therapie noch nicht ausreichend fortgeschritten und es besteht Uneinigkeit in der Forschung, ob adulte Neurogenese in einem relevanten Maß besteht oder nicht. Diese Frage muss noch geklärt werden (Farzanehfar 2016).

Wie anfangs erwähnt, wurde in einer Studie von Ernst et al. (2014) adulte Neurogenese im Striatum des Menschen nachgewiesen. In einem Abschnitt dieser Studie wird ebenfalls erwähnt, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Chorea Huntington der Zellumsatz im Striatum abzunehmen scheint. Diese Beobachtung lässt eine verminderte striatale Neurogenese vermuten, die mit dem Huntingtin Gen in Verbindung stehen könnte (Ernst et al. 2014).

Untersuchungen haben gezeigt, dass externe Faktoren wie eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität die Neurogenese fördern und möglicherweise das Fortschreiten neurodegenerativer Erkrankungen verlangsamen. Diese Faktoren aktivieren eine Vielzahl von Molekülen, die für die Neubildung von Nervenzellen im Erwachsenenalter von Bedeutung sind. Zudem gibt es auch intrinsische Faktoren, die zumindest unter Laborbedingungen die Neurogenese bei Erwachsenen fördern können. Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz könnte die Anwendung spezifischer, kurzer Peptid-Mimetika sein, welche zur Entstehung neuronaler Marker beitragen und eine neurotrophe Wirkung entfalten (Shohayeb et al. 2018)

Alles in allem gibt es eindeutige Zusammenhänge zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und der adulten Neurogenese. Ein gewisser Lebensstil könnte die adulte Neurogenese bis zu einem gewissen Ausmaß anregen. Zudem könnten therapeutische Ansätze, insbesondere die Verwendung von neurotrophen Faktoren, die Neurogenese bei Erwachsenen deutlich stimulieren. Diese Ansätze könnten im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte in Erwägung gezogen werden.

## 8 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit liefert eine umfassende quantitative und qualitative Untersuchung der adulten Neurogenese im Striatum von Tauben und Mäusen. Zusätzlich wurde die subventrikuläre Zone (SVZ) von Menschen und Makaken analysiert. Nahe der SVZ wurden Zellen im Nucleus caudatus des Menschen identifiziert, die potentielle Neuroblasten darstellen und neuronale Plastizität auch im hohen Alter zeigen. Es wurde festgestellt, dass verschiedene Entwicklungsstadien neuronaler Zellen in fast allen untersuchten Hirnstrukturen der Taube vorhanden sind. Neu generierte, proliferierende und differenzierende adulte Zellen sind weit verbreitet, mit regionalen Unterschieden in ihrer Verteilung, insbesondere im Nucleus accumbens. Die Mäuse zeigten insgesamt eine geringere neuronale Plastizität bzw. eine bereits weitgehend abgeschlossene striatale adulte Neurogenese. Besonderes Augenmerk wurde auf den bei Tauben häufig auftretenden Biomarker DCX gelegt, der sowohl für Neuroblasten als auch für strukturelle neuronale Plastizität steht.

Neben der adulten Neurogenese wurde die Gliogenese im adulten Gehirn als wichtige Komponente der neuronalen Plastizität hervorgehoben. Obwohl sie in dieser Studie nicht vollständig und direkt nachgewiesen werden konnte, deuten die verbliebenen und vereinzelt auftretenden BrdU-Signale neben Astrozyten auf die Existenz von Oligodendrozyten und Mikroglia hin. Eine anatomische Übersicht des Striatums von Maus und Taube wurde erarbeitet und funktionell äquivalente striatale Subregionen in beiden Spezies identifiziert. Beide sind als Modellorganismen für die Erforschung der adulten Neurogenese geeignet, wobei Vögel aufgrund ihrer hohen neuronalen Plastizität und ihres historischen Beitrags zur Erforschung der adulten Neurogenese besonders hervorstechen.

Im Rahmen der *feasibility*-Studie wurden beim Menschen und beim Makaken spezifische Merkmale der zellulären Architektur der subventrikulären Zone identifiziert, die denen in vorangegangenen Arbeiten ähnlich sind. Es gibt Hinweise darauf, dass die SVZ in weitere spezifische Schichten unterteilt werden kann, deren Bedeutung noch nicht vollständig geklärt ist. Weitere umfassende Analysen sind erforderlich, um diese Unterteilung eindeutig zu bestätigen. Es wurde auch festgestellt, dass der Nucleus caudatus beim Menschen eine gewisse neuronale Plastizität aufweist, die in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

Schließlich hat diese Arbeit methodische Herausforderungen aufgezeigt, die überwunden werden müssen, um weitere qualitativ hochwertige Analysen durchführen zu können. Grundlagenforschung bildet die Basis für zukünftige wissenschaftliche Erkenntnisse, wobei auch die Reproduzierbarkeit dieser Erkenntnisse von zentraler Bedeutung ist.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Abellán, Antonio; Medina, Loreta (2009): Subdivisions and derivatives of the chicken subpallium based on expression of LIM and other regulatory genes and markers of neuron subpopulations during development. In: *J. Comp. Neurol.* 515 (4), S. 465–501. DOI: 10.1002/cne.22083.
2. Albin, R. L.; Young, A. B.; Penney, J. B. (1989): The functional anatomy of basal ganglia disorders. In: *Trends in neurosciences* 12 (10), S. 366–375. DOI: 10.1016/0166-2236(89)90074-x.
3. Alfonso, Julieta; Le Magueresse, Corentin; Zuccotti, Annalisa; Khodosevich, Konstantin; Monyer, Hannah (2012): Diazepam binding inhibitor promotes progenitor proliferation in the postnatal SVZ by reducing GABA signaling. In: *Cell stem cell* 10 (1), S. 76–87. DOI: 10.1016/j.stem.2011.11.011.
4. Allen Institute for Brain Science (2011): Allen Reference Atlas – Mouse Brain. [brain atlas]. Online verfügbar unter [atlas.brain-map.org](http://atlas.brain-map.org), zuletzt geprüft am 03.03.2024.
5. Allen Institute for Brain Science. Allen Mouse Brain Atlas (2011). Online verfügbar unter <http://mouse.brain-map.org/>, zuletzt geprüft am 17.06.2020.
6. Altman (1963): Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. In: *The Anatomical record* 145, S. 573–591. DOI: 10.1002/ar.1091450409.
7. Altman (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. In: *The Journal of comparative neurology* 137 (4), S. 433–457. DOI: 10.1002/cne.901370404.
8. Altman, Joseph (1962): Are new neurons formed in the brains of adult mammals? In: *Science (New York, N.Y.)* 135 (3509), S. 1127–1128. DOI: 10.1126/science.135.3509.1127.
9. Andhale, Rajeshwar; Shrivastava, Deepti (2022): Huntington's Disease: A Clinical Review. In: *Cureus* 14 (8), e28484. DOI: 10.7759/cureus.28484.

10. Ansorg, Anne; Bornkessel, Katja; Witte, Otto W.; Urbach, Anja (2015): Immunohistochemistry and multiple labeling with antibodies from the same host species to study adult hippocampal neurogenesis. In: *Journal of visualized experiments : JoVE* (98). DOI: 10.3791/52551.
11. Askew, Katharine; Li, Kaizhen; Olmos-Alonso, Adrian; Garcia-Moreno, Fernando; Liang, Yajie; Richardson, Philippa et al. (2017): Coupled Proliferation and Apoptosis Maintain the Rapid Turnover of Microglia in the Adult Brain. In: *Cell reports* 18 (2), S. 391–405. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.041.
12. Bae, Eun Joo; Chen, Bai Hui; Shin, Bich Na; Cho, Jeong Hwi; Kim, In Hye; Park, Joon Ha et al. (2015): Comparison of immunoreactivities of calbindin-D28k, calretinin and parvalbumin in the striatum between young, adult and aged mice, rats and gerbils. In: *Neurochemical research* 40 (4), S. 864–872. DOI: 10.1007/s11064-015-1537-x.
13. Baimbridge, K. G.; Celio, M. R.; Rogers, J. H. (1992): Calcium-binding proteins in the nervous system. In: *Trends in neurosciences* 15 (8), S. 303–308. DOI: 10.1016/0166-2236(92)90081-i.
14. Barbarese, E.; Barry, C.; Chou, C. H.; Goldstein, D. J.; Nakos, G. A.; Hyde-DeRuyscher, R. et al. (1988): Expression and localization of myelin basic protein in oligodendrocytes and transfected fibroblasts. In: *Journal of neurochemistry* 51 (6), S. 1737–1745. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb01153.x.
15. Barnea, A.; Nottebohm, F. (1994): Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (23), S. 11217–11221. DOI: 10.1073/pnas.91.23.11217.
16. Basar, Koray; Sesia, Thibaut; Groenewegen, Henk; Steinbusch, Harry W. M.; Visser-Vandewalle, Veerle; Temel, Yasin (2010): Nucleus accumbens and impulsivity. In: *Progress in Neurobiology* 92 (4), S. 533–557. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.08.007.
17. Basile, Gianpaolo Antonio; Bertino, Salvatore; Bramanti, Alessia; Ciurleo, Rosella; Anastasi, Giuseppe Pio; Milardi, Demetrio; Cacciola, Alberto (2021): Striatal topographical organization: Bridging the gap between

- molecules, connectivity and behavior. In: *European journal of histochemistry : EJH* 65 (s1). DOI: 10.4081/ejh.2021.3284.
18. Batista, Chary Marquez; Mariano, Eric Domingos; Barbosa, Breno José Alencar Pires; Morgalla, Matthias; Marie, Suely Kazue Nagahashi; Teixeira, Manoel Jacobsen; Lepski, Guilherme (2014): Adult neurogenesis and glial oncogenesis: when the process fails. In: *BioMed research international* 2014, S. 438639. DOI: 10.1155/2014/438639.
  19. Bazwinsky, Ivonne; Hilbig, Heidegard; Bidmon, Hans-Jürgen; RübSamen, Rudolf (2003): Characterization of the human superior olivary complex by calcium binding proteins and neurofilament H (SMI-32). In: *The Journal of comparative neurology* 456 (3), S. 292–303. DOI: 10.1002/cne.10526.
  20. Belluzzi, Ottorino; Benedusi, Mascia; Ackman, James; LoTurco, Joseph J. (2003): Electrophysiological differentiation of new neurons in the olfactory bulb. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23 (32), S. 10411–10418. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-32-10411.2003.
  21. Ben Abdallah, Nada M-B; Slomianka, Lutz; Vyssotski, Alexei L.; Lipp, Hans-Peter (2010): Early age-related changes in adult hippocampal neurogenesis in C57 mice. In: *Neurobiology of Aging* 31 (1), S. 151–161. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.002.
  22. Bennett, Mariko L.; Bennett, F. Chris; Liddelow, Shane A.; Ajami, Bahareh; Zamanian, Jennifer L.; Fernhoff, Nathaniel B. et al. (2016): New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113 (12), E1738-46. DOI: 10.1073/pnas.1525528113.
  23. Bergles, Dwight E.; Richardson, William D. (2015): Oligodendrocyte Development and Plasticity. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 8 (2), a020453. DOI: 10.1101/cshperspect.a020453.
  24. Bernier, Patrick J.; Bedard, Andreanne; Vinet, Jonathan; Levesque, Martin; Parent, Andre (2002): Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. In: *Proceedings of the National Academy of*

*Sciences of the United States of America* 99 (17), S. 11464–11469. DOI: 10.1073/pnas.172403999.

25. Berns, G. S.; McClure, S. M.; Pagnoni, G.; Montague, P. R. (2001): Predictability modulates human brain response to reward. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21 (8), S. 2793–2798. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-08-02793.2001.
26. Bidmon, Hans-J; Starbatty, Jutta; Görg, Boris; Zilles, Karl; Behrends, Sönke (2004): Cerebral expression of the alpha2-subunit of soluble guanylyl cyclase is linked to cerebral maturation and sensory pathway refinement during postnatal development. In: *Neurochemistry international* 45 (6), S. 821–832. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.03.012.
27. Bondolfi, Luca; Ermini, Florian; Long, Jefferey M.; Ingram, Donald K.; Jucker, Mathias (2004): Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. In: *Neurobiology of Aging* 25 (3), S. 333–340. DOI: 10.1016/S0197-4580(03)00083-6.
28. Bonfanti, L.; Theodosis, D. T. (1994): Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb. In: *Neuroscience* 62 (1), S. 291–305. DOI: 10.1016/0306-4522(94)90333-6.
29. Bonfanti, Luca; Nacher, Juan (2012): New scenarios for neuronal structural plasticity in non-neurogenic brain parenchyma: The case of cortical layer II immature neurons. In: *Progress in Neurobiology* 98 (1), S. 1–15. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.002.
30. Bordiuk, Olivia L.; Smith, Karen; Morin, Peter J.; Semënov, Mikhail V. (2014): Cell proliferation and neurogenesis in adult mouse brain. In: *PloS one* 9 (11), e111453. DOI: 10.1371/journal.pone.0111453.
31. Brandt, Moritz D.; Jessberger, Sebastian; Steiner, Barbara; Kronenberg, Golo; Reuter, Katja; Bick-Sander, Anika et al. (2003): Transient calretinin expression defines early postmitotic step of neuronal differentiation in adult hippocampal neurogenesis of mice. In: *Molecular and cellular neurosciences* 24 (3), S. 603–613. DOI: 10.1016/s1044-7431(03)00207-0.

32. Brizzee, K. R.; Ordy, J. M.; Kaack, B. (1974): Early appearance and regional differences in intraneuronal and extraneuronal lipofuscin accumulation with age in the brain of a nonhuman primate (*Macaca mulatta*). In: *Journal of gerontology* 29 (4), S. 366–381. DOI: 10.1093/geronj/29.4.366.
33. Brown, Jason P.; Couillard-Després, Sébastien; Cooper-Kuhn, Christiana M.; Winkler, Jürgen; Aigner, Ludwig; Kuhn, H. Georg (2003): Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. In: *The Journal of comparative neurology* 467 (1), S. 1–10. DOI: 10.1002/cne.10874.
34. Bruce, Laura L.; Erichsen, Jonathan T.; Reiner, Anton (2016a): Neurochemical compartmentalization within the pigeon basal ganglia. In: *Journal of chemical neuroanatomy* 78, S. 65–86. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2016.08.005.
35. Bruce, Laura L.; Erichsen, Jonathan T.; Reiner, Anton (2016b): Neurochemical compartmentalization within the pigeon basal ganglia. In: *Journal of chemical neuroanatomy* 78, S. 65–86. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2016.08.005.
36. Bruce, Laura L.; Erichsen, Jonathan T.; Reiner, Anton (2016c): Neurochemical compartmentalization within the pigeon basal ganglia. In: *Journal of chemical neuroanatomy* 78, S. 65–86. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2016.08.005.
37. Bruel-Jungerman, Elodie; Laroche, Serge; Rampon, Claire (2005): New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. In: *The European journal of neuroscience* 21 (2), S. 513–521. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.03875.x.
38. Brus, M.; Meurisse, M.; Gheusi, G.; Keller, M.; Lledo, P. M.; Lévy, F. (2013): Dynamics of olfactory and hippocampal neurogenesis in adult sheep. In: *J. Comp. Neurol.* 521 (1), S. 169–188. DOI: 10.1002/cne.23169.
39. Cannon, Jason R.; Greenamyre, J. Timothy (2009): NeuN is not a reliable marker of dopamine neurons in rat substantia nigra. In: *Neuroscience letters* 464 (1), S. 14–17. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.023.

40. Carleton, Alan; Petreanu, Leopoldo T.; Lansford, Rusty; Alvarez-Buylla, Arturo; Lledo, Pierre-Marie (2003): Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. In: *Nature neuroscience* 6 (5), S. 507–518. DOI: 10.1038/nn1048.
41. Cobos, Inma; Broccoli, Vania; Rubenstein, John L. R. (2005): The vertebrate ortholog of *Aristaless* is regulated by *Dlx* genes in the developing forebrain. In: *J. Comp. Neurol.* 483 (3), S. 292–303. DOI: 10.1002/cne.20405.
42. Cohen, Dror; Segal, Menahem; Reiner, Orly (2008): Doublecortin supports the development of dendritic arbors in primary hippocampal neurons. In: *Developmental neuroscience* 30 (1-3), S. 187–199. DOI: 10.1159/000109862.
43. Colak, Dilek; Mori, Tetsuji; Brill, Monika S.; Pfeifer, Alexander; Falk, Sven; Deng, Chuxia et al. (2008): Adult neurogenesis requires Smad4-mediated bone morphogenetic protein signaling in stem cells. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (2), S. 434–446. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4374-07.2008.
44. Colucci-D'Amato, L.; Bonavita, V.; Di Porzio, U. (2006): The end of the central dogma of neurobiology: stem cells and neurogenesis in adult CNS. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 27 (4), S. 266–270. DOI: 10.1007/s10072-006-0682-z.
45. Daigle, Tanya L.; Madisen, Linda; Hage, Travis A.; Valley, Matthew T.; Knoblich, Ulf; Larsen, Rylan S. et al. (2018): A Suite of Transgenic Driver and Reporter Mouse Lines with Enhanced Brain-Cell-Type Targeting and Functionality. In: *Cell* 174 (2), 465-480.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.035.
46. Delgado, M. R.; Stenger, V. A.; Fiez, J. A. (2004): Motivation-dependent responses in the human caudate nucleus. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 14 (9), S. 1022–1030. DOI: 10.1093/cercor/bhh062.
47. DeLong, M. R. (1990): Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. In: *Trends in neurosciences* 13 (7), S. 281–285. DOI: 10.1016/0166-2236(90)90110-v.

48. Di Chiara, G. (1995): The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. In: *Drug and alcohol dependence* 38 (2), S. 95–137. DOI: 10.1016/0376-8716(95)01118-i.
49. Doetsch, F.; Caillé, I.; Lim, D. A.; García-Verdugo, J. M.; Alvarez-Buylla, A. (1999): Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. In: *Cell* 97 (6), S. 703–716. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80783-7.
50. Doetsch, F.; García-Verdugo, J. M.; Alvarez-Buylla, A. (1997a): Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (13), S. 5046–5061. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-13-05046.1997.
51. Doetsch, F.; García-Verdugo, J. M.; Alvarez-Buylla, A. (1997b): Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (13), S. 5046–5061. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-13-05046.1997.
52. Donoghue, J. P.; Herkenham, M. (1986): Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. In: *Brain Research* 365 (2), S. 397–403. DOI: 10.1016/0006-8993(86)91658-6.
53. Draganski, Bogdan; Kherif, Ferath; Klöppel, Stefan; Cook, Philip A.; Alexander, Daniel C.; Parker, Geoff J. M. et al. (2008): Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (28), S. 7143–7152. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1486-08.2008.
54. Eckenhoff, Maryellen F.; Rakic, P. (1988): Nature and Fate of Proliferative Cells in the Hippocampal Dentate Gyrus During the Life Span of the Rhesus Monkey. In: *The Journal of Neuroscience* 8 (8), S. 2729–2747.
55. Eriksson, Peter S.; Perfilieva, Ekaterina; Björk-Eriksson, Thomas; Alborn, Ann-Marie; Nordborg, Claes; Peterson, Daniel A. & Gage, Fred H. (1998):

- Neurogenesis in the adult human hippocampus. In: *Nature Medicine* 11 (4), S. 1313–1317.
56. Ernst, Aurélie; Alkass, Kanar; Bernard, Samuel; Salehpour, Mehran; Perl, Shira; Tisdale, John et al. (2014): Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. In: *Cell* 156 (5), S. 1072–1083. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.044.
57. Everitt, B. J. (1990): Sexual motivation: a neural and behavioural analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 14 (2), S. 217–232. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80222-2.
58. Everitt, B. J.; Morris, K. A.; O'Brien, A.; Robbins, T. W. (1991): The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. In: *Neuroscience* 42 (1), S. 1–18. DOI: 10.1016/0306-4522(91)90145-e.
59. Farzanehfar, Parisa (2016): Towards a Better Treatment Option for Parkinson's Disease: A Review of Adult Neurogenesis. In: *Neurochemical research* 41 (12), S. 3161–3170. DOI: 10.1007/s11064-016-2053-3.
60. Fazl, Arash; Fleisher, Jori (2018): Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. In: *Seminars in pediatric neurology* 25, S. 2–9. DOI: 10.1016/j.spen.2017.12.005.
61. Fernando, Ruani N.; Eleuteri, Boris; Abdelhady, Shaimaa; Nussenzweig, Andre; Andäng, Michael; Ernfors, Patrik (2011): Cell cycle restriction by histone H2AX limits proliferation of adult neural stem cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (14), S. 5837–5842. DOI: 10.1073/pnas.1014993108.
62. Flames, Nuria; Pla, Ramón; Gelman, Diego M.; Rubenstein, John L. R.; Puellas, Luis; Marín, Oscar (2007): Delineation of multiple subpallial progenitor domains by the combinatorial expression of transcriptional codes. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (36), S. 9682–9695. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2750-07.2007.

63. Floresco, Stan B. (2015a): The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. In: *Annual review of psychology* 66, S. 25–52. DOI: 10.1146/annurev-psych-010213-115159.
64. Floresco, Stan B. (2015b): The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. In: *Annual review of psychology* 66, S. 25–52. DOI: 10.1146/annurev-psych-010213-115159.
65. Foster, Nicholas N.; Korobkova, Laura; Garcia, Luis; Gao, Lei; Becerra, Marlene; Sherafat, Yasmine et al. (2020): The mouse cortico-basal ganglia-thalamic network.
66. Friocourt, Gaëlle; Koulakoff, Annette; Chafey, Philippe; Boucher, Dominique; Fauchereau, Fabien; Chelly, Jamel; Francis, Fiona (2003): Doublecortin functions at the extremities of growing neuronal processes. In: *Cereb Cortex* 13 (6), S. 620–626. DOI: 10.1093/cercor/13.6.620.
67. García-González, Diego; Dumitru, Ionut; Zuccotti, Annalisa; Yen, Ting-Yun; Herranz-Pérez, Vicente; Tan, Linette Liqi et al. (2021): Neurogenesis of medium spiny neurons in the nucleus accumbens continues into adulthood and is enhanced by pathological pain. In: *Molecular psychiatry* 26 (9), S. 4616–4632. DOI: 10.1038/s41380-020-0823-4.
68. Gerardin, Emmanuel; Pochon, Jean-Baptiste; Poline, Jean-Baptiste; Tremblay, Léon; van de Moortele, Pierre-François; Levy, Richard et al. (2004): Distinct striatal regions support movement selection, preparation and execution. In: *Neuroreport* 15 (15), S. 2327–2331. DOI: 10.1097/00001756-200410250-00005.
69. Gerfen, C. R. (1985): The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. In: *J. Comp. Neurol.* 236 (4), S. 454–476. DOI: 10.1002/cne.902360404.
70. Gerfen, C. R. (1992): The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. In: *Trends in neurosciences* 15 (4), S. 133–139. DOI: 10.1016/0166-2236(92)90355-c.
71. Gerfen, C. R.; Engber, T. M.; Mahan, L. C.; Susel, Z.; Chase, T. N.; Monsma, F. J.; Sibley, D. R. (1990): D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. In: *Science*

(New York, N.Y.) 250 (4986), S. 1429–1432. DOI: 10.1126/science.2147780.

72. Gerfen, C. R.; Herkenham, M.; Thibault, J. (1987): The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 7 (12), S. 3915–3934. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.07-12-03915.1987.
73. Gil-Mohapel, Joana; Simpson, Jessica M.; Ghilan, Mohamed; Christie, Brian R. (2011): Neurogenesis in Huntington's disease: can studying adult neurogenesis lead to the development of new therapeutic strategies? In: *Brain Research* 1406, S. 84–105. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.06.040.
74. Gil-Perotin, Sara; Duran-Moreno, María; Belzunegui, Silvia; Luquin, Maria Rosario; Garcia-Verdugo, Jose Manuel (2009a): Ultrastructure of the sub-ventricular zone in *Macaca fascicularis* and evidence of a mouse-like migratory stream. In: *The Journal of comparative neurology* 514 (5), S. 533–554. DOI: 10.1002/cne.22026.
75. Gil-Perotin, Sara; Duran-Moreno, María; Belzunegui, Silvia; Luquin, Maria Rosario; Garcia-Verdugo, Jose Manuel (2009b): Ultrastructure of the sub-ventricular zone in *Macaca fascicularis* and evidence of a mouse-like migratory stream. In: *The Journal of comparative neurology* 514 (5), S. 533–554. DOI: 10.1002/cne.22026.
76. Goldman Steven A.; Nottebohm Fernando (1983): Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83, S. 2390–2394.
77. Gomez-Climent, M. A.; Guirado, R.; Varea, E.; Nàcher, J. (2010): "Arrested development". Immature, but not recently generated, neurons in the adult brain. In: *Archives italiennes de biologie* 148 (2), S. 159–172.
78. Gómez-Climent, María Angeles; Castillo-Gómez, Esther; Varea, Emilio; Guirado, Ramón; Blasco-Ibáñez, José Miguel; Crespo, Carlos et al. (2008): A population of prenatally generated cells in the rat paleocortex maintains

- an immature neuronal phenotype into adulthood. In: *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 18 (10), S. 2229–2240. DOI: 10.1093/cercor/bhm255.
79. Gonzales, Kalynda K.; Smith, Yolanda (2015): Cholinergic interneurons in the dorsal and ventral striatum: anatomical and functional considerations in normal and diseased conditions. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1349, S. 1–45. DOI: 10.1111/nyas.12762.
80. Graybiel, A. M.; Ragsdale, C. W. (1978): Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75 (11), S. 5723–5726. DOI: 10.1073/pnas.75.11.5723.
81. Grońska-Pęski, Marta; Gonçalves, J. Tiago; Hébert, Jean M. (2021): Enriched Environment Promotes Adult Hippocampal Neurogenesis through FGFRs. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 41 (13), S. 2899–2910. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2286-20.2021.
82. Gusel'nikova, V. V.; Korzhevskiy, D. E. (2015a): NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker. In: *Acta Naturae* 7 (2), S. 42–47.
83. Gusel'nikova, V. V.; Korzhevskiy, D. E. (2015b): NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker. In: *Acta Naturae* 7 (2), S. 42–47.
84. Herkenham, M.; Pert, C. B. (1981): Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. In: *Nature* 291 (5814), S. 415–418. DOI: 10.1038/291415a0.
85. Hilbig, Heidegard; Bidmon, Hans-Jürgen; Oppermann, Oliver Till; Remmerbach, Torsten (2004): Influence of post-mortem delay and storage temperature on the immunohistochemical detection of antigens in the CNS of mice. In: *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie* 56 (3), S. 159–171. DOI: 10.1016/j.etp.2004.08.002.

86. Hintiryan, Hourii; Foster, Nicholas N.; Bowman, Ian; Bay, Maxwell; Song, Monica Y.; Gou, Lin et al. (2016): The mouse cortico-striatal projectome. In: *Nature neuroscience* 19 (8), S. 1100–1114. DOI: 10.1038/nn.4332.
87. Holt, Daphne J.; Graybiel, Ann M.; Saper, Clifford B. (1997): Neurochemical architecture of the human striatum. In: *J. Comp. Neurol.* 384 (1), S. 1–25. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19970721)384:1<1::AID-CNE1>3.0.CO;2-5.
88. Ihrie, Rebecca A.; Alvarez-Buylla, Arturo (2011): Lake-front property: a unique germinal niche by the lateral ventricles of the adult brain. In: *Neuron* 70 (4), S. 674–686. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.004.
89. Imayoshi, Itaru; Sakamoto, Masayuki; Yamaguchi, Masahiro; Mori, Kensaku; Kageyama, Ryoichiro (2010): Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in developing and adult brains. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (9), S. 3489–3498. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4987-09.2010.
90. Izuma, Keise; Saito, Daisuke N.; Sadato, Norihiro (2008): Processing of social and monetary rewards in the human striatum. In: *Neuron* 58 (2), S. 284–294. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.03.020.
91. Jarvis, Erich D.; Yu, Jing; Rivas, Miriam V.; Horita, Haruhito; Feenders, Gesa; Whitney, Osceola et al. (2013a): Global view of the functional molecular organization of the avian cerebrum: mirror images and functional columns. In: *The Journal of comparative neurology* 521 (16), S. 3614–3665. DOI: 10.1002/cne.23404.
92. Jarvis, Erich D.; Yu, Jing; Rivas, Miriam V.; Horita, Haruhito; Feenders, Gesa; Whitney, Osceola et al. (2013b): Global view of the functional molecular organization of the avian cerebrum: mirror images and functional columns. In: *The Journal of comparative neurology* 521 (16), S. 3614–3665. DOI: 10.1002/cne.23404.
93. Jessberger, Sebastian; Römer, Benedikt; Babu, Harish; Kempermann, Gerd (2005): Seizures induce proliferation and dispersion of doublecortin-positive hippocampal progenitor cells. In: *Experimental Neurology* 196 (2), S. 342–351. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.08.010.

94. Jones, Kathryn S.; Connor, Bronwen (2012): Intrinsic regulation of adult subventricular zone neural progenitor cells and the effect of brain injury. In: *American Journal of Stem Cells* 1 (1), S. 48–58.
95. Jurkowski, Michal P.; Bettio, Luis; K Woo, Emma; Patten, Anna; Yau, Suk-Yu; Gil-Mohapel, Joana (2020): Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. In: *Frontiers in cellular neuroscience* 14, S. 576444. DOI: 10.3389/fncel.2020.576444.
96. Kaplan, M. S.; Bell, D. H. (1983): Neuronal proliferation in the 9-month-old rodent-radioautographic study of granule cells in the hippocampus. In: *Experimental brain research* 52 (1), S. 1–5. DOI: 10.1007/BF00237141.
97. Kaplan, M. S.; Hinds, J. W. (1977): Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. In: *Science (New York, N.Y.)* 197 (4308), S. 1092–1094. DOI: 10.1126/science.887941.
98. Karten, H. J.; Dubbeldam, J. L. (1973): The organization and projections of the paleostriatal complex in the pigeon (*Columba livia*). In: *J. Comp. Neurol.* 148 (1), S. 61–89. DOI: 10.1002/cne.901480105.
99. Kawaguchi, Y.; Wilson, C. J.; Augood, S. J.; Emson, P. C. (1995): Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. In: *Trends in neurosciences* 18 (12), S. 527–535. DOI: 10.1016/0166-2236(95)98374-8.
100. Kelley, Ann E.; Baldo, Brian A.; Pratt, Wayne E.; Will, Matthew J. (2005): Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. In: *Physiology & behavior* 86 (5), S. 773–795. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.08.066.
101. Kim, Euseok J.; Ables, Jessica L.; Dickel, Lauren K.; Eisch, Amelia J.; Johnson, Jane E. (2011): *Ascl1* (*Mash1*) defines cells with long-term neurogenic potential in subgranular and subventricular zones in adult mouse brain. In: *PloS one* 6 (3), e18472. DOI: 10.1371/journal.pone.0018472.
102. Kincaid, Anthony E.; Wilson, Charles J. (1996): Corticostriatal innervation of the patch and matrix in the rat neostriatum. In: *J. Comp. Neurol.*

- 374 (4), S. 578–592. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19961028)374:4<578::AID-CNE7>3.0.CO;2-Z.
103. Kita, Hitoshi (2007): Globus pallidus external segment. In: *Progress in brain research* 160, S. 111–133. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)60007-1.
104. Klempin, Friederike; Kronenberg, Golo; Cheung, Giselle; Kettenmann, Helmut; Kempermann, Gerd (2011): Properties of doublecortin-(DCX)-expressing cells in the piriform cortex compared to the neurogenic dentate gyrus of adult mice. In: *PloS one* 6 (10), e25760. DOI: 10.1371/journal.pone.0025760.
105. Knutson, Brian; Rick, Scott; Wimmer, G. Elliott; Prelec, Drazen; Loewenstein, George (2007): Neural predictors of purchases. In: *Neuron* 53 (1), S. 147–156. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.11.010.
106. Kohler, Shawn J.; Williams, Nancy I.; Stanton, Gregory B.; Cameron, Judy L.; Greenough, William T. (2011): Maturation time of new granule cells in the dentate gyrus of adult macaque monkeys exceeds six months. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (25), S. 10326–10331. DOI: 10.1073/pnas.1017099108.
107. Kopan, Raphael; Ilagan, Maria Xenia G. (2009): The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. In: *Cell* 137 (2), S. 216–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.045.
108. Kornack, D. R.; Rakic, P. (1999): Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (10), S. 5768–5773. DOI: 10.1073/pnas.96.10.5768.
109. Kouli, Antonina; Torsney, Kelli M.; Kuan, Wei-Li (2018): Parkinson's disease. Pathogenesis and clinical aspects. Hg. v. Thomas B. Stoker und Julia C. Greenland. Brisbane, Australia: Codon Publications.
110. Kravitz, Alexxai V.; Freeze, Benjamin S.; Parker, Philip R. L.; Kay, Kenneth; Thwin, Myo T.; Deisseroth, Karl; Kreitzer, Anatol C. (2010): Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. In: *Nature* 466 (7306), S. 622–626. DOI: 10.1038/nature09159.

111. Krner, Sven; Gntrkn, Onur (1999): Afferent and efferent connections of the caudolateral neostriatum in the pigeon (*Columba livia*): A retro- and anterograde pathway tracing study. In: *J. Comp. Neurol.* 407 (2), S. 228–260. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990503)407:2<228::AID-CNE6>3.0.CO;2-2.
112. Kuenzel, Wayne J.; Medina, Loreta; Csillag, Andras; Perkel, David J.; Reiner, Anton (2011): The avian subpallium: new insights into structural and functional subdivisions occupying the lateral subpallial wall and their embryological origins. In: *Brain Research* 1424, S. 67–101. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.09.037.
113. Kuhnen, Camelia M.; Knutson, Brian (2005): The neural basis of financial risk taking. In: *Neuron* 47 (5), S. 763–770. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.08.008.
114. Lanciego, José L.; Luquin, Natasha; Obeso, José A. (2012): Functional neuroanatomy of the basal ganglia. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2 (12), a009621. DOI: 10.1101/cshperspect.a009621.
115. Lein, Ed S.; Hawrylycz, Michael J.; Ao, Nancy; Ayres, Mikael; Bensinger, Amy; Bernard, Amy et al. (2007): Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. In: *Nature* 445 (7124), S. 168–176. DOI: 10.1038/nature05453.
116. Lim, Daniel A.; Alvarez-Buylla, Arturo (2016): The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 8 (5). DOI: 10.1101/cshperspect.a018820.
117. Liu, Xiuxin; Wang, Qin; Haydar, Tarik F.; Bordey, Angélique (2005): Nonsynaptic GABA signaling in postnatal subventricular zone controls proliferation of GFAP-expressing progenitors. In: *Nature neuroscience* 8 (9), S. 1179–1187. DOI: 10.1038/nn1522.
118. Liu, Y. W. J.; Curtis, M. A.; Gibbons, H. M.; Mee, E. W.; Bergin, P. S.; Teoh, H. H. et al. (2008): Doublecortin expression in the normal and epileptic adult human brain. In: *European Journal of Neuroscience* 28 (11), S. 2254–2265. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06518.x.

119. Lois, C.; Alvarez-Buylla, A. (1994): Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. In: *Science (New York, N.Y.)* 264 (5162), S. 1145–1148. DOI: 10.1126/science.8178174.
120. Lois, C.; García-Verdugo, J. M.; Alvarez-Buylla, A. (1996): Chain migration of neuronal precursors. In: *Science (New York, N.Y.)* 271 (5251), S. 978–981. DOI: 10.1126/science.271.5251.978.
121. Long, Jason E.; Cobos, Inma; Potter, Greg B.; Rubenstein, John L. R. (2009): Dlx1&2 and Mash1 transcription factors control MGE and CGE patterning and differentiation through parallel and overlapping pathways. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 19 Suppl 1 (Suppl 1), i96-106. DOI: 10.1093/cercor/bhp045.
122. MacMillan, Karen S.; Naidoo, Jacinth; Liang, Jue; Melito, Lisa; Williams, Noelle S.; Morlock, Lorraine et al. (2011): Development of proneurogenic, neuroprotective small molecules. In: *Journal of the American Chemical Society* 133 (5), S. 1428–1437. DOI: 10.1021/ja108211m.
123. Magavi, S. S.; Leavitt, B. R.; Macklis, J. D. (2000): Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. In: *Nature* 405 (6789), S. 951–955. DOI: 10.1038/35016083.
124. Martin, R. F.; Bowden, D. M. (1996): A stereotaxic template atlas of the macaque brain for digital imaging and quantitative neuroanatomy. In: *NeuroImage* 4 (2), S. 119–150. DOI: 10.1006/nimg.1996.0036.
125. McCullough, L. D.; Sokolowski, J. D.; Salamone, J. D. (1993): A neurochemical and behavioral investigation of the involvement of nucleus accumbens dopamine in instrumental avoidance. In: *Neuroscience* 52 (4), S. 919–925. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90538-q.
126. Mei, Feng; Wang, Hongkai; Liu, Shubao; Niu, Jianqin; Wang, Lingyun; He, Yangtao et al. (2013): Stage-specific deletion of Olig2 conveys opposing functions on differentiation and maturation of oligodendrocytes. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (19), S. 8454–8462. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2453-12.2013.
127. 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*). In: *Journal of chemical neuroanatomy* 47, S. 57–70. DOI: 10.1016/j.jchem-neu.2012.10.006.

128. Mercurio, Sara; Serra, Linda; Nicolis, Silvia K. (2019): More than just Stem Cells: Functional Roles of the Transcription Factor Sox2 in Differentiated Glia and Neurons. In: *International journal of molecular sciences* 20 (18). DOI: 10.3390/ijms20184540.
129. Meshi, Dar; Drew, Michael R.; Saxe, Michael; Ansorge, Mark S.; David, Denis; Santarelli, Luca et al. (2006): Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. In: *Nature neuroscience* 9 (6), S. 729–731. DOI: 10.1038/nn1696.
130. Meskenaite, Virginia; Krackow, Sven; Lipp, Hans-Peter (2016): Age-Dependent Neurogenesis and Neuron Numbers within the Olfactory Bulb and Hippocampus of Homing Pigeons. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 10, S. 126. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00126.
131. Mezey, Szilvia; Krivokuca, Dragan; Bálint, Eszter; Adorján, András; Zachar, Gergely; Csillag, András (2012): Postnatal changes in the distribution and density of neuronal nuclei and doublecortin antigens in domestic chicks (*Gallus domesticus*). In: *J. Comp. Neurol.* 520 (1), S. 100–116. DOI: 10.1002/cne.22696.
132. 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. In: *Brain Research* 457 (1), S. 44–52. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90055-8.
133. Miller Michael 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. In: *Brain Research* 457, S. 44–52.
134. Mirzadeh, Zaman; Merkle, Florian T.; Soriano-Navarro, Mario; Garcia-Verdugo, Jose Manuel; Alvarez-Buylla, Arturo (2008): Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic

- regions of the adult brain. In: *Cell stem cell* 3 (3), S. 265–278. DOI: 10.1016/j.stem.2008.07.004.
135. Mogenson, G. J.; Jones, D. L.; Yim, C. Y. (1980): From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. In: *Progress in Neurobiology* 14 (2-3), S. 69–97. DOI: 10.1016/0301-0082(80)90018-0.
136. Morel, Anne; Loup, Fabienne; Magnin, Michel; Jeanmonod, Daniel (2002): Neurochemical organization of the human basal ganglia: anatomofunctional territories defined by the distributions of calcium-binding proteins and SMI-32. In: *J. Comp. Neurol.* 443 (1), S. 86–103. DOI: 10.1002/cne.10096.
137. Mullen, R. J.; Buck, C. R.; Smith, A. M. (1992): NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. In: *Development (Cambridge, England)* 116 (1), S. 201–211. DOI: 10.1242/dev.116.1.201.
138. Nambu, Atsushi; Tokuno, Hironobu; Takada, Masahiko (2002): Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. In: *Neuroscience Research* 43 (2), S. 111–117. DOI: 10.1016/S0168-0102(02)00027-5.
139. Obeso, J. A.; Rodríguez-Oroz, M. C.; Rodríguez, M.; Lanciego, J. L.; Artieda, J.; Gonzalo, N.; Olanow, C. W. (2000): Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. In: *Trends in neurosciences* 23 (10 Suppl), S8-19. DOI: 10.1016/s1471-1931(00)00028-8.
140. Obeso, Jose A.; Rodríguez-Oroz, Maria Cruz; Benitez-Temino, Beatriz; Blesa, Francisco J.; Guridi, Jorge; Marin, Concepció; Rodriguez, Manuel (2008): Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 3, S548-59. DOI: 10.1002/mds.22062.
141. Pastrana, Erika; Cheng, Li-Chun; Doetsch, Fiona (2009): Simultaneous prospective purification of adult subventricular zone neural stem cells and their progeny. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of*

*the United States of America* 106 (15), S. 6387–6392. DOI:  
10.1073/pnas.0810407106.

142. Paxinos, G.; Chai, S. Y.; Christopoulos, G.; Huang, X-F; Toga, A. W.; Wang, H. Q.; Sexton, P. M. (2004): In vitro autoradiographic localization of calcitonin and amylin binding sites in monkey brain. In: *Journal of chemical neuroanatomy* 27 (4), S. 217–236. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2004.03.005.
143. Petryszyn, S.; Parent, A.; Parent, Martin (2018): The calretinin interneurons of the striatum: comparisons between rodents and primates under normal and pathological conditions. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 125 (3), S. 279–290. DOI: 10.1007/s00702-017-1687-x.
144. Platel, Jean-Claude; Gordon, Valerie; Heintz, Tristan; Bordey, Angélique (2009): GFAP-GFP neural progenitors are antigenically homogeneous and anchored in their enclosed mosaic niche. In: *Glia* 57 (1), S. 66–78. DOI: 10.1002/glia.20735.
145. Plümpe, Tobias; Ehninger, Dan; Steiner, Barbara; Klempin, Friederike; Jessberger, Sebastian; Brandt, Moritz et al. (2006a): Variability of doublecortin-associated dendrite maturation in adult hippocampal neurogenesis is independent of the regulation of precursor cell proliferation. In: *BMC neuroscience* 7, S. 77. DOI: 10.1186/1471-2202-7-77.
146. Plümpe, Tobias; Ehninger, Dan; Steiner, Barbara; Klempin, Friederike; Jessberger, Sebastian; Brandt, Moritz et al. (2006b): Variability of doublecortin-associated dendrite maturation in adult hippocampal neurogenesis is independent of the regulation of precursor cell proliferation. In: *BMC neuroscience* 7, S. 77. DOI: 10.1186/1471-2202-7-77.
147. Puellas, Luis; Kuwana, Ellen; Puellas, Eduardo; Bulfone, Alessandro; Shimamura, Kenji; Keleher, Jerry et al. (2000): Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced by the expression of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1*. In: *J. Comp. Neurol.* 424 (3), S. 409–438. DOI: 10.1002/1096-9861(20000828)424:3<409::AID-CNE3>3.0.CO;2-7.

148. Quiñones-Hinojosa, Alfredo; Sanai, Nader; Soriano-Navarro, Mario; Gonzalez-Perez, Oscar; Mirzadeh, Zaman; Gil-Perotin, Sara et al. (2006a): Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. In: *The Journal of comparative neurology* 494 (3), S. 415–434. DOI: 10.1002/cne.20798.
149. Quiñones-Hinojosa, Alfredo; Sanai, Nader; Soriano-Navarro, Mario; Gonzalez-Perez, Oscar; Mirzadeh, Zaman; Gil-Perotin, Sara et al. (2006b): Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. In: *The Journal of comparative neurology* 494 (3), S. 415–434. DOI: 10.1002/cne.20798.
150. Rao, Muddanna S.; Shetty, Ashok 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. In: *The European journal of neuroscience* 19 (2), S. 234–246. DOI: 10.1111/j.0953-816x.2003.03123.x.
151. Reiner, A.; Brauth, S. E.; Kitt, C. A.; Quirion, R. (1989): Distribution of mu, delta, and kappa opiate receptor types in the forebrain and midbrain of pigeons. In: *J. Comp. Neurol.* 280 (3), S. 359–382. DOI: 10.1002/cne.902800304.
152. Reiner, Anton; Hart, Natalie M.; Lei, Wanlong; Deng, Yunping (2010): Corticostriatal projection neurons - dichotomous types and dichotomous functions. In: *Frontiers in neuroanatomy* 4, S. 142. DOI: 10.3389/fnana.2010.00142.
153. Reiner, Anton; Perkel, David J.; Bruce, Laura L.; Butler, Ann B.; Csillag, András; Kuenzel, Wayne et al. (2004): Revised nomenclature for avian telencephalon and some related brainstem nuclei. In: *The Journal of comparative neurology* 473 (3), S. 377–414. DOI: 10.1002/cne.20118.
154. Reynolds, B. A.; Weiss, S. (1992): Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. In: *Science (New York, N.Y.)* 255 (5052), S. 1707–1710. DOI: 10.1126/science.1553558.
155. Roberts, Michael D.; Gilpin, Leigh; Parker, Kyle E.; Childs, Thomas E.; Will, Matthew J.; Booth, Frank W. (2012): Dopamine D1 receptor

- modulation in nucleus accumbens lowers voluntary wheel running in rats bred to run high distances. In: *Physiology & behavior* 105 (3), S. 661–668. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.09.024.
156. Sanai, Nader; Nguyen, Thuhien; Ihrle, Rebecca A.; Mirzadeh, Zaman; Tsai, Hui-Hsin; Wong, Michael et al. (2011): Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. In: *Nature* 478 (7369), S. 382–386. DOI: 10.1038/nature10487.
157. Saul, M. L.; Helmreich, D. L.; Rehman, S.; Fudge, J. L. (2015): Proliferating cells in the adolescent rat amygdala: Characterization and response to stress. In: *Neuroscience* 311, S. 105–117. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.003.
158. Sawamoto, Kazunobu; Hirota, Yuki; Alfaro-Cervello, Clara; Soriano-Navarro, Mario; He, Xiaoping; Hayakawa-Yano, Yoshika et al. (2011): Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. In: *J. Comp. Neurol.* 519 (4), S. 690–713. DOI: 10.1002/cne.22543.
159. Schnell, S. A.; Staines, W. A.; Wessendorf, M. W. (1999): Reduction of lipofuscin-like autofluorescence in fluorescently labeled tissue. In: *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 47 (6), S. 719–730. DOI: 10.1177/002215549904700601.
160. Schröder, Hannsjörg; Moser, Natasha; Huggenberger, Stefan (2020): *Neuroanatomy of the Mouse*. Cham: Springer International Publishing.
161. Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl (2018): *Kopf, Hals und Neuroanatomie : 1801 Illustrationen, 123 Tabellen*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Schünke, Michael : 1950- : Prometheus, Illustrationen von Markus Voll, Karl Wesker).
162. Scudamore, Cheryl L.; Hodgson, Heather K.; Patterson, Lee; Macdonald, Anna; Brown, Fiona; Smith, Ken C. (2011): The effect of post-mortem delay on immunohistochemical labelling—a short review. In: *Comp Clin Pathol* 20 (2), S. 95–101. DOI: 10.1007/s00580-010-1149-4.

163. Seri, B.; García-Verdugo, J. M.; McEwen, B. S.; Alvarez-Buylla, A. (2001): Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21 (18), S. 7153–7160. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-18-07153.2001.
164. Shen, Qin; Goderie, Susan K.; Jin, Li; Karanth, Nithin; Sun, Yu; Abramova, Natalia et al. (2004): Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. In: *Science (New York, N.Y.)* 304 (5675), S. 1338–1340. DOI: 10.1126/science.1095505.
165. Shen, Qin; Wang, Yue; Kokovay, Erzsebet; Lin, Gang; Chuang, Shu-Mien; Goderie, Susan K. et al. (2008): Adult SVZ stem cells lie in a vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. In: *Cell stem cell* 3 (3), S. 289–300. DOI: 10.1016/j.stem.2008.07.026.
166. Shohayeb, Belal; Diab, Mohamed; Ahmed, Mazen; Ng, Dominic Chi Hiung (2018): Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. In: *Translational neurodegeneration* 7, S. 4. DOI: 10.1186/s40035-018-0109-9.
167. Snyder, Jason S.; Choe, Jessica S.; Clifford, Meredith A.; Jeurling, Sara I.; Hurley, Patrick; Brown, Ashly et al. (2009): Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (46), S. 14484–14495. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1768-09.2009.
168. Sorrells, Shawn F.; Paredes, Mercedes F.; Velmeshev, Dmitry; Heranz-Pérez, Vicente; Sandoval, Kadellyn; Mayer, Simone et al. (2019): Immature excitatory neurons develop during adolescence in the human amygdala. In: *Nature communications* 10 (1), S. 2748. DOI: 10.1038/s41467-019-10765-1.
169. Spassky, Nathalie; Merkle, Florian T.; Flames, Nuria; Tramontin, Anthony D.; García-Verdugo, José Manuel; Alvarez-Buylla, Arturo (2005): Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. In: *The Journal of neuroscience : the official journal*

*of the Society for Neuroscience* 25 (1), S. 10–18. DOI:  
10.1523/JNEUROSCI.1108-04.2005.

170. Steiner, Barbara; Kronenberg, Golo; Jessberger, Sebastian; Brandt, Moritz D.; Reuter, Katja; Kempermann, Gerd (2004): Differential regulation of gliogenesis in the context of adult hippocampal neurogenesis in mice. In: *Glia* 46 (1), S. 41–52. DOI: 10.1002/glia.10337.
171. Stühmer, Thorsten; Anderson, Stewart A.; Ekker, Marc; Rubenstein, John L. R. (2002): Ectopic expression of the *Dlx* genes induces glutamic acid decarboxylase and *Dlx* expression. In: *Development (Cambridge, England)* 129 (1), S. 245–252. DOI: 10.1242/dev.129.1.245.
172. Sussel, L.; Marin, O.; Kimura, S.; Rubenstein, J. L. (1999): Loss of *Nkx2.1* homeobox gene function results in a ventral to dorsal molecular respecification within the basal telencephalon: evidence for a transformation of the pallidum into the striatum. In: *Development (Cambridge, England)* 126 (15), S. 3359–3370. DOI: 10.1242/dev.126.15.3359.
173. Swanson, C. J.; Heath, S.; Stratford, T. R.; Kelley, A. E. (1997): Differential behavioral responses to dopaminergic stimulation of nucleus accumbens subregions in the rat. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 58 (4), S. 933–945. DOI: 10.1016/s0091-3057(97)00043-9.
174. Tamura, Yasuhisa; Kataoka, Yosky; Cui, Yilong; Takamori, Yasuharu; Watanabe, Yasuyoshi; Yamada, Hisao (2007): Multi-directional differentiation of doublecortin- and NG2-immunopositive progenitor cells in the adult rat neocortex in vivo. In: *The European journal of neuroscience* 25 (12), S. 3489–3498. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05617.x.
175. Taupin, Philippe (2006): Stroke-induced neurogenesis: physiopathology and mechanisms. In: *Current neurovascular research* 3 (1), S. 67–72. DOI: 10.2174/156720206775541769.
176. Tavazoie, Masoud; van der Veken, Lieven; Silva-Vargas, Violeta; Louissaint, Marjorie; Colonna, Lucrezia; Zaidi, Bushra et al. (2008): A specialized vascular niche for adult neural stem cells. In: *Cell stem cell* 3 (3), S. 279–288. DOI: 10.1016/j.stem.2008.07.025.

177. van Praag, Henriette; Schinder, Alejandro F.; Christie, Brian R.; Toni, Nicolas; Palmer, Theo D.; Gage, Fred H. (2002): Functional neurogenesis in the adult hippocampus. In: *Nature* 415 (6875), S. 1030–1034. DOI: 10.1038/4151030a.
178. van Tienhoven, A. (1969): A Stereotaxic Atlas of the Brain of the Pigeon (*Columba livia*) H. J. Karten W. Hodós. In: *The Auk* 86 (1), S. 152–153. DOI: 10.2307/4083567.
179. Veenman, C. L.; Wild, J. M.; Reiner, A. (1995): Organization of the avian "cortico-striatal" projection system: a retrograde and anterograde pathway tracing study in pigeons. In: *J. Comp. Neurol.* 354 (1), S. 87–126. DOI: 10.1002/cne.903540108.
180. Wise, Roy A. (1982): Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. In: *Behav Brain Sci* 5 (1), S. 39–53. DOI: 10.1017/S0140525X00010372.
181. Wolf, H. K.; Buslei, R.; Schmidt-Kastner, R.; Schmidt-Kastner, P. K.; Pietsch, T.; Wiestler, O. D.; Blümcke, I. (1996): NeuN: a useful neuronal marker for diagnostic histopathology. In: *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 44 (10), S. 1167–1171. DOI: 10.1177/44.10.8813082.
182. Yang, Helen K. C.; Sundholm-Peters, Nikki L.; Goings, Gwendolyn E.; Walker, Avery S.; Hyland, Kenneth; Szele, Francis G. (2004): Distribution of doublecortin expressing cells near the lateral ventricles in the adult mouse brain. In: *Journal of neuroscience research* 76 (3), S. 282–295. DOI: 10.1002/jnr.20071.
183. Yun, K.; Potter, S.; Rubenstein, J. L. (2001): Gsh2 and Pax6 play complementary roles in dorsoventral patterning of the mammalian telencephalon. In: *Development (Cambridge, England)* 128 (2), S. 193–205. DOI: 10.1242/dev.128.2.193.
184. Yun, Kyuson; Garel, Sonia; Fischman, Seth; Rubenstein, John L. R. (2003): Patterning of the lateral ganglionic eminence by the Gsh1 and Gsh2 homeobox genes regulates striatal and olfactory bulb histogenesis and the

growth of axons through the basal ganglia. In: *J. Comp. Neurol.* 461 (2), S. 151–165. DOI: 10.1002/cne.10685.

185. Zhang, Juan; Jiao, Jianwei (2015): Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis. In: *BioMed research international* 2015, S. 727542. DOI: 10.1155/2015/727542.
186. Zhang, Sheng; Zhu, Xiaoqing; Gui, Xuehong; Croteau, Christopher; Song, Lanying; Xu, Jie et al. (2018): Sox2 Is Essential for Oligodendroglial Proliferation and Differentiation during Postnatal Brain Myelination and CNS Remyelination. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 38 (7), S. 1802–1820. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1291-17.2018.
187. Zhang, Shuchen; Cui, Wei (2014): Sox2, a key factor in the regulation of pluripotency and neural differentiation. In: *World journal of stem cells* 6 (3), S. 305–311. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i3.305.
188. Zhao, Ming; Momma, Stefan; Delfani, Kioumars; Carlen, Marie; Cassidy, Robert M.; Johansson, Clas B. et al. (2003): Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (13), S. 7925–7930. DOI: 10.1073/pnas.1131955100.

## 10 Anhang

### 10.1 Tabellen der deskriptiven Statistik

<b>Tabelle 5</b>				
<i>Verteilung von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Taube</i>				
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>ACB</b>	17,81 ± 2,84	255,04 ± 17,53	8,39 ± 1,48	1,65 ± 0,21
<b>MSt</b>	4,75 ± 0,29	161,04 ± 9,33	13,19 ± 0,55	0,73 ± 0,09
<b>LSt</b>	3,10 ± 0,25	103,49 ± 5,98	11,37 ± 0,59	0,46 ± 0,04

<b>ISt</b>	4,12 ± 0,99	18,83 ± 2,12	1,12 ± 0,44	0,18 ± 0,12
<b>GP</b>	2,56 ± 0,29	17,10 ± 1,36	1,28 ± 0,16	0,16 ± 0,06
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

<b>Tabelle 6</b>			
<i>Verteilung von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Taube</i>			
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>ACB</b>	23,17 ± 4,9	3,42 ± 0,59	5,38 ± 1,85
<b>MSt</b>	10,37 ± 1,01	4,11 ± 0,39	2,22 ± 0,39
<b>LSt</b>	10,34 ± 1,16	6,1 ± 0,59	1,29 ± 0,22
<b>ISt</b>	8,93 ± 1,63	7,8 ± 1,59	0,23 ± 0,15
<b>GP</b>	7,79 ± 0,95	5,41 ± 0,68	0,56 ± 0,25
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

<b>Tabelle 7</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im ACB der Taube</i>				
<b>ACB</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>A 12.75</b>	7,45 ± 1,45	178,66 ± 17,21	6,49 ± 2,63	0,92 ± 0,38
<b>A 11.75</b>	34,53 ± 5,49	352,91 ± 23,49	8,51 ± 2,31	2,12 ± 0,56
<b>A 10.75</b>	10,15 ± 3,36	221,42 ± 35,35	7,52 ± 1,43	1,74 ± 0,97
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

<b>Tabelle 8</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im MSt der Taube</i>				
<b>MSt</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>A 13.00</b>	4,83 ± 0,43	160,39 ± 12,6	10,99 ± 1,11	0,64 ± 0,14
<b>A 11.75</b>	4,45 ± 0,47	150,52 ± 8,63	11,63 ± 0,89	0,88 ± 0,06
<b>A 10.50</b>	4,68 ± 0,45	165,21 ± 9,88	12,96 ± 0,95	0,89 ± 0,12
<b>A 09.25</b>	4,95 ± 0,64	175,58 ± 13,29	16,58 ± 1,72	0,61 ± 0,15
<b>A 08.00</b>	5,96 ± 0,74	161,07 ± 11,76	4,86 ± 2,03	0,37 ± 0,12
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

<b>Tabelle 9</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im LSt der Taube</i>				
<b>LSt</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>A 11.75</b>	4,22 ± 0,95	79,43 ± 9,07	9,51 ± 1,22	0,96 ± 0,22
<b>A 10.50</b>	2,92 ± 0,36	113,41 ± 8,6	10,86 ± 0,87	0,42 ± 0,9
<b>A 09.25</b>	2,61 ± 0,29	93,64 ± 4,94	10,59 ± 0,58	0,42 ± 0,12
<b>A 08.00</b>	3,28 ± 0,22	95,38 ± 7,04	12,51 ± 0,82	0,51 ± 0,09
<b>A 06.75</b>	4,31 ± 0,26	128,04 ± 12,47	3,76 ± 1,81	0,38 ± 0,08
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

<b>Tabelle 10</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im Ist der Taube</i>				
<b>ISt</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tro.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>A 09.00</b>	3,89 ± 0,98	15,86 ± 3,19	1,12 ± 0,44	0,18 ± 0,12
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

<b>Tabelle 11</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im GP der Taube</i>				
<b>GP</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>A 10.75</b>	1,57 ± 0,48	19,93 ± 2,3	0,88 ± 0,31	0,18 ± 0,12
<b>A 09.50</b>	2,65 ± 0,48	14,19 ± 1,35	1,28 ± 0,28	0,09 ± 0,06
<b>A 08.00</b>	3,00 ± 0,47	19,01 ± 1,73	1,39 ± 0,29	0,17 ± 0,08
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>				

<b>Tabelle 12</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im ACB der Taube</i>			
<b>ACB</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>A 12.75</b>	11,71 ± 2,07	4,42 ± 0,99	2,28 ± 1,62
<b>A 11.75</b>	19,53 ± 5,58	5,79 ± 2,86	3,89 ± 1,71
<b>A 10.75</b>	41,37 ± 10,53	1,34 ± 0,67	11,61 ± 3,76
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

<b>Tabelle 13</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im MSt der Taube</i>			
<b>MSt</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>A 13.00</b>	10,33 ± 1,57	3,65 ± 0,51	2,27 ± 0,86
<b>A 11.75</b>	9,95 ± 1,50	4,09 ± 0,85	1,64 ± 0,52
<b>A 10.50</b>	8,93 ± 0,93	3,52 ± 0,55	1,83 ± 0,34
<b>A 09.25</b>	10,91 ± 0,91	4,44 ± 0,69	2,79 ± 0,35
<b>A 08.00</b>	15,52 ± 2,48	7,35 ± 1,46	2,80 ± 0,74
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

<b>Tabelle 14</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im LSt der Taube</i>			
<b>LSt</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>A 11.75</b>	16,09 ± 6,80	6,33 ± 0,99	1,17 ± 0,53
<b>A 10.50</b>	10,02 ± 0,94	6,54 ± 0,65	0,95 ± 0,17
<b>A 09.25</b>	9,92 ± 1,18	5,76 ± 0,95	1,25 ± 0,29
<b>A 08.00</b>	10,04 ± 1,39	4,65 ± 0,61	1,57 ± 0,23
<b>A 06.75</b>	13,14 ± 2,66	8,87 ± 2,42	1,51 ± 0,39
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

<b>Tabelle 15</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im ISt der Taube</i>			
<b>ISt</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>A 09.00</b>	8,93 ± 1,63	7,49 ± 1,55	0,23 ± 0,15
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

<b>Tabelle 16</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im GP der Taube</i>			
<b>GP</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>A 10.75</b>	5,90 ± 1,36	3,96 ± 0,74	0,63 ± 0,63
<b>A 09.50</b>	8,19 ± 1,01	5,93 ± 0,93	0,53 ± 0,32
<b>A 08.00</b>	8,25 ± 1,09	5,73 ± 0,88	0,59 ± 0,29
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

<b>Tabelle 17</b>		
<i>Verteilung von BrdU+, DCX+ ov. - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Maus</i>		
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>
<b>ACB</b>	2,77 ± 0,62	2,59 ± 0,45
<b>CP</b>	3,07 ± 0,57	1,62 ± 0,13
<b>FS</b>	7,99 ± 5,23	1,15 ± 0,79
<b>GP</b>	6,54 ± 2,15	0,14 ± 0,09
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>		

<b>Tabelle 18</b>		
<i>Verteilung von BrdU+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im Striatum der Maus</i>		
<b>Zellen/mm<sup>2</sup></b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU/NeuN</b>
<b>ACB</b>	5,23 ± 0,61	2,06 ± 0,56
<b>CP</b>	2,78 ± 0,32	1,04 ± 0,19
<b>FS</b>	7,37 ± 1,96	2,45 ± 0,77
<b>GP</b>	7,57 ± 0,56	3,28 ± 0,76
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>		

<b>Tabelle 19</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im ACB der Maus</i>				
<b>ACB</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>38</b>	2,06 ± 0,5	0	0	0
<b>43</b>	2,78 ± 1,14	3,67 ± 1,36	0	0
<b>48</b>	4,31 ± 0,43	1,86 ± 1,08	0	0
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>				

<b>Tabelle 20</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im CP der Maus</i>				
<b>CP</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>43</b>	2,36 ±	2,52 ±	0	0
<b>50</b>	3,05 ±	1,37 ±	0	0
<b>57</b>	2,78 ±	1,27 ±	0	0
<b>64</b>	3,11	0,71	0	0

<b>71</b>	3,59	3,75	0	0
<b>78</b>	7,85	0,72	0	0
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>				

<b>Tabelle 21</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im FS der Maus</i>				
<b>FS</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>53</b>	7,99 ± 5,23	2,74 ± 2,33	0	0
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>				

<b>Tabelle 22</b>				
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, DCX+ ov., DCX+ tri., BrdU+/DCX+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im GP der Maus</i>				
<b>GP</b>	<b>BrdU+</b>	<b>DCX+ ov.</b>	<b>DCX+ tri.</b>	<b>BrdU+/DCX+</b>
<b>58</b>	7,81 ± 3,58	0,22 ± 0,22	0	0
<b>64</b>	5,46 ± 1,27	0	0	0
<b>70</b>	5,91 ± 2,07	0,35 ± 0,35	0	0
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>				

<b>Tabelle 23</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im ACB der Maus</i>			
<b>ACB</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>38</b>	6,51 ± 1,11	0	1,54 ± 1,07
<b>43</b>	4,45 ± 0,64	0	1,88 ± 0,56

<b>48</b>	5,91 ± 1,22	0	2,65 ± 0,99
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>			

<b>Tabelle 24</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im CP der Maus</i>			
<b>CP</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>43</b>	2,37 ± 0,49	0	0,98 ± 0,37
<b>50</b>	2,55 ± 0,29	0	1,07 ± 0,23
<b>57</b>	2,81 ± 0,37	0	0,93 ± 0,22
<b>64</b>	2,78 ± 1,01	0	0,89 ± 0,38
<b>71</b>	3,79 ± 0,65	0	0,98 ± 0,41
<b>78</b>	7,94 ± 2,53	0	3,43 ± 1,86
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler.</b>			

<b>Tabelle 25</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im FS der Maus</i>			
<b>FS</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP+</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>53</b>	6,77 ± 2,16	0	2,27 ± 1,15
<b>58</b>	11,69 ± 1,96	0	3,66 ± 3,66
<b>Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler</b>			

<b>Tabelle 26</b>			
<i>Verteilung entlang der anterioren-posterioren Achse von BrdU+, BrdU+/GFAP+, BrdU+/NeuN+ - Zellen/mm<sup>2</sup> im GP der Maus</i>			
<b>GP</b>	<b>BrdU+</b>	<b>BrdU+/GFAP+</b>	<b>BrdU+/NeuN+</b>
<b>58</b>	9,88 ± 4,81	0	5,19 ± 0,53
<b>64</b>	5,02 ± 0,84	0	1,08 ± 0,84
<b>70</b>	6,04 ± 1,91	0	2,72 ± 1,69

**Werte sind Mittelwerte +/- Standardfehler**

## 10.2 Tabellarische Auflistung der statistischen Tests

### 10.2.1 Maus

#### 10.2.1.1 Vergleich zwischen den Subregionen

BrdU/DCX

#### **Friedman-Test**

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
CP	2,40	N	5
ACB	1,40	Chi-Quadrat	5,880
FS	3,00	df	3
GP	3,20	Asymptotische Signifikanz	0,118

Nullhypothese beibehalten

<b>DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
CP	2,80	N	5
ACB	3,60	Chi-Quadrat	7,531
FS	2,10	df	3
GP	1,50	Asymptotische Signifikanz	0,057
Nullhypothese beibehalten			

BrdU/GFAP/NeuN

### Friedman-Test

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
CP	1,20	N	5
ACB	2,20	Chi-Quadrat	9,720
FS	3,00	df	3
GP	3,60	Asymptotische Signifikanz	<b>0,021</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
CP	1,20	N	5
ACB	2,60	Chi-Quadrat	7,320
FS	3,00	df	3
GP	3,20	Asymptotische Signifikanz	0,062
Nullhypothese beibehalten			

## Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für BrdU

BrdU	CP-ACB	CP-FS	CP-GP	ACB-FS	ACB-GP	GP-FS
Z-Wert	-2,023	-1,753	-2,023	-0,944	-2,023	-0,135
Aysmptotische Signifikanz	<b>0,043</b>	0,08	<b>0,043</b>	0,345	<b>0,043</b>	0,893
Angepasste Signifikanz <sup>a</sup>	0,086	0,12	0,086	0,414	0,086	0,893
a: Benjamini-Hochberg Korrektur						

### 10.2.1.2 Vergleich der einzelnen Subregionen entlang der anterior-posterioren Achse

#### ACB

BrdU/DCX

#### Friedman-Test

ACB: BrdU	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
Bregmakoorinate		N	2
1.645 mm	1,50	Chi-Quadrat	1,000
1.145 mm	2,00	df	2
0.62 mm	2,50	Asymptotische Signifikanz	0,607
Nullhypothese beibehalten			

ACB: DCX ov.	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
Bregmakoorinate		N	2
1.645 mm	1,25	Chi-Quadrat	3,714
1.145 mm	3,00	df	2
0.62 mm	1,75	Asymptotische Signifikanz	0,156
Nullhypothese beibehalten			

BrdU/GFAP/NeuN

**Friedman-Test**

<b>ACB: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Bregmakoorinate		N	5
1.645 mm	2,00	Chi-Quadrat	1,600
1.145 mm	1,60	df	2
0.62 mm	2,40	Asymptotische Signifikanz	0,449
Nullhypothese beibehalten			

<b>ACB: BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Bregmakoorinate		N	2
1.645 mm	1,40	Chi-Quadrat	2,800
1.145 mm	2,20	df	2
0.62 mm	2,40	Asymptotische Signifikanz	0,247
Nullhypothese beibehalten			

**CP**

BrdU/DCX

**Friedman-Test**

<b>CP: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Bregmakoorinate			
1.145 mm	2,60		
0.445 mm	3,20		
-0.28 mm	2,60	N	5
-0.955 mm	3,00	Chi-Quadrat	8,657
-1.655 mm	4,20	df	5

-2.355 mm	5,40	Asymptotische Signifikanz	0,124
Nullhypothese beibehalten			

CP: DCX ov.	Zahlenfolge Atlasebenen	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
Bregmakoorinate				
1.145 mm	1	5,20		
0.445 mm	2	3,20		
-0.28 mm	3	3,40	N	5
-0.955 mm	4	2,00	Chi-Quadrat	14,829
-1.655 mm	5	5,20	df	5
-2.355 mm	6	2,00	Asymptotische Signifikanz	<b>0,011</b>
Nullhypothese ablehnen				

#### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für DCX ov.

CP: DCX ov.	Z-Wert	Aysmptotische Signifikanz	Angepasste Signifikanz <sup>a</sup>
1 – 2	-2,023	<b>0,043</b>	0,129
1 – 3	-1,753	0,080	0,150
1 – 4	-2,023	<b>0,043</b>	0,129
1 – 5	-0,944	0,345	0,398
1 – 6	-2,023	<b>0,043</b>	0,129
2 – 3	-0,405	0,686	0,686
2 – 4	-1,483	0,138	0,188
2 – 5	-1,483	0,138	0,188
2 – 6	-1,214	0,225	0,281
3 – 4	-1,483	0,138	0,188
3 – 5	-1,753	0,080	0,150

3 – 6	-1,753	0,080	0,150
4 – 5	-2,023	<b>0,043</b>	0,129
4 – 6	-0,406	0,684	0,686
5 – 6	-2,023	<b>0,043</b>	0,129
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

BrdU/GFAP/NeuN

### Friedman-Test

CP: BrdU	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
Bregmakoorinate			
1.145 mm	2,75		
0.445 mm	2,50		
-0.28 mm	3,25	N	4
-0.955 mm	3,25	Chi-Quadrat	7,714
-1.655 mm	3,50	df	5
-2.355 mm	5,75	Asymptotische Signifikanz	0,173
Nullhypothese beibehalten			

CP: BrdU/NeuN	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
Bregmakoorinate			
1.145 mm	3,50		
0.445 mm	3,00		
-0.28 mm	2,75	N	4
-0.955 mm	3,75	Chi-Quadrat	3,345
-1.655 mm	3,13	df	5
-2.355 mm	4,88	Asymptotische Signifikanz	0,647
Nullhypothese beibehalten			

## GP

BrdU/DCX

### Friedman-Test

<b>GP: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Bregmakoorde		N	5
-0.38 mm	2,00	Chi-Quadrat	0,400
-0.955 mm	2,20	df	2
-1.555 mm	1,80	Asymptotische Signifikanz	0,819
Nullhypothese beibehalten			

<b>GP: DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Bregmakoorde		N	5
-0.38 mm	2,10	Chi-Quadrat	1,000
-0.955 mm	1,80	df	2
-1.555 mm	2,10	Asymptotische Signifikanz	0,607
Nullhypothese beibehalten			

BrdU/GFAP/NeuN

### Friedman-Test

<b>GP: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Bregmakoorde		N	5
-0.38 mm	2,80	Chi-Quadrat	5,200
-0.955 mm	1,40	df	2
-1.555 mm	1,80	Asymptotische Signifikanz	0,074
Nullhypothese beibehalten			

<b>GP: BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Bregmakoorde		N	5
-0.38 mm	2,60	Chi-Quadrat	4,000
-0.955 mm	1,40	df	2
-1.555 mm	2,00	Asymptotische Signifikanz	0,135
Nullhypothese beibehalten			

## 10.2.2 Taube

### 10.2.2.1 Vergleich zwischen den Subregionen

BrdU/DCX

#### Friedman-Test

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
ACB	5,00		
MSt	3,67	N	9
LSt	2,00	Chi-Quadrat	26,400
ISt	2,67	df	4
GP	1,67	Asymptotische Signifikanz	<b>&lt; 0,001</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
ACB	4,89		
MSt	4,11	N	9
LSt	3,00	Chi-Quadrat	33,511
ISt	1,56	df	4
GP	1,44	Asymptotische Signifikanz	<b>&lt; 0,001</b>
Nullhypothese ablehnen			

DCX tri.	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
ACB	3,22		
MSt	4,78	N	9
LSt	4,00	Chi-Quadrat	31,556
ISt	1,33	df	4
GP	1,67	Asymptotische Signifikanz	<b>&lt; 0,001</b>
Nullhypothese ablehnen			

BrdU/DCX	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
ACB	4,89		
MSt	3,78	N	9
LSt	2,67	Chi-Quadrat	25,740
ISt	1,94	df	4
GP	1,72	Asymptotische Signifikanz	<b>&lt; 0,001</b>
Nullhypothese ablehnen			

#### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

BrdU	Z-Wert	Aysmptotische Signifikanz	Angepasste Signifikanz <sup>a</sup>
ACB – MSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>
ACB – LSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>
ACB – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>
ACB – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>
MSt – LSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>
MSt – ISt	-0,770	0,441	0,490
MSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>
LSt – GP	-1,125	0,260	0,325

LSt – ISt	-0,415	0,678	0,678
GP – ISt	-1,244	0,214	0,306
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

<b>DCX ov.</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
ACB – MSt	-2,547	<b>0,011</b>	<b>0,012</b>
ACB – LSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
ACB – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
ACB – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
MSt – LSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
MSt – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
MSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
LSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
LSt – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>
GP – ISt	-0,533	0,594	0,594
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

<b>DCX tri.</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
ACB – MSt	-2,310	<b>0,021</b>	<b>0,030</b>
ACB – LSt	-1,599	0,110	0,122
ACB – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	0,133
ACB – GP	-2,666	<b>0,008</b>	0,133
MSt – LSt	-2,192	<b>0,028</b>	<b>0,035</b>
MSt – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	0,133
MSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	0,133

LSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	0,133
LSt – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	0,133
GP – ISt	-0,889	0,374	0,374
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

<b>BrdU/DCX</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
ACB – MSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,016</b>
ACB – LSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,016</b>
ACB – ISt	-2,547	<b>0,011</b>	0,183
ACB – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,016</b>
MSt – LSt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,016</b>
MSt – ISt	-2,310	<b>0,021</b>	<b>0,026</b>
MSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,016</b>
LSt – GP	-2,429	<b>0,015</b>	<b>0,021</b>
LSt – ISt	-1,836	0,066	0,073
GP – ISt	-0,105	0,917	0,917
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

**Friedman-Test**

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
ACB	4,56		
MSt	3,33	N	9
LSt	2,78	Chi-Quadrat	16,978
ISt	2,78	df	4
GP	1,56	Asymptotische Signifikanz	<b>0,002</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>BrdU/GFAP</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
ACB	2,11		
MSt	2,11	N	9
LSt	3,67	Chi-Quadrat	11,733
ISt	4,11	df	4
GP	3,00	Asymptotische Signifikanz	<b>0,019</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
ACB	3,61		
MSt	4,22	N	9
LSt	3,44	Chi-Quadrat	17,303
ISt	1,78	df	4
GP	1,94	Asymptotische Signifikanz	<b>0,002</b>
Nullhypothese ablehnen			

### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

<b>BrdU</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
ACB – MSt	-2,310	<b>0,021</b>	<b>0,035</b>
ACB – LSt	-2,429	<b>0,015</b>	<b>0,030</b>
ACB – ISt	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,028</b>
ACB – GP	-2,547	<b>0,011</b>	<b>0,028</b>
MSt – LSt	-0,178	0,859	0,859
MSt – ISt	-0,415	0,678	0,753
MSt – GP	-2,547	<b>0,011</b>	<b>0,028</b>
LSt – GP	-2,547	<b>0,011</b>	<b>0,028</b>
LSt – ISt	-0,533	0,594	0,743
GP – ISt	-1,007	0,314	0,449

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

<b>BrdU/GFAP</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
ACB – MSt	-1,007	0,314	0,349
ACB – LSt	-2,192	<b>0,028</b>	0,095
ACB – ISt	-1,836	0,066	0,110
ACB – GP	-1,955	0,051	0,102
MSt – LSt	-2,547	<b>0,011</b>	0,095
MSt – ISt	-2,073	<b>0,038</b>	0,095
MSt – GP	-2,073	<b>0,038</b>	0,095
LSt – GP	-1,362	0,173	0,216
LSt – ISt	-0,889	0,374	0,374
GP – ISt	-1,481	0,139	0,199

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
ACB – MSt	-1,362	0,173	0,192
ACB – LSt	-1,481	0,139	0,173
ACB – ISt	-2,028	0,043	0,071
ACB – GP	-1,960	0,050	0,071
MSt – LSt	-2,547	<b>0,011</b>	<b>0,028</b>
MSt – ISt	-2,547	<b>0,011</b>	<b>0,028</b>
MSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,028</b>
LSt – GP	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,028</b>
LSt – ISt	-2,429	<b>0,015</b>	<b>0,030</b>
GP – ISt	-0,845	0,398	0,398

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

### 10.2.2.2 Vergleich der einzelnen Subregionen entlang der anterior-posterioren Achse

#### **ACB**

BrdU/DCX

#### **Friedman-Test**

<b>ACB: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 12.75	1,44		
A 11.75	3,00	N	9
A 10.75	1,56	Chi-Quadrat	13,556
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	<b>0,001</b>

Nullhypothese ablehnen

<b>ACB: DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 12.75	1,22		
A 11.75	3,00	N	9
A 10.75	1,78	Chi-Quadrat	14,889
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	<b>&lt; 0,001</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>ACB: DCX tri.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 12.75	1,83		
A 11.75	2,17	N	9
A 10.75	2,00	Chi-Quadrat	0,514
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,773
Nullhypothese beibehalten			

<b>ACB: BrdU/DCX</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 12.75	1,83		
A 11.75	2,22	N	9
A 10.75	1,94	Chi-Quadrat	0,788
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,674
Nullhypothese beibehalten			

## Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

BrdU/GFAP/NeuN

### Friedman-Test

ACB: BrdU	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
A 12.75	1,31		
A 11.75	1,81	N	8
A 10.75	2,88	Chi-Quadrat	10,516
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	<b>0,005</b>
Nullhypothese ablehnen			

ACB: BrdU/GFAP	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
A 12.75	2,25		
A 11.75	2,25	N	8
A 10.75	1,50	Chi-Quadrat	3,310
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,191
Nullhypothese beibehalten			

ACB: BrdU/NeuN	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
A 12.75	1,44		
A 11.75	1,81	N	8
A 10.75	2,75	Chi-Quadrat	10,174
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	<b>0,006</b>
Nullhypothese ablehnen			

### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

<b>BrdU</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
A 12.75 – A 11.75	-1,820	0,069	0,069
A 12.75 – A 10.75	-2,666	<b>0,008</b>	<b>0,024</b>
A 11.75 – A 10.75	-2,310	<b>0,021</b>	<b>0,032</b>

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
A 12.75 – A 11.75	-1,153	0,249	0,249
A 12.75 – A 10.75	-2,366	<b>0,018</b>	<b>0,027</b>
A 11.75 – A 10.75	-2,366	<b>0,018</b>	<b>0,027</b>

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

### MSt

BrdU/DCX

### Friedman-Test

<b>MSt: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 13.00	3,00		
A 11.75	2,78	N	9
A 10.50	3,11	Chi-Quadrat	2,044
A 09.25	2,56	df	4
A 08.00	3,56	Asymptotische Signifikanz	0,728

Nullhypothese beibehalten

<b>MSt: DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 13.00	3,44		
A 11.75	2,33	N	9
A 10.50	3,22	Chi-Quadrat	4,711
A 09.25	3,56	df	4
A 08.00	2,44	Asymptotische Signifikanz	0,318
Nullhypothese beibehalten			

<b>MSt: DCX tri.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 13.00	2,11		
A 11.75	2,44	N	9
A 10.50	2,67	Chi-Quadrat	10,400
A 09.25	3,67	df	4
A 08.00	4,11	Asymptotische Signifikanz	<b>0,034</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>MSt: BrdU/DCX</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 13.00	2,72		
A 11.75	4,00	N	9
A 10.50	3,78	Chi-Quadrat	11,419
A 09.25	2,67	df	4
A 08.00	1,83	Asymptotische Signifikanz	<b>0,022</b>
Nullhypothese ablehnen			

### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

DCX tri.	Z-Wert	Aysmptotische Signifikanz	Angepasste Signifikanz <sup>a</sup>
A 13.00 – A 11.75	-0,178	0,859	0,859
A 13.00 – A 10.50	-1,125	0,260	0,371
A 13.00 – A 09.25	-1,955	0,051	0,102
A 13.00 – A 08.00	-2,073	<b>0,038</b>	0,095
A 11.75 – A 10.50	-0,889	0,374	0,468
A 11.75 – A 09.25	-2,073	<b>0,038</b>	0,095
A 11.75 – A 08.00	-2,310	<b>0,021</b>	0,095
A 10.50 – A 09.25	-1,481	0,139	0,232
A 10.50 – A 08.00	-2,073	<b>0,038</b>	0,095
A 09.25 – A 08.00	-0,533	0,594	0,660

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

BrdU/DCX	Z-Wert	Aysmptotische Signifikanz	Angepasste Signifikanz <sup>a</sup>
A 13.00 – A 11.75	-1,125	0,260	0,325
A 13.00 – A 10.50	-1,599	0,110	0,183
A 13.00 – A 09.25	-0,059	0,953	0,953
A 13.00 – A 08.00	-1,680	0,093	0,183
A 11.75 – A 10.50	-0,059	0,953	0,953
A 11.75 – A 09.25	-1,362	0,173	0,247
A 11.75 – A 08.00	-2,192	<b>0,028</b>	0,127
A 10.50 – A 09.25	-2,073	<b>0,038</b>	0,127
A 10.50 – A 08.00	-2,429	<b>0,015</b>	0,127
A 09.25 – A 08.00	-1,599	0,110	0,183

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

BrdU/GFAP/NeuN

**Friedman-Test**

<b>MSt: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 13.00	3,13		
A 11.75	2,63	N	8
A 10.50	2,00	Chi-Quadrat	6,300
A 09.25	3,75	df	4
A 08.00	3,50	Asymptotische Signifikanz	0,178
Nullhypothese beibehalten			

<b>MSt: BrdU/GFAP</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 13.00	2,63		
A 11.75	2,88	N	8
A 10.50	2,38	Chi-Quadrat	4,000
A 09.25	3,38	df	4
A 08.00	3,75	Asymptotische Signifikanz	0,406
Nullhypothese beibehalten			

<b>MSt: BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 13.00	3,25		
A 11.75	2,38	N	8
A 10.50	2,25	Chi-Quadrat	8,300
A 09.25	4,25	df	4
A 08.00	2,88	Asymptotische Signifikanz	0,081
Nullhypothese beibehalten			

## LSt

BrdU/DCX

### Friedman-Test

<b>LSt: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 11.75	3,22		
A 10.50	2,89	N	9
A 09.25	1,89	Chi-Quadrat	10,222
A 08.00	2,78	df	4
A 06.75	4,22	Asymptotische Signifikanz	0,037
Nullhypothese ablehnen			

<b>LSt: DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 11.75	1,67		
A 10.50	3,67	N	9
A 09.25	2,56	Chi-Quadrat	16,622
A 08.00	2,67	df	4
A 06.75	4,44	Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen			

<b>LSt: DCX tri.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 11.75	2,56		
A 10.50	2,78	N	9
A 09.25	2,56	Chi-Quadrat	3,911
A 08.00	3,44	df	4
A 06.75	3,67	Asymptotische Signifikanz	0,418
Nullhypothese beibehalten			

LSt: BrdU/DCX	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
A 11.75	4,11		
A 10.50	2,67	N	9
A 09.25	2,44	Chi-Quadrat	6,844
A 08.00	3,22	df	4
A 06.75	2,56	Asymptotische Signifikanz	0,144
Nullhypothese beibehalten			

### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

BrdU	Z-Wert	Aysmptotische Signifikanz	Angepasste Signifikanz <sup>a</sup>
A 11.75 – A 10.50	-1,481	0,139	0,232
A 11.75 – A 09.25	-1,599	0,110	0,220
A 11.75 – A 08.00	-0,652	0,515	0,644
A 11.75 – A 06.75	-0,178	0,859	0,859
A 10.50 – A 09.25	-1,007	0,314	0,449
A 10.50 – A 08.00	-0,415	0,678	0,753
A 10.50 – A 06.75	-2,192	<b>0,028</b>	0,093
A 09.25 – A 08.00	-1,836	0,066	0,165
A 09.25 – A 06.75	-2,547	<b>0,011</b>	0,055
A 08.00 – A 06.75	-2,547	<b>0,011</b>	0,055
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

DCX ov.	Z-Wert	Aysmptotische Signifikanz	Angepasste Signifikanz <sup>a</sup>
A 11.75 – A 10.50	-2,073	<b>0,038</b>	0,063
A 11.75 – A 09.25	-1,599	0,110	0,138

A 11.75 – A 08.00	-1,599	0,110	0,138
A 11.75 – A 06.75	-2,547	<b>0,011</b>	0,063
A 10.50 – A 09.25	-2,073	<b>0,038</b>	0,063
A 10.50 – A 08.00	-2,192	<b>0,028</b>	0,063
A 10.50 – A 06.75	-1,362	0,173	0,192
A 09.25 – A 08.00	-0,415	0,678	0,678
A 09.25 – A 06.75	-2,310	<b>0,021</b>	0,063
A 08.00 – A 06.75	-2,429	<b>0,015</b>	0,063
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

BrdU/GFAP/NeuN

### Friedman-Test

LSt: BrdU	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
A 11.75	3,63		
A 10.50	2,88	N	8
A 09.25	2,63	Chi-Quadrat	2,000
A 08.00	2,75	df	4
A 06.75	3,13	Asymptotische Signifikanz	0,736
Nullhypothese beibehalten			

LSt: BrdU/GFAP	Mittlerer Rang	Teststatistiken	
A 11.75	3,25		
A 10.50	3,88	N	8
A 09.25	2,88	Chi-Quadrat	5,900
A 08.00	2,00	df	4
A 06.75	3,00	Asymptotische Signifikanz	0,207
Nullhypothese beibehalten			

<b>LSt: BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 11.75	2,63		
A 10.50	2,50	N	8
A 09.25	2,75	Chi-Quadrat	3,700
A 08.00	3,75	df	4
A 06.75	3,38	Asymptotische Signifikanz	0,448
Nullhypothese beibehalten			

## GP

BrdU/DCX

### Friedman-Test

<b>GP: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 10.75	1,33		
A 09.50	2,33	N	9
A 08.00	2,33	Chi-Quadrat	6,000
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	<b>0,050</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>GP: DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 10.75	2,44		
A 09.50	1,33	N	9
A 08.00	2,22	Chi-Quadrat	6,222
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	<b>0,045</b>
Nullhypothese ablehnen			

<b>GP: DCX tri.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 10.75	1,78		
A 09.50	2,11	N	9
A 08.00	2,11	Chi-Quadrat	0,667
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,717
Nullhypothese beibehalten			

<b>GP: BrdU/DCX</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 10.75	2,00		
A 09.50	1,83	N	9
A 08.00	2,17	Chi-Quadrat	1,059
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,589
Nullhypothese beibehalten			

### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

<b>BrdU</b>	<b>Z-Wert<sup>a</sup></b>	<b>Aysmptotische Signi- fikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
A 10.75 – A 09.50	-1,718	0,086	0,129
A 10.75 – A 08.00	-1,718	0,086	0,129
A 09.50 – A 08.00	-0,652	0,515	0,515
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

<b>DCX ov.</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Signifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
A 10.75 – A 09.50	-2,192	0,028	0,057
A 10.75 – A 08.00	-0,533	0,594	0,594
A 09.50 – A 08.00	-2,073	0,038	0,057

a: Benjamini-Hochberg Korrektur

BrdU/GFAP/NeuN

**Friedman-Test**

<b>GP: BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 10.75	1,56		
A 09.50	2,22	N	9
A 08.00	2,22	Chi-Quadrat	2,667
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,264

Nullhypothese beibehalten

<b>GP: BrdU/GFAP</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 10.75	1,33		
A 09.50	2,56	N	9
A 08.00	2,11	Chi-Quadrat	6,889
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,032

Nullhypothese ablehnen

<b>GP: BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Teststatistiken</b>	
A 10.75	1,61		
A 09.50	2,17	N	9
A 08.00	2,22	Chi-Quadrat	3,217
		df	2
		Asymptotische Signifikanz	0,200
Nullhypothese ablehnen			

#### Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

<b>BrdU/GFAP</b>	<b>Z-Wert</b>	<b>Aysmptotische Sig-nifikanz</b>	<b>Angepasste Signifikanz<sup>a</sup></b>
A 10.75 – A 09.50	-1,836	0,066	0,099
A 10.75 – A 08.00	-1,955	0,051	0,099
A 09.50 – A 08.00	-0,415	0,678	0,678
a: Benjamini-Hochberg Korrektur			

### 10.2.3 Vergleich zwischen Maus und Taube

Kruskal Wallis Test

BrdU/DCX

ACB - ACB

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,000
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,003
Nullhypothese ablehnen				

<b>DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,000
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,003
Nullhypothese ablehnen				

<b>DCX pyr.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/DCX</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,435
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

MSt – CP

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	9,22	9		
Mäuse	4,40	5		
			Chi Quadrat	4,271
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,039
Nullhypothese ablehnen				

<b>DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,000
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,003
Nullhypothese ablehnen				

<b>DCX tri.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/DCX</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		

			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

LSt – CP

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	7,89	9		
Mäuse	6,80	5		
			Chi Quadrat	0,218
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,641
Nullhypothese beibehalten				

<b>DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,000
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,003
Nullhypothese ablehnen				

<b>DCX tri.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1

			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/DCX</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

GP – GP

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	6,00	9		
Mäuse	10,20	5		
			Chi Quadrat	3,240
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,072
Nullhypothese beibehalten				

<b>DCX ov.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,080
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,003
Nullhypothese ablehnen				

<b>DCX tri.</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,435
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/DCX</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	8,89	9		
Mäuse	5,00	5		
			Chi Quadrat	3,773
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,052
Nullhypothese beibehalten				

BrdU/NeuN/GFAP

ACB – ACB

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	9,89	9		
Mäuse	3,20	5		
			Chi Quadrat	8,218
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,004
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	7,78	9		

Mäuse	7,00	5		
			Chi Quadrat	0,112
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,738
Nullhypothese beibehalten				

<b>BrdU/GFAP</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,000
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,003
Nullhypothese ablehnen				

#### MSt – CP

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	9,22	9		
Mäuse	4,40	5		
			Chi Quadrat	4,271
			df	1

			Asymptotische Signifikanz	0,039
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/GFAP</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

#### LSt – CP

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,000
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,003
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	8,11	9		
Mäuse	6,40	5		
			Chi Quadrat	0,538
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,463
Nullhypothese beibehalten				

<b>BrdU/GFAP</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		
Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

GP – GP

<b>BrdU</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	7,33	9		
Mäuse	7,80	5		
			Chi Quadrat	0,040
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,841
Nullhypothese beibehalten				

<b>BrdU/NeuN</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	5,11	9		
Mäuse	11,80	5		
			Chi Quadrat	8,291
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,004
Nullhypothese ablehnen				

<b>BrdU/GFAP</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>N</b>	<b>Teststatistiken</b>	
Tauben	10,00	9		

Mäuse	3,00	5		
			Chi Quadrat	9,414
			df	1
			Asymptotische Signifikanz	0,002
Nullhypothese ablehnen				

BrdU/DCX

### Mann-Whitney-U-Test

#### ACB – ACB

ACB-ACB	Gruppe	N	Mitt- lerer Rang	Mann- Whitney-U- Test	Z-Wert	Asymp. Signi- fikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	10,00	0,000	-3,000	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>
	Maus	5	3,00				
DCX ov.	Taube	9	10,00	0,000	-3,000	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>
	Maus	5	3,00				
DCX tri.	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>
	Maus	5	3,00				
BrdU/DCX	Taube	9	10,00	0,000	-3,072	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>
	Maus	5	3,00				
a: Benjamini – Hochberg Korrektur							

### MST – CP

MST-CP	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Signifikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	9,22	7,000	-2,067	<b>0,039</b>	<b>0,039</b>
	Maus	5	4,40				
DCX ov.	Taube	9	10,00	0,000	-3,000	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>
	Maus	5	3,00				
DCX tri.	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>
	Maus	5	3,00				
BrdU/DCX	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>
	Maus	5	3,00				

a: Benjamini – Hochberg Korrektur

### LST – CP

LST-CP	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Signifikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	7,89	19,000	-0,467	0,641	0,641
	Maus	5	6,80				
DCX ov.	Taube	9	10,00	0,000	-3,000	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>
	Maus	5	3,00				
DCX tri.	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>
	Maus	5	3,00				
BrdU/DCX	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>
	Maus	5	3,00				

a: Benjamini – Hochberg Korrektur

## GP - GP

GP-GP	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Signifikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	6,00	9,000	-1,800	0,072	0,072
	Maus	5	10,20				
DCX ov.	Taube	9	10,00	0,000	-3,013	<b>0,003</b>	<b>0,006</b>
	Maus	5	3,00				
DCX tri.	Taube	9	10,00	0,000	-3,072	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
	Maus	5	3,00				
BrdU/DCX	Taube	9	8,89	10,000	-1,942	0,052	0,0693333
	Maus	5	5,00				

a: Benjamini – Hochberg Korrektur

BrdU/GFAP/NeuN

## ACB – ACB

ACB-ACB	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Signifikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	9,89	1,000	-2,867	<b>0,004</b>	<b>0,006</b>
	Maus	5	3,20				
BrdU/NeuN	Taube	9	7,78	20,000	-0,335	0,738	0,738
	Maus	5	7,00				
BrdU/GFAP	Taube	9	10,00	15,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
	Maus	5	3,00				

a: Benjamini – Hochberg Korrektur

### MST – CP

MSt-CP	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Signifikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	10,00	0,000	-3,000	<b>0,003</b>	<b>0,0045</b>
	Maus	5	3,00				
BrdU/NeuN	Taube	9	9,22	7,000	-2,067	<b>0,039</b>	<b>0,039</b>
	Maus	5	4,40				
BrdU/GFAP	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,0045</b>
	Maus	5	3,00				

a: Benjamini – Hochberg Korrektur

### LST – CP

LST-GP	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Signifikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	10,00	0,000	-3,000	<b>0,003</b>	<b>0,0045</b>
	Maus	5	3,00				
BrdU/NeuN	Taube	9	8,11	17,000	-0,733	0,463	0,463
	Maus	5	6,40				
BrdU/GFAP	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,0045</b>
	Maus	5	3,00				

a: Benjamini – Hochberg Korrektur

## GP - GP

GP-GP	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Signifikanz	p-Wert <sup>a</sup>
BrdU	Taube	9	7,33	21,000	-0,200	0,841	0,841
	Maus	5	7,80				
BrdUNeuN	Taube	9	5,11	1,000	-2,879	<b>0,004</b>	<b>0,006</b>
	Maus	5	11,80				
BrdU GFAP	Taube	9	10,00	0,000	-3,068	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
	Maus	5	3,00				

a: Benjamini – Hochberg Korrektur

## 10.3 Anteriore – Posteriore Referenzebenen

### 10.3.1 Taube

Referenz	ACB	Referenz	MSt	Referenz	LSt
	A 13.50		A 13.50		-
	A 13.25		A 13.25		-
	A 13.00	<b>13.00</b>	A 13.00		-
<b>12.75</b>	A 12.75		A 12.75		-
	A 12.50		A 12.50		A 12.50
	A 12.25		A 12.25		A 12.25
	A 12.00		A 12.00		A 12.00
<b>11.75</b>	A 11.75	<b>11.75</b>	A 11.75	<b>11.75</b>	A 11.75
	A 11.50		A 11.50		A 11.50
	A 11.25		A 11.25		A 11.25
	A 11.00		A 11.00		A 11.00
<b>10.75</b>	A 10.75		A 10.75		A 10.75

	-	<b>10.50</b>	A 10.50	<b>10.50</b>	A 10.50
	-		A 10.25		A 10.25
	-		A 10.00		A 10.00
	-		A 09.75		A 09.75
	-		A 09.50		A 09.50
	-	<b>09.25</b>	A 09.25	<b>09.25</b>	A 09.25
	-		A 09.00		A 09.00
	-		A 08.75		A 08.75
	-		A 08.50		A 08.50
	-		A 08.25		A 08.25
	-	<b>08.00</b>	A 08.00	<b>08.00</b>	A 08.00
	-		A 07.75		A 07.75
	-		-		A 07.50
	-		-		A 07.25
	-		-		A 07.00
	-		-	<b>06.75</b>	A 06.75
	-		-		A 06.50
	-		-		A 06.25
	-		-		A 06.00

Referenz	ISt	Referenz	GP
	-		A 11.25
	-		A 11.00
	-	<b>10.75</b>	A 10.75
	-		A 10.50
	-		A 10.25
	-		A 10.00

	-		A 09.75
	A 09.50	<b>09.50</b>	A 09.50
	A 09.25		A 09.25
<b>09.00</b>	A 09.00		A 09.00
	A 08.75		A 08.75
	A 08.50		A 08.50
	-		A 08.25
	-	<b>08.00</b>	A 08.00
	-		A 07.75
	-		A 07.50
	-		A 07.25

### 10.3.2 Maus

Referenz	Ncl. Acc.	Referenz	CP	Referenz	FS	Referenz	GP
	36						
	37						
<b>38</b>	38						
	39						
	40		40				
	41		41				
	42		42				
<b>43</b>	43	<b>43</b>	43				
	44		44				
	45		45				
	46		46				
	47		47				

<b>48</b>	48		48				
	49		49				
	50	<b>50</b>	50				
			51		51		
			52		52		
			53	<b>53</b>	53		
			54		54		
			55		55		
			56		56		56
		<b>57</b>	57		57		57
			58	<b>58</b>	58	<b>58</b>	58
			59		59		59
			60				60
			61				61
			62				62
			63				63
		<b>64</b>	64			<b>64</b>	64
			65				65
			66				66
			67				67
			68				68
			69				69
			70			<b>70</b>	70
		<b>71</b>	71				71
			72				72
			73				
			74				

			75				
			76				
			77				
		78	78				

#### 10.4 Hersteller der Lösungen in 5.1.1

Lösungen	Bestell-/Produktnummer	Firma
<b>0,9% isotonische Kochsalzlösung</b>	1313121	Fresenius Kabi AG, Deutschland
<b>37% Salzsäure 2,5L</b>	1.00317.2500	Merck KGaA, Deutschland
<b>5-Bromo-2'-Desoxyuridin</b>	B5002	Sigma-Aldrich, USA
<b>Aqua dest.</b>	Z00Q0V0WW	Merck KGaA, Deutschland
<b>Borsäure 500</b>	B0252	Sigma-Aldrich, USA
<b>Dikaliumhydrogenphosphat</b>	26932.290	VWR International, USA
<b>Ethanol</b>	1.00983.1011	Merck KGaA, Deutschland
<b>Fluoromount-G® 25 ml</b>	0100-01	Southern Biotech, USA
<b>Gelatine</b>	1.04078.0500	Merck KGaA, Deutschland
<b>Glycerol</b>	3783.1	Carl Roth, Deutschland
<b>Isopentan 2,5 L</b>	24872.323	VWR International, USA
<b>Natriumazid 100g</b>	106688.0100	Merck KGaA, Deutschland
<b>Natriumchlorid</b>	1.06404.1000	Merck KGaA, Deutschland
<b>Natriumdihydrogenphosphat- Monohydrat</b>	1.06346.1000	Merck KGaA, Deutschland

<b>Natriumhydroxid 500 g</b>	1.06498.0500	Merck KGaA, Deutschland
<b>Paraformaldehyd 1kg</b>	8.18715.1000	VWR International, USA
<b>Rinderalbumin se- rum</b>	A2153-100G	Sigma-Aldrich, USA
<b>Saccharose</b>	S0389-1 KG	Sigma-Aldrich, USA
<b>Triton-X-100</b>	1.08603.1000	Merck KGaA, Deutschland
<b>Ziegenserum</b>	S-1000-20	Vector Laboratories, USA

## 10.5 Hersteller der Antikörper in 5.1.2

### 10.5.1 Primäre Antikörper

<b>Antikörper</b>	<b>Bestellnummer</b>	<b>RRID</b>	<b>Firma</b>
<b>Anti-BrdU Ratte, monoklonal</b>	<b>OBT 0030</b>	AB_609568	AbD Serotec, Großbritannien
<b>Anti-DCX Kanin- chen polyklonal, 1mg/ml</b>	<b>ab18723</b>	AB_732011	Abcam, Großbritannien
<b>Anti-NeuN, Maus, monoklonal</b>  - 1:10 vorver- dünnt mit 2% Rinderalbumin- serum (BSA) in 0,12M PBS Puf- fer	<b>MAB377</b>	AB_2298772	Merck Millipore, USA
<b>Anti-GFAP Ratte, polyklonal,</b>	<b>Sigma G9269</b>	AB_477035	Sigma-Aldrich, USA

## 10.5.2 Sekundäre Antikörper

<b>Antikörper</b>	<b>Bestellnummer</b>	<b>RRID</b>	<b>Firma</b>
<b>Goat anti-rat CY3</b> - 1:2 vorverdünnt mit Glycerol	<b>AP183C</b>	AB_92596	Merck Millipore, USA
<b>Goat anti-rat Alexa Fluor 488</b> - 1:2 vorverdünnt in Glycerol	<b>112-545-003</b>	AB_2338351	Jackson Immuno- Research, Großbritan- nien
<b>Goat anti-rabbit Cy3</b> - 1:2 vorverdünnt in Glycerol	<b>111-165-003</b>	AB_2338000	Jackson Immuno- Research, Großbritan- nien
<b>Donkey anti- mouse Alexa Flour 647</b> - 1:2 vorverdünnt mit Glycerol	<b>715-607-003</b>	AB_2340867	Dianova, Deutschland
<b>Goat anti-rabbit FITC</b> - Enthält bereits 50% Glycerol	<b>10006588</b>	AB_10097845	Cayman Chemical, USA

### 10.5.3 Primäre Antikörper

<b>Antikörper</b>	<b>Bestellnummer</b>	<b>RRID</b>	<b>Firma</b>
<b>Anti-DCX Kaninchen, polyklonal</b>	<b>ab 18723</b>	AB_732011	Abcam, Großbritannien
<b>Anti-NeuN Maus, monoklonal</b> - 1:10 vorverdünnt mit 2% Rinderalbumin- serum (BSA) in 0,12M PBS Puffer	<b>MAB377</b>	AB_2298772	Merck Millipore, USA.
<b>Anti Calretinin Meer- schweinchen, poly- klonal</b>	<b>ABIN 1742427</b>	-	Antibody-online
<b>Anti GFAP Huhn, polyklonal</b>	<b>AB5541</b>	AB_177521	Merck Millipore, USA
<b>Anti Sox2 Maus, monoklonal</b>	<b>sc365823</b>	AB_10842165	Santa Cruz, Europa
<b>Anti Ki67 Kaninchen, polyklonal</b>	<b>ab15580</b>	AB_443209	Abcam, Großbritannien

#### 10.5.4 Sekundäre Antikörper

<b>Antikörper</b>	<b>Bestellnummer</b>	<b>RRID</b>	<b>Firma</b>
<b>Donkey Anti-Rabbit Alexa Fluor 488</b>	711-545-152	AB_2313584	Jackson ImmunoResearch, Großbritannien.
<b>Donkey Anti-Mouse Alexa Fluor 647</b>	715-607-003	AB_2340867	Jackson ImmunoResearch, USA
<b>Donkey Anti-Guinea Pig Cy3</b>	706-165-148	AB_2340460	Jackson ImmunoResearch, Europa
<b>Goat Anti-chicken Alexa 488</b>	103-545-155	AB_2337390	Jackson ImmunoResearch, USA
<b>Goat Anti-Mouse Alexa 647</b>	115-605-003	AB_2338902	Jackson ImmunoResearch, USA
<b>Goat Anti-Rabbit Cy3</b>	111-165-003	AB_2338000	Jackson ImmunoResearch, USA

# 11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Katrin Amunts, die mir während meiner Promotion jederzeit mit ihrer Expertise zur Seite stand und mich bei jeder Herausforderung tatkräftig unterstützte. Die Bereitschaft, mich in diesem Prozess zu begleiten und bei der Suche nach Lösungen zu unterstützen, war für das Gelingen dieser Arbeit von entscheidender Bedeutung.

Ein besonderer Dank gebührt Frau PD. Dr. rer. nat. Christina Herold, die mich nicht nur intensiv in die Projektgestaltung eingebunden, sondern mich auch in die Laborarbeit eingearbeitet und mich in meiner fachlichen und persönlichen Weiterentwicklung kontinuierlich unterstützt hat. Ihre engagierte Betreuung war für mich und diese Arbeit von unschätzbarem Wert.

Ebenso danke ich meinem Co-Betreuer PD Dr. med. Jörg Felsberg für seine Unterstützung und die stets verlässliche Begleitung während meiner Promotionszeit. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. rer. nat. Kimberley Lothmann, Dr. rer. nat. Evelyn Oermann und Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Bidmon für ihre Unterstützung bedanken. Die fachlichen Anregungen sowie die zahlreichen wertvollen Diskussionen haben meine Arbeit in erheblichem Maße bereichert und maßgeblich zu ihrem Erfolg beigetragen. Die bereichernde Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen aus unterschiedlichen Fachbereichen war für die Entwicklung neuer Perspektiven und Ansätze in meiner Arbeit von entscheidender Bedeutung. Ein großes Dankeschön an Roxana Gellings und René Hübbers für ihre wertvolle Unterstützung bei der Laborarbeit, die entscheidend zum erfolgreichen Abschluss des praktischen Teils beigetragen hat.

Besondere Erwähnung verdient auch die moralische und emotionale Unterstützung meiner Familie und meiner Freunde. Ihr wart in den vielen Jahren meiner Promotion eine unverzichtbare Stütze. Obwohl ich zahlreiche Wochenenden und unzählige Stunden der Doktorarbeit widmen musste, habt ihr mich stets mit vollster Zuneigung und Liebe unterstützt. Eure Geduld, euer Verständnis und eure bedingungslose Unterstützung von Anfang bis Ende haben mir die Kraft gegeben, dieses Ziel zu erreichen. Dafür bin ich euch unendlich dankbar. Diese Arbeit ist nicht nur das Ergebnis wissenschaftlicher Bemühungen, sondern auch ein Beweis für die Kraft von Unterstützung und Zusammenarbeit. Ohne euch alle wäre dieser Erfolg nicht möglich gewesen. Vielen Dank!