

Aus dem Institut für Anatomie I  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

**Einfluss verschiedener Lernbedingungen auf die adulte  
Neurogenese in der Hippocampusformation der Taube (*Columbia  
livia f.d.*)**

**Dissertation**

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

vorgelegt von  
Laura Charlotte Meckenstock  
2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. rer. nat. Julia Mehlhorn

Zweitgutachterin: PD Dr. rer. nat. Christina Herold

Für meine liebsten Menschen  
Caroline und Patricia Meckenstock

# I. Zusammenfassung

Unter adulter Neurogenese (AN) versteht man die Entstehung, Proliferation und Reifung neuer Neurone im erwachsenen Gehirn. Während das im menschlichen Gehirn vornehmlich im *Hippocampus* (HC) geschieht, besitzt das Gehirn von Vögeln eine höhere neuronale Plastizität und eine höhere Anzahl an Regionen, in denen neue Neurone entstehen können. Die *Hippocampusformation* (HF) von Vögeln spielt eine entscheidende Rolle für die Verarbeitung räumlicher Informationen und das Lernverhalten. Viele Studien haben bereits Faktoren, wie Alter, Lebens- und Umweltbedingungen oder Stress identifizieren können, die einen Einfluss auf die AN in der HF von Vögeln haben. In dieser Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Trainingsarten und Haltungsbedingungen auf die adulte hippocampale Neurogenese (AHN) der Brieftaube (*Columbia livia* f.d.) untersucht. Hierfür wurden 29 Tauben mit *Bromodeoxyuridine* (BrdU) als Marker für neu entstandene Zellen, behandelt und in 3 Gruppen aufgeteilt. Die Boxtrainingsgruppe (BT) musste eine Lernexperiment in einer Skinnerbox/Konditionierungsbox absolvieren. Die Tiere der Freiflug-Trainingsgruppe (FT) hatten bereits zuvor an Taubenrennen teilgenommen und mussten im Rahmen der vorliegenden Arbeit verschiedene Flüge ausgehend von ihnen unbekanntenen Orten absolvieren. Verglichen wurden diese Daten mit einer Kontrollgruppe (KG). Diese erhielt kein Training, durfte jedoch den Schlag für mehrere Stunden am Tag für so genannten Freiflug verlassen. Neben BrdU wurde auch *Doublecortin* (DCX) als Marker für proliferierende Neurone, *Neuronale Nuclei* (NeuN) als Marker für reife Neurone, und *S100-Calcium-bindende Protein* (S100 $\beta$ ) beziehungsweise *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) als Marker für Gliazellen, genutzt. Es zeigte sich, dass Training bzw. Lernereignisse unabhängig von ihrer Art die Bildung neuer Neurone fördern. Des Weiteren zeigten sich Hinweise auf eine funktionale Spezialisierung neu entstandener Neurone und der einzelnen Regionen. In der ventromedialen (Vm) und ventrolateralen (VI), sowie der dorsalen dorsomedialen (DMd) Region ließen sich mehr reife neue Neurone in den Trainingsgruppen (BT und FT) als in der KG finden. Die KG wies eine höhere Anzahl unreifer neuer Neurone als die Trainingsgruppen auf, jedoch ließen sich hier mehr bereits in feste Netzwerke integrierte Neurone finden. Die FT wies mehr unreife Neurone als die BT auf, wobei die Anzahl noch wandernder (ovoidaler) Neurone, die Anzahl bereits integrierter (triangulärer) Neurone überstieg. Dies könnte Hinweise dafür geben, dass neuronale Flexibilität durch die Art der Neurone koordiniert und durch Training induziert wird. AHN scheint an der Pathogenese vieler neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise der *amyotrophen Lateralsklerose* (ALS), der *Parkinson-Krankheit* oder der *Lewy-Body-Demenz* beteiligt zu sein, woraus auch die Relevanz für die klinische Forschung heraus hervorgeht.

## II. Abstract

Adult neurogenesis (AN) involves the generation, proliferation, and maturation of new neurons in the brain over lifespan. In humans this process takes place almost exclusively in the *hippocampus* (HC). In contrast to this, the avian brain impresses with a higher neuronal plasticity and the formation of new neurons in several brain areas. Besides, the avian *hippocampal formation* (HF) plays a key role in processing spatial information and learning behavior. Many studies have already identified influencing factors on AN within the HF such as age and housing conditions, environmental conditions, and stress. In this project, we investigated the influence of different types of training on adult hippocampal neurogenesis (AHN) in the brain of homing pigeons (*Columbia livia* f.d.). We expected that training has a stimulating effect on AHN. To investigate this, 29 pigeons were treated with *Bromodeoxyuridine* (BrdU) and were divided in three different groups. The Boxtraininggroup (BT) had to absolve an orientation learning task in a standard operant chamber. The animals of the Freeflightgroup (FT) have already participated in pigeon races and received individual flight training with several releases from unknown places. The results have been compared to a control group (CG) that did not receive any training but was allowed to fly around its loft. In addition to BrdU, *doublecortin* (DCX), as a marker for proliferating neurons, *neuronal nuclei* (NeuN), as a marker for mature neurons, and *S100 calcium-binding protein* (S100 $\beta$ ) or *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), as a marker for glial cells, were also used. It was shown that training (independent of its type) stimulates the formation of new neurons. Furthermore, the results indicate a functional specialization of the type of the new neurons and the different regions. In the ventromedial (Vm), ventrolateral (Vl) and the dorsal dorsomedial region (DMd), both training groups showed significantly more new mature neurons than the CG. The CG showed the highest number of proliferating neurons, with more neurons that were already integrated in cell networks compared to still migrating neurons. The FT group showed significantly more proliferating neurons compared to pigeons of the BT, with more new still migrating neurons than neurons that were already integrated in cell networks. This could provide evidence that neuronal flexibility is coordinated by the type of neurons und induced by training. The relevance of this research topic also plays a role in clinical research. AHN appears to be involved in the pathogenesis of many neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease or Lewy body dementia.

### III. Abkürzungsverzeichnis

AMPA.....	<i>Aminomethylphosphonsäure</i>
AN .....	<i>Adulte Neurogenese</i>
APH .....	<i>Area parahippocampalis</i>
BMP.....	<i>Knochenmorphogenes Protein</i>
BO.....	<i>Bulbus olfactorius</i>
BrdU .....	<i>Bromdesoxyuridin</i>
BT .....	<i>Boxtrainingsgruppe</i>
CA.....	<i>Cornu ammonis</i>
DCX.....	<i>Doublecortin</i>
DLd.....	<i>ventrale dorsolaterale Region</i>
DLM .....	<i>Nucleus dorsolateralis anterior thalami, pars medialis</i>
DLv.....	<i>dorsale dorsolaterale Region</i>
DMd.....	<i>dorsale dorsomediale Region</i>
DMv.....	<i>ventrale dorsomediale Region</i>
EC .....	<i>Entorhinalen Cortex</i>
EZM.....	<i>Extrazellulärmatrix</i>
FGF2.....	<i>Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2</i>
FT.....	<i>Freifluggruppe</i>
GABA.....	<i>γ-Aminobuttersäure</i>
GD .....	<i>Gyrus dentatus, GD</i>
HC.....	<i>Hippocampus</i>
HD .....	<i>Hyperpallium densocellularis</i>
HF .....	<i>Hippocampusformation</i>
HVc.....	<i>Hyperstriatum ventrale pars caudale</i>
IEGp.....	<i>Immediate early gene, Immediate early gene</i>
IGF1.....	<i>Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1</i>
KCC2.....	<i>Kalium-Chlorid-Cotransporter 2</i>
KG .....	<i>Kontrollgruppe</i>
Ki-67.....	<i>Kiel-Antigen Nr. 67</i>
LC1 .....	<i>Lipocortin 1</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MW .....	<i>Mittelwert</i>
NCL .....	<i>Nidopallium caudolaterale</i>

NDB.....	<i>Nucleus des diagonalen Band von Broca</i>
NeuN.....	<i>Neuronale Nuclei</i>
NeuroD .....	<i>Neurogenic differentiation</i>
Ngn2 .....	<i>Neurogenin 2</i>
NKCC1 .....	<i>Na-K-2Cl-Cotransporter</i>
NSZ.....	<i>Neurale Stammzellen</i>
Pax6 .....	<i>Paired box protein 6</i>
PCNA.....	<i>Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen</i>
PFC .....	<i>präfrontale Kortex</i>
PVN .....	<i>Nucleus Paraventricularis</i>
Rbfox-3 .....	<i>RNA-bindendes FOX Protein 3</i>
RGZ .....	<i>Radial Glia ähnliche Zellen</i>
S100β.....	<i>S100-Calcium-bindende Protein β</i>
SE.....	<i>Standardfehler</i>
Shh.....	<i>Sonic hedgehog</i>
Sox2 .....	<i>Sex determining region Y (SRY)- box 2</i>
SVZ.....	<i>Subventrikuläre Zone</i>
Tbr1 .....	<i>Transcription factor protein 1</i>
Tbr2 .....	<i>Transcription factor protein 2</i>
Tr .....	<i>trianguläre Region</i>
Vl.....	<i>Ventrolaterale Region</i>
Vm.....	<i>Ventromediale Region</i>
VZ.....	<i>Ventrikuläre Zone</i>

# Inhaltsverzeichnis

## I. Zusammenfassung

## II. Abstract

## III. Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Adulte Neurogenese.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Proliferation.....	1
1.1.2 Migration.....	2
1.1.3 Integration .....	3
1.1.4 Synaptogenese.....	3
<b>1.2 Adulte Neurogenese in verschiedenen Spezies.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Säugetiere .....	4
1.2.2 Fische, Amphibien und Reptilien.....	6
1.2.3 Vögel .....	7
<b>1.3 Hippocampusformation der Taube.....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Entwicklung .....	8
1.3.2 Aufbau .....	9
1.3.3 Funktion .....	13
<b>1.4 Einflüsse auf die adulte Neurogenese .....</b>	<b>19</b>
1.4.1 Alter.....	19
1.4.2 Stress .....	20
1.4.3 Stoffwechsel .....	20
1.4.4 Umweltbedingungen .....	21
1.4.5 Saisonalität .....	21
1.4.6 Navigationserfahrung .....	22
<b>1.5 Ziele der Arbeit.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Experimentaltiere .....</b>	<b>24</b>
2.1.1 Experimentaldesign der Box-Trainingsgruppe .....	25
2.2.2 Experimentdesign der Freiflug-Trainingsgruppe .....	25
<b>2.2. BrdU Applikation .....</b>	<b>26</b>
<b>2.3. Perfusion.....</b>	<b>26</b>
2.3.1. Durchführung .....	26
2.3.2. Genutzte Puffer und Lösungen.....	27
<b>2.4. Anfertigung der Hirnschnitte.....</b>	<b>28</b>
2.4.1. Durchführung .....	28
2.4.2. Genutzte Geräte.....	28
<b>2.5. Aufbereitung und Fluoreszenzfärbung der Hirnschnitte .....</b>	<b>28</b>
2.5.1. Dreifachfärbung (BrdU-/S100β-/NeuN-Färbung).....	28
2.5.2 Zweifachfärbung .....	30
2.5.3. Puffer und Lösungen .....	31
<b>2.6. Digitale Auswertung.....</b>	<b>32</b>
2.6.1. Durchführung .....	32
2.6.2. Geräte und Programme.....	35
<b>2.7. Statistische Auswertung .....</b>	<b>35</b>
2.7.1. Durchführung .....	35
2.7.2. Programme .....	36

<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Verteilung der neu entstandenen Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen.....</b>	<b>37</b>
3.1.1 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen .....	37
3.1.2 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen .....	43
<b>3.2 Verteilung der neu entstandenen Zellen entlang der anterior-posterioren Achse (regionenübergreifend) .....</b>	<b>49</b>
3.2.1 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen .....	49
3.2.2 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen .....	53
<b>3.3 Verteilung der neu entstandenen Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen in der anterior-posterior Ebene.....</b>	<b>58</b>
3.3.1 Ventromediale Region (Vm).....	58
3.3.2 Ventrolaterale Region (VI).....	66
3.3.3 Trianguläre Region (Tr) .....	74
3.3.4 Dorsomediale Region (DMd).....	82
3.3.5 Dorsoventrale Region (DMv).....	90
3.3.6 Dorsolaterale Region (DLd).....	99
3.3.7 Dorsolaterale Region (DLv).....	107
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>115</b>
<b>4.1. Adulte Zellproliferation in der Hippocampusformation (BrdU-positive Zellen).....</b>	<b>115</b>
4.1.1 BrdU als Marker für Zellproliferation.....	115
4.1.2 Verteilung der BrdU-positiven Zellen.....	116
<b>4.2 Adulte Gliogenese in der Hippocampusformation (BrdU-S100<math>\beta</math>-positive Zellen) .....</b>	<b>117</b>
4.2.1 Vergleich der Gliazellmarker S100 $\beta$ und GFAP.....	117
4.2.2 Entstehung neuer Gliazellen.....	117
4.2.3 Einfluss von Gliazellen auf die Neurogenese .....	118
4.2.4 Einfluss von Gliazellen auf die Synaptogenese neugeborener Neurone .....	119
<b>4.3 Adulte Neurogenese in der Hippocampusformation.....</b>	<b>120</b>
4.3.1 NeuN als Marker der Neurogenese .....	120
4.3.2 DCX als Marker der Neurogenese .....	121
4.3.3 Adulte Neurogenese entlang der anterior-posterior Achse .....	122
4.3.4 Adulte Neurogenese innerhalb der einzelnen Regionen der HF und entlang der anterior-posterior Achse innerhalb dieser Regionen.....	126
4.3.5 Funktion der adulten hippocampalen Neurogenese .....	132
<b>4.4 Zukunftsperspektiven .....</b>	<b>136</b>
4.4.1 Unbeantwortete Forschungsfragen.....	136
4.4.2 Empfehlung zur weiteren Forschung .....	137
<b>5. Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>139</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>181</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>183</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>185</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>204</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Adulte Neurogenese

Unter adulter Neurogenese (AN) versteht man die Bildung neuer Neurone im Erwachsenenalter. Lange Zeit wurde die Neurogenese lediglich als Teil der embryonalen Entwicklung verstanden, die im adulten Gehirn nicht mehr stattfindet. Zentrale Unterschiede zwischen der embryonalen Neurogenese und der AN sind in diesem Zusammenhang sowohl das generelle Ausmaß der Neurogenese als auch die Art der neu entstehenden Zellen und die Orte, in denen diese abläuft (Barnea und Pravosudov, 2011). Im Jahr 1962 konnte Altman diesen Prozess erstmals postnatal bei Ratten nach induzierter Hirnverletzung durch intrakranielle Injektion von H<sup>3</sup>-Thymin beobachten (Altmann, 1962). Eine weitere Studie rückte dann auch den *Hippocampus* (HC) als zentrales Element dieses Prozesses in den Fokus der Forschung durch den Nachweis von ebenfalls mit *H<sup>3</sup>-Thymidin* markierten Körnerzellen im *Gyrus dentatus* (GD) und einer hohen Anzahl mitotisch aktiver Zellen periventrikulär bei jungen Ratten (Altman und Das, 1965). In den 80er Jahren wurde AN dann auch im Vogelgehirn beschrieben. Zunächst wurde dieser Prozess in der ventrikulären Zone (VZ) von Kanarienvögeln (*Serinus canaria forma domestica*) nachgewiesen, von wo aus sie ins *Hyperstriatum ventrale pars caudale* (HVc), dem Stimmkontrollkern, zu wandern scheinen und schließlich gelang auch der Nachweis neugeborener Neurone in der *Hippocampusformation* (HF) der Schwarzkopfmelie (*Parus atricapillus*) (Barnea und Nottebohm, 1996; Goldman und Nottebohm, 1983). Mit Hilfe der Markierung mit *Bromdesoxyuridin* (BrdU) konnte 1998 AN erstmals auch in postmortalem menschlichem Gewebe nachgewiesen werden (Eriksson et al., 1998).

In den letzten 60 Jahren sind viele neue Studien zu diesem Thema erschienen, die nach wie vor über Funktion und Relevanz der AN diskutieren. Mittlerweile konnte AN unter anderem im gesamten Vorderhirn der Taube nachgewiesen werden, wobei die höchste Rate an neu generierten Neurone in der HF gefolgt vom *Hyperpallium* zu finden ist (Mehlhorn et al., 2022). Aber auch in anderen Spezies vom Fisch bis hin zum Menschen konnte AN in unterschiedlich hohem Ausmaß beobachtet werden (Bonfanti, 2016; Eriksson et al., 1998; Kaslin et al., 2008; Lipp und Bonfanti, 2016; Zupanc, 2001).

### 1.1.1 Proliferation

Die AN umfasst insgesamt drei Phasen: die Proliferation, die anschließende Migration zum Zielort und schließlich die Differenzierung und Integration dieser neuen Zellen in die

bestehenden Schaltkreise (Barnea und Pravosudov, 2011). Alvarez-Buylla et al. beschreiben dabei zwei verschiedene Zelltypen in der periventrikulären Zone an der Ventrikeloberfläche: sich nicht teilende Zellen (Typ E) und sich teilende Vorläuferzellen (Typ B), die sich zu jungen Neurone weiterentwickeln (Typ A). Die Proliferation von neuralen Stammzellen (NSZ) zu proliferierenden Neuroblasten, zu postmitotischen unreifen Neurone und zu reifen integrierten Neurone kann dabei auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen (Christian et al., 2014; Englund et al., 2005). Zum einen können aus radialen Glia-ähnlichen Zellen (RGZ), die den Transkriptionsfaktor *Paired box protein 6* (Pax6) exprimieren, direkt den Transkriptionsfaktor *Transcription factor protein 1* (Tbr1) exprimierende postmitotische Neurone an der Ventrikeloberfläche entstehen. Alternativ läuft dieser Prozess über eine Zwischenstufe intermediärer Zellen, die den Transkriptionsfaktor *Transcription factor protein 2* (Tbr2) exprimieren und sehr empfindlich auf neurogene Stimuli mit Proliferation reagieren (Englund et al., 2005; Hodge et al., 2008).

Diese multipotenten NSZ können neben Neurone aber vermutlich auch Astrozyten bilden (Bonaguidi et al., 2011). Die Proliferationsrate wird durch verschiedene Transkriptions- und Wachstumsfaktoren moduliert (Übersicht in Gonçalves et al., 2016). Dazu gehört, wie bereits beschrieben der Transkriptionsfaktor Pax6. Dieser kann über die kaskadenartige Freisetzung von *Neurogenin 2* (Ngn2), Tbr2 und *Neurogenic differentiation* (NeuroD) zur Freisetzung von Tbr1 führt (Hevner, 2016; Hodge et al., 2008). Tbr2 scheint zudem die Migration von Zellen im HC zu fördern (Nelson et al., 2020). Als Gegenspieler fungiert der Transkriptionsfaktor *Sex determining region Y-box 2* (Sox2), der u.a. NeuroD und damit die neuronale Differenzierung hemmt. Somit trägt er entscheidend zum Selbsterneuerungspotential dieser Zellen bei und dessen Deletion führt zum vollständigen Verlust der AN u.a. durch den damit einhergehenden Verlust vom Protein *Sonic hedgehog* (Shh) auch bei erwachsenen Mäusen führt (Favaro et al., 2009; Kuwabara et al., 2009; Schaefer et al., 2020). Einen proliferationsfördernden Effekt scheinen auch der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 (FGF2) und der Insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF1) zu haben (Aberg et al., 2000; Hsieh et al., 2004; Kang und Hébert, 2015). Ebenso kann Mikroglia als Reaktion auf Entzündungsprozesse, körperliche Betätigung und Alterungsprozesse die Proliferationsraten verändern (Ekdahl et al., 2003; Gonçalves et al., 2016; Vukovic et al., 2012).

### **1.1.2 Migration**

Damit diese neu gebildeten Zellen auch zu dem Ort gelangen, an dem sie ihre Funktion erfüllen, können sie entweder radial oder tangential wandern. Die erste Art der Migration erfolgt dabei entlang ins Parenchym ragender, radial verlaufender Fortsätze von Gliazellen, während die

tangentiale Migration zunächst entlang der Ventrikelwände und anschließend ebenfalls entlang dieser radialen Gliafasern verläuft. Dabei wird die Geschwindigkeit der Migration von der Dichte der RGZ in der Zielregion bestimmt (Alvarez-Buylla et al., 1998; Barnea und Pravosudov, 2011; Doetsch und Scharff, 2001). Die Dendritenbildung der neuen Zellen wird dann vermutlich entscheidend durch glutamaterge Signale u.a. von Astrozyten gesteuert, wobei die Anpassung der strukturellen Eigenschaften z.B. bei Mäusen Monate dauern kann (Sultan et al., 2015; Zhao et al., 2006). Ohne diesen glutamatergen Input scheint die synaptische Integration neugeborener Zellen gestört zu sein und es kommt zum Zelltod (Tashiro et al., 2007).

### **1.1.3 Integration**

Schließlich erfolgt die Integration der neuen Neurone in die bestehenden Schaltkreise, wobei das Überleben der Neurone stark von den situativen Erfordernissen abhängig zu sein scheint, so dass in den einzelnen Hirnregionen eine Homöostase zwischen Absterben und Neuentstehung herrscht (Mehlhorn und Rehkämper, 2009, Barnea und Pravosudov, 2011; Scharff, 2000). Die Mehrzahl der neugeborenen Neurone überlebt allerdings nicht und so kommt es vor allem in den ersten vier Tagen nach ihrer Neubildung zur Apoptose, wobei die Mikroglia eine entscheidende Rolle beim Abtransport und damit bei der Zellhomöostase spielen (Sierra et al., 2010).

### **1.1.4 Synaptogenese**

Die Dauer des gesamten Neurogeneseprozesses variiert in der Literatur je nach Spezies und angesteuerter Hirnregion. So dauert er beispielsweise bei Primaten länger als bei Nagetieren und wird von weiteren Regulatoren wie der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-Konzentration und auch dem Alter gesteuert (Brus et al., 2013; Ge et al., 2007; Kohler et al., 2011; Overstreet-Wadiche et al., 2006). GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren spielen eine besondere Rolle bei der Reifung und Synaptogenese von Neurone, indem sie durch Depolarisation die glutamaterge synaptische Integration fördern, die für eine Aktivierung der Synapsen u.a. als Reaktion auf eine neue Erfahrung oder eine angereicherte Umgebung erforderlich ist (Chancey et al., 2013; Christian et al., 2014). Dies zeigt sich vor allem in den frühen Phasen der neuronalen Reifung durch starken GABAergen Input (Ge et al., 2006; Laplagne et al., 2006). Darüber hinaus reagieren auch die RGZ auf die GABA-Expression von Parvalbumin-exprimierenden Interneurone (Song et al., 2012). Die Entwicklung von Synapsen neugeborener Neurone im adulten HC scheint dann analog zu der embryonalen Neurogenese im HC abzulaufen und dementsprechend zunächst langsame GABA-Signale, dann glutamaterge Signale und schließlich schnelle

GABA-Signale zu entwickeln (Christian et al., 2014). Des Weiteren erfolgt ein Wechsel der GABA-Wirkung von zunächst depolarisierend zu hyperpolarisierend nach dem Einbau der Kaliumkanäle Na-K-2Cl-Cotransporter (NKCC1) und Kalium-Chlorid-Cotransporter 2 (KCC2), ebenfalls analog zur Entwicklung im fetalen Gehirn (Delpire, 2000; Ge et al., 2006). Unreife Neurone zeigen daher in der Regel eine höhere Erregbarkeit als reife Neurone (Christian et al., 2014; Ge et al., 2007; Schmidt-Hieber et al., 2004).

## **1.2 Adulte Neurogenese in verschiedenen Spezies**

Die AN ist ein universeller Prozess, der in unterschiedlicher Ausprägung in nahezu allen Wirbeltieren nachgewiesen werden konnte (Cayre et al., 1996; Font et al., 2001; Gould et al., 1999a, 1999b; Kempermann et al., 1997; Kornack und Rakic, 1999; Marcus et al., 1999; Polenov und Chetverukhin, 1993; Zupanc, 2001); Übersicht in Ferretti, 2011). Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Spezies nicht nur in der Gesamtzahl der neu entstandenen Neurone, dem Altersverlauf und der Dauer der Neurogenese, sondern auch in der Anzahl und Lokalisation der neurogenen Zonen (Amrein et al., 2011; Bonfanti und Ponti, 2008; Doetsch und Scharff, 2001; Ferretti, 2011; Kaslin et al., 2008; Kohler et al., 2011; Kuhn et al., 1996; Meskenaite et al., 2016; Schmidt, 1997). Gemeinsam sind ihnen jedoch die ventrikelnahen Entstehungszonen der Neuroblasten, die bei Vögeln die VZ und bei Säugetieren die Subventrikuläre Zone (SVZ) ist (Alvarez-Buylla et al., 1998; García-Verdugo et al., 1998; Goldman und Nottebohm, 1983). Faktoren für diese Unterschiede könnten neben den Differenzen in Bezug auf das postembryonale Gehirnwachstum und den unterschiedlichen Anforderungen, die kurz- sowie langlebige Tiere erfüllen müssen, auch die funktionelle Relevanz sein, die sich aus einer unterschiedlich starken Beanspruchung verschiedener Hirnregionen in Abhängigkeit ihrer biologischen Voraussetzung ergibt (Amrein et al., 2011; Kaslin et al., 2008).

### **1.2.1 Säugetiere**

Die Inzidenz und Lokalisation von AN bei Säugetieren ist deutlich geringer als bei anderen Spezies (Balthazart et al., 2008; Font et al., 2001; Kaslin et al., 2008; Melleu et al., 2013; Ngwenya et al., 2018; Zupanc, 2001). Bereits 1962 konnte Altman AN in der Ratte als Reaktion auf eine induzierte Hirnschädigung nachweisen (Altman, 1962). Neue Neurone entstehen im Erwachsenenalter in der SVZ der Seitenventrikel und in der subgranulären Zone des GD (Alvarez-Buylla und Lim, 2004). Die Integration neugeborener Neurone konnte bei den meisten Säugetieren im HC und im *Bulbus olfactorius* (BO) nachgewiesen werden (Altman und Das, 1965; Amrein et al., 2007; Chawana et al., 2013; Eriksson et al., 1998; Gould et al.,

1999b). Unterschiedliche Veränderungen der AHN-Rate als Reaktion auf verschiedene Stimuli entlang der anterior-posterioren Achse, geben Hinweise auf eine mögliche Funktionalisierung entlang dieser Achse (Amrein et al., 2015; Bekiari et al., 2015; Ho und Wang, 2010; Jinno, 2011; Lowe et al., 2015). Die meisten Studien zu AN wurden an Nagetieren durchgeführt (Kempermann, 2012). Bei Primaten konnten ebenfalls unreife neue Neurone im HC nachgewiesen werden (Gould et al., 1999a). Makaken weisen auch im Neokortex neue Neurone auf, die vermutlich aus der SVZ stammen und über die Substantia alba in kortikale Regionen wandern (Gould et al., 1999b). Die Neuronebildung im Erwachsenenalter ist im Vergleich zum Prozess in Nagetieren etwa 10-mal geringer, scheint aber generell auch von bestimmten Faktoren wie z. B. dem Alter abzuhängen (Gould et al., 1999a; Kornack und Rakic, 1999).

### **Menschen**

Auch im Hippocampus des Menschen findet AHN lebenslang statt (Eriksson et al., 1998; Kempermann, 2012; Knoth et al., 2010). Die Erforschung der AHN am Menschen stellt WissenschaftlerInnen vor besondere Herausforderungen. Für die meisten Untersuchungen ist die Anfertigung von Hirnschnitten und damit postmortales Gewebe erforderlich. Hierbei handelt es sich dann nicht um Proben von Menschen aus einem kontrollierten Setting, wie es bei Versuchstieren der Fall wäre, sondern um Menschen, die über Jahrzehnte verschiedene Lebensstile verfolgt haben. Fehlende Informationen über z. B. Drogenkonsum oder den Gesundheitszustand können Confounder sein, die zu nicht übertragbaren Ergebnissen führen (Le Maître et al., 2018; Moreno-Jiménez et al., 2021). Eine weitere Schwierigkeit stellt die fehlende Möglichkeit zur Validierung von Markern dar, da z.B. BrdU selbst, das bis heute als der Goldstandard für den Nachweis neugeborener Zellen gilt (siehe auch (Ishii und Bender, 1978; Taupin, 2007), mutagen ist .

1998 gelang erstmals der Nachweis von im Erwachsenenalter neugebildeten Neurone im GD und der SVZ beim Menschen (Eriksson et al., 1998). Dies gelang Eriksson et al. an postmortalem Hirngewebe von KrebspatientInnen im fortgeschrittenen Alter (57-72 Jahre), denen im Rahmen der diagnostischen Untersuchungen BrdU injiziert worden war (Eriksson et al., 1998). In weiteren Arbeiten wurde Hirngewebe von Menschen untersucht, die in Gebieten lebten, in denen bis 1963 noch Kernwaffen getestet wurden. Durch die Integration des Isotops <sup>14</sup>C konnte das Geburtsdatum von Neurone vor und nach 1963 klassifiziert werden, wobei sich keine Hinweise auf neu entstandene Neurone in den untersuchten neokortikalen Bereichen zeigten (Bhardwaj et al., 2006; Spalding et al., 2005). Mit der Verwendung von *Doublecortin* (DCX), nur im Gehirn vorkommendes Mikrotubuli-assoziiertes Protein, an postmortalem Hirngewebe, der Verwendung von Temporallappenbiopsien, die zu diagnostischen Zwecken von Epilepsiepatienten entnommen wurden oder auch durch Magnetresonanztomographie

(MRT)-gestützte Verfahren, die eine Möglichkeit zur Untersuchung von AHN in vivo geben, denen aber auch ausreichende Validierungsmöglichkeiten fehlen, wurden weitere Möglichkeiten entwickelt AHN beim Menschen nachzuweisen und weiter zu untersuchen (Blümcke et al., 2001; D'Alessio et al., 2015, 2010; Knoth et al., 2010; Liu et al., 2008; Manganas et al., 2007). In den letzten 25 Jahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die mit Hilfe dieser Methoden versucht haben, den Prozess der Neurogenese im adulten humanen Gehirn zu verstehen (Übersicht in Moreno-Jiménez et al., 2021).

Insgesamt konnte die AHN beim Menschen in allen Altersgruppen und hier sowohl in gesunden als auch in neurologisch kranken Personen nachgewiesen werden (Boldrini et al., 2018; Moreno-Jiménez et al., 2019; Tobin et al., 2019). Die größten interindividuellen Unterschiede liegen in der Gesamtzahl der neugeborenen Neurone, wobei keine spezifische Verteilung entlang der anterior-posterioren Achse gefunden werden konnten. Jedoch liegt, analog zum Tiermodell, eine Abnahme der ruhenden Vorläuferzellen bei gleichbleibendem Volumen in den anterioren Teilen des GD im Alter vor (Bekiari et al., 2015; Boldrini et al., 2018; Jinno, 2011; Knoth et al., 2010; Lowe et al., 2015; Tobin et al., 2019). Die Reduktion von AHN scheint mit dem kognitiven Status zu korrelieren (Tobin et al., 2019).

### **1.2.2 Fische, Amphibien und Reptilien**

Echte Knochenfische sind in der Lage, geschädigte Neurone zu ersetzen und somit kontinuierlich ihr Nervensystem zu regenerieren (Zupanc, 2001, 2008). Darüber hinaus besitzen sie multiple neurogene Zonen, inklusive des Rückenmarks und der Retina, wobei aber auch dies artspezifisch variiert (Anderson und Waxman, 1985; Ekström et al., 2001; Hernández-Núñez et al., 2021; Johns, 1977; Julian et al., 1998; Marcus et al., 1999). Die Lokalisation der AN bei Amphibien ist ebenfalls artspezifisch. Einige Arten zeigen ebenfalls die Fähigkeit zur lebenslangen Neurogenese in der Retina (Ferretti, 2011; Hitchcock et al., 2004).

Ebenso besitzen auch Reptilien eine hohe neuronale Regenerationsfähigkeit mit der Fähigkeit einer kontinuierlicher AN (Ling et al., 1997). Das Gehirnvolumen von Krokodilen nimmt mit dem Alter zu, was durch kontinuierliche Neurogenese im Erwachsenenalter erklärt werden könnte (Ngwenya et al., 2018). Die einzelnen Prozesse, die dabei ablaufen, ähneln denen im Säugetiergehirn, wie z. B. die Art der Migration und die hohe Dichte neuer Neurone in der ependymalen Schicht und in der Körnerzellschicht (Ling et al., 1997; Lopez-Garcia et al., 1988). Andererseits ist, im Gegensatz zum Säugetier, eine weite Verteilung der unreifen neuen Neurone über das Telencephalon und ins Cerebellum beobachtbar, wobei die genaue

Lokalisation und die Überlebensraten der neuen Zellen auch artspezifisch variieren. (Marchioro et al., 2005; Ngwenya et al., 2018).

### 1.2.3 Vögel

AN wurde bisher in allen untersuchten Vogelarten nachgewiesen, sowohl Hühner (*Gallus domesticus*) als auch Zebrafinken (*Taeniopygia*) und Kanarienvögel (*Serinus canaria forma domestica*) zeigen eine ausgedehnte AN-Fähigkeit im gesamten Telencephalon mit Ausnahme einiger weniger Bereiche wie dem Entopallium auf (Balthazart et al., 2008; Boseret et al., 2007; Kim et al., 2009; Mezey et al., 2012; Nkomozepe et al., 2019). Die Forschung an Tauben bietet dabei optimale Untersuchungsbedingungen durch die guten Navigationsfähigkeiten, bei denen die HF eine zentrale Rolle spielt, und damit die einhergehende einfache Trainierbarkeit der Tiere für Aufgaben, die der Untersuchung der räumlichen Informationsverarbeitung dienen, zum anderen aber auch die leichte Zugänglichkeit der HF, die einen Eingriff ohne große Manipulation der umgebenen Strukturen erlaubt (Colombo und Broadbent, 2000; Herold et al., 2015). Die hohe Frustrationsschwelle, die Fähigkeit lange auf eine Aufgabe fokussiert zu bleiben und die hohe Toleranz der menschlichen Untersucher gegenüber Tauben erleichtern das Training der Versuchstiere (Güntürkün et al., 2014). Darüber hinaus bietet die lange Lebenserwartung von Tauben eine größere Zeitspanne zu Untersuchungen, die ein zeitaufwändigeres Training benötigen (Güntürkün et al., 2014).

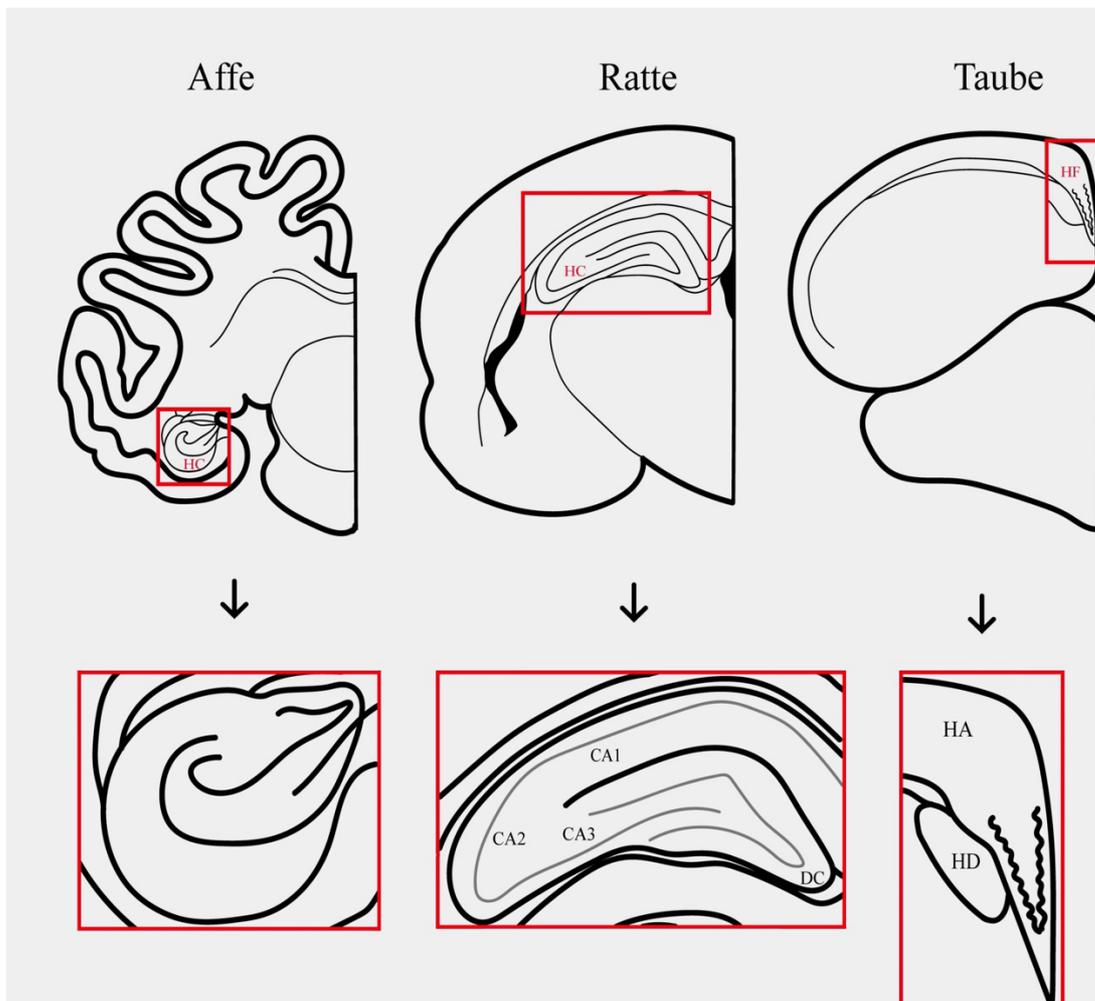
Die VZ wird als Hauptbildungsort neuer Neurone betrachtet. (Alvarez-Buylla und Nottebohm, 1988; Melleu et al., 2013). Die weiträumige Verteilung der neugeborenen Neurone und deren Migrationswege gehören zu den besonderen Merkmalen der AN im Vogelgehirn, die sich u.a. von der im Menschen unterscheiden. Dabei wandern die neuen Neurone in der Regel entlang des rostralen oder des lateralen Migrationsstrom und gelangen so von der VZ ins Parenchym (Melleu et al., 2013). Auf diese Weise verteilen und integrieren sie sich im gesamten Telencephalon, aber auch im BO, im Di- und Mesencephalon sowie im Cerebellum (Balthazart et al., 2008; Barnea und Pravosudov, 2011; Mazengenya et al., 2017; Melleu et al., 2013). Besonders viele neu gebildete Neurone befinden sich in den ventralen und dorsalen Polen der Seitenventrikel (Mazengenya et al., 2017). Wie sich die Anzahl der neuen Neurone allerdings im Verlauf von anterior nach posterior verhält, variiert in der Literatur (Mazengenya et al., 2017, Mehlhorn et al., 2022). Darüber hinaus scheint die Verteilung entlang dieser Achse durch bestimmte Faktoren modulierbar zu sein, die im Verlauf noch weiter erläutert werden. Dies könnte auf unterschiedliche Funktionen spezifischer Areale der HF entlang des Verlaufs hinweisen (Herold et al., 2019; Hoshoooley et al., 2007; Robertson et al., 2017)

## 1.3 Hippocampusformation der Taube

### 1.3.1 Entwicklung

Unter Amnioten, zu denen auch Vögel gehören, gibt es viele Homologien in der Entwicklung, Funktion und Struktur des HCs bei den Amnioten u.a. die dorsomediale Lage des HC bei fast allen Vertretern dieser Gruppe (Bingman et al., 2005; Colombo und Broadbent, 2000; Medina und Abellán, 2009; Striedter, 2016). Insbesondere der Vergleich zwischen aviärer HF und Säugetier HC ist ein häufig beschriebenes Thema in der Literatur (siehe Atoji et al., 2002; Benowitz und Karten, 1976; Bingman und Mench, 1990; Casini et al., 1986; Chen et al., 2013; Colombo und Broadbent, 2000; Hoshooley et al., 2007; Hough et al., 2002; Krayniak und Siegel, 1978; Krebs et al., 1991, 1989; Nair-Roberts et al., 2006; Sherry, 2011; Sherry et al., 2017). Es lassen sich dabei im HC von Säugetieren und in der HF von Vögeln ähnliche Verschaltungen und Neuronentypen auffinden (Atoji und Wild, 2006; Casini et al., 1986; Colombo und Broadbent, 2000; Erichsen et al., 1991; Herold et al., 2014; Krebs et al., 1991; Sherry, 2011). Weitere Analogien lassen sich auch in dem Expressionsmuster verschiedener Neurotransmitter-Rezeptoren in den einzelnen Regionen nachweisen. Diese geben zudem Hinweise auf mögliche äquivalente Subspezifizierungen in den einzelnen Hippocampusregionen (Cremer et al., 2009; Herold et al., 2014; Kraemer et al., 1995; Zilles et al., 2000). Allerdings weisen die verschiedenen Säugetier- und Vogelspezies auch Unterschiede in der Struktur und den spezifischen Funktionen auf (Übersicht in z.B. Striedter, 2016).

Im Vogelgehirn sowie im Säugetiergehirn ist der HC entwicklungsbiologisch aus dem medialen der vier Pallialderivaten entstanden (Jarvis et al., 2013; Medina und Abellán, 2009; N.C. Rattenborg und Martinez-Gonzalez, 2011; Rodríguez et al., 2002; Sherry, 2011). Im Reptiliengehirn entwickelte sich aus dieser Struktur der mediale Kortex, der als HC Äquivalent angesehen wird (Rodríguez et al., 2002). Aus dem dorsalen Pallialderivat entwickelte sich der Neocortex im Säugetiergehirn und das Hyperpallium im Vogelgehirn (Medina und Abellán, 2009; Rattenborg und Martinez-Gonzalez, 2011). Aus dem lateralen und ventralen Teil des Palliums entstand im Laufe der Zeit der dorsale ventrikuläre Kamm, der sich im Vogelgehirn wahrscheinlich weiter zum Meso- und Nidopallium weiterentwickelte (Medina und Abellán, 2009; Rattenborg und Martinez-Gonzalez, 2011). Die Ausdehnung des Palliums erfolgte im Vogelgehirn wahrscheinlich zu Gunsten dieser Strukturen, während im Säugetiergehirn sich vor allem der dorsale Teil des Palliums zugunsten der Entwicklung assoziativer Netzwerke ausdehnte (siehe Abb.1, Aboitiz et al., 2003; Rattenborg und Martinez-Gonzalez, 2011).



**Abb.1: Vergleich des anatomischen Aufbaus des Säugetier-Hippocampus und des Vogel-Hippocampus**

Der *Hippocampus* (HC) der Ratte (Mitte) und des Affens (*Macaca fascicularis*) (links) beziehungsweise die *Hippocampusformation* (HF) der Taube (rechts) unterscheiden sich sowohl in der Position als auch im Aufbau. Auffallend ist sowohl die oberflächliche Lage der *Hippocampusformation* der Taube (rechts) als auch die gefaltete Struktur des Säugetier *Hippocampus* (links, Mitte). Die Abbildung ist modifiziert nach Colombo und Broadbent (Colombo und Broadbent, 2000). Die Genehmigung wurde freundlicherweise von Elsevier erteilt (Lizenznummer: 1488342-1). Die Abbildung (links) ist zudem modifiziert nach Cowen und Szabo, die Genehmigung wurde von John Wiley and Sons erteilt (Lizenznummer: 5890290129226) (Cowen und Szabo, 1984).

### 1.3.2 Aufbau

#### Struktur

Während im Ammonshorn und im GD von Säugetieren als auch im *entorhinalen Cortex* (EC) ist eine klare Schichtung des Kortex zu erkennen ist, kann im HF der Taube keine Laminierung nachgewiesen werden (Amaral et al., 2007; Atoji et al., 2002; Herold et al., 2014; Mercer und Thomson, 2017; Shanahan et al., 2013; Shepherd und Rowe, 2017; Witter et al., 1989). Darüber hinaus erlaubt die klare Zellstruktur im Säugetier HC eine genaue Abgrenzung zu den

extrahippocampalen Bereichen und zwischen den hippocampalen Strukturen selbst, so dass eine detaillierte Darstellung der einzelnen Regionen des HCs auch im 3D-Modell möglich ist (Amunts et al., 2005). Eine Ausnahme im Vogelgehirn bildet die ventrale Region, die eine zwei- bis dreischichtige lamellenartige Struktur aufweist (Herold et al., 2019). Ein Grund für diese unterschiedliche Ausprägung der kortikalen Schichtung könnte die bei Vögeln fehlende Expression von Cajal-Zellen im dorsalen Pallialderivat sein, welche vermutlich einen großen Einfluss auf die kortikale Laminierung im Säugetiergehirn haben (Bock et al., 2003; García-Moreno et al., 2018; Hirota und Nakajima, 2017).

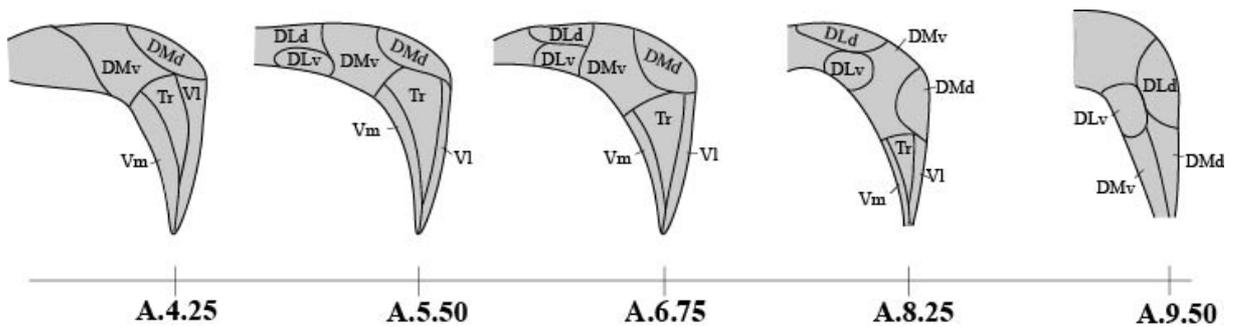
### **Zelltypen**

Innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen werden sowohl unterschiedliche Rezeptoren exprimiert und es liegen auch unterschiedliche Zelltypen vor. Dies deutet auf eine mögliche funktionelle Differenzierung hin (Herold et al., 2014; Tömböl et al., 2000b). Im HC von Säugetieren sind die charakteristischen hippocampalen Zelltypen über den trisynaptischen Schaltkreis miteinander verbunden sind. Dieser besteht aus Körnerzellen im GD, die über den Tractus perforans vom EC erregt werden und deren Axone (Moosfasern) sich zum Cornu ammonis (CA) erstrecken, um dort mit Pyramidenzellen synaptische Verbindungen einzugehen (Amaral et al., 2007; Amrein et al., 2015; Witter, 2007). In der Vogel HF lässt sich dieser hippocampale Schaltkreis nicht nachweisen (Atoji und Wild, 2004; Tömböl et al., 2000b). Auch Moosfasern scheinen in der HF von Vögeln nicht vorzukommen (Herold et al., 2014; Montagnese et al., 1993; Tömböl et al., 2000a). Nach Tömböl et al. (2000b) und Atoji und Wild (2004) finden sich in der HF der Taube pyramidale, pyramidal-ähnliche oder multipolare Projektionsneurone, ovoide oder multipolare Interneurone, sowie sternförmige Neurone (Atoji und Wild, 2004; Tömböl et al., 2000b). Jede Region scheint sich in der Zusammensetzung der vorkommenden Neuronentypen zu unterscheiden (Amrein et al., 2015; (Atoji und Wild, 2004; Bekiari et al., 2015; Boldrini et al., 2018; Hawley et al., 2012; Jinno, 2011; Kheirbek et al., 2013; Knoth et al., 2010; Lowe et al., 2015; Moreno-Jiménez et al., 2019; Spalding et al., 2013; Tobin et al., 2019). Die Axone dieser Neurone bilden ein ausgedehntes Netzwerk von Verzweigungen über weite Distanzen in verschiedene Richtungen insbesondere zwischen der ventralen Region sowie den dorsomedialen (DM) und dorsolateralen Regionen (DL) der HF (Atoji et al., 2002; Atoji und Wild, 2004; Tömböl et al., 2000b).

Eine solch starke Netzwerkbildung lässt sich im Säugetier HC nur in der CA1 und CA3 Region beobachten (Ropireddy et al., 2011; Striedter, 2016; Wittner et al., 2007).

## Regionen

Aufgrund der Zellstruktur und der fehlenden Laminierung, ist die genaue Einteilung der HF der Taube ein in der Literatur viel diskutiertes Thema, wobei insbesondere die Homologie der hippocampalen Regionen im Säugetiergehirn auf der HF der Taube nach wie vor Fragen aufwirft (Atoji und Wild, 2004, 2006; Bingman und Muzio, 2017; Herold et al., 2014, 2015, 2019; Krebs et al., 1991). Bereits Karten & Hodos hatten die regionale Ausbreitung der HF mithilfe der Nissl-Färbung untersucht und in ihrem Atlas diese und die angrenzende APH markiert (Karten und Hodos, 1967). In einer späteren Studie schlugen dann Krebs et al. eine spezifischere Unterteilung in sieben Regionen mit Hilfe immunhistochemischer Markierungen vor (Krebs et al., 1991). Eine weitere Studie zur genaueren Definition einzelner hippocampaler Regionen erfolgte anhand des elektrophysiologischen Musters durch evozierte Feldpotenziale, wobei die HF hier in fünf Areale unterteilt wurde (Hough et al., 2002). In weiteren Studien, die mittels *Tract tracing* mit biotinyliertem Dextranamin, Choleratoxin B, Kainsäure und der Untersuchung der Rezeptorexpression durchgeführt wurden, wurde bei Tauben eine Einteilung in sieben Regionen vorgeschlagen (Atoji und Wild, 2004, 2006; Herold et al., 2014). In dieser Arbeit erfolgte die Einteilung der Regionen nach Herold et al. (2014), in der die HF in einen ventralen Teil, bestehend aus der ventromedialen Region (Vm), der ventrolateralen Region (Vl) und der triangulären Region (Tr), sowie einem dorsomedialen Teil bestehend aus der ventralen dorsomedialen Region (DMv) und der dorsalen dorsomedialen Region (DMd) und schließlich einem dorsolateralen Teil bestehend aus der ventralen dorsolateralen Region (DLv) und der dorsalen dorsolateralen Region (DLd) unterteilt wurde (Abb.2) (Herold et al., 2014). Andere Vogelarten scheinen eine geringere Anzahl an Subregionen zu haben, weisen aber oft eine ähnliche Rezeptorexpression und Verschaltung auf (Mayer et al., 2013; Montagnese et al., 2004; Striedter, 2016).



**Abb.2: Regionale Einteilung der Hippocampusformation der Taube entlang der anterior-posterior Achse**

Die Hippocampusformation der Taube (*Columba livia* f.d.) kann in sieben Regionen eingeteilt werden. Zu diesen sieben Regionen zählen die ventromediale Region (Vm), die ventrolaterale Region (VI), die trianguläre Region (Tr), die dorsale dorsomediale Region (DMd), die ventrale dorsomediale Region (DMv), die dorsale dorsolaterale Region (DLd) und die ventrale dorsolaterale Region (DLv). Die lokale Ausbreitung der einzelnen Regionen der Hippocampusformation verändert sich entlang des Verlaufs von anterior (Ebene A.9.50) nach posterior (Ebene A.4.25), wobei die anterior-posterior Achse hier nach Karten und Hodos eingeteilt wurde (Karten und Hodos, 1967). Die Abbildung wurde modifiziert nach Herold et al. (Herold et al., 2014, 2019). Die Genehmigung wurde freundlicherweise von John Wiley und Sons (Lizenznummer: 5656461469512), sowie Elsevier erteilt.

### Konnektivität

Die Stärke der Projektion der HF in das *Septum* variiert entlang der anterior-posterioren Achse, wobei die dorsale HF vor allem das postkommissurale *Septum* und die ventrale HF das rostrale *Septum* und den Nucleus des diagonalen Band von Broca (NDB) ansteuert (Herold et al., 2019). Projektionen vom *Septum* zurück in die HF erfolgen u.a. über den *Tractus septopallio-mesencephalicus* in die DL- und DM Regionen (Herold et al., 2019). Weitere wichtige extrahippocampale Efferenzen sind zum einen die Projektion über verschiedene Anteile des *Hyperpalliums* und der CDL zum *Nidopallium caudolaterale* (NCL), das bei Tauben ähnliche Funktionen wie der präfrontale Kortex (PFC) bei Säugern übernimmt sowie zum *Nucleus taenia* der *Amygdala*, der u.a. olfaktorische Informationen verarbeitet (Casini et al., 1986; Güntürkün, 2005; Herold et al., 2011; Ikebuchi et al., 2013; Kröner und Güntürkün, 1999; Leutgeb et al., 1996; Patzke et al., 2011; Reiner und Karten, 1985). Dabei könnte das NCL eine entscheidende Rolle bei Funktionen wie der Navigation übernehmen, indem es verschiedene Informationen verarbeitet und für die Entscheidungsfindung zusammenführt (Mouritsen et al., 2016). Die Verbindungen zum *Nucleus taenia* kommen aus den posterioren Anteilen der HF (Herold et al., 2018). Die Verbindung zur jeweils kontralateralen HF erfolgt über kommissurale Fasern, die im anterioren und posterioren Teil, insbesondere in den Regionen DLd und DMd, verlaufen (Atoji et al., 2002; Herold et al., 2019).

Kommissurale Verbindungen im HC unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Säugetierspezies, wobei der menschliche HC im Gegensatz zu Nagetieren keine kommissuralen Fasern aufzuweisen scheint (Wilson et al., 1991). Eine analoge Zuordnung der einzelnen Regionen der aviären HF zum Säugetier HC scheint nicht eindeutig zu sein und wirft die Frage auf, ob dies überhaupt möglich ist oder ob sich aufgrund der individuellen Entwicklung dieser Tierklasse sich funktionell unterschiedliche, nicht vergleichbare Regionen herausgebildet haben (Kempermann, 2012; Treves et al., 2008). Ein Beispiel dafür ist die Diskussion über die Entstehung des GD im Säugetiergehirn. Neben der bereits beschriebenen Signalverarbeitung vom EC über die Körnerzellen im GD zu den Pyramidenzellen in CA3, scheint es auch eine monosynaptische direkte Verbindung des EC zu CA3 unter Umgehung des GD zu geben (Wu und Leung, 1998). Dies wirft die Möglichkeit auf, dass der GD erst im Laufe der Evolution entstanden ist, möglicherweise erst nach der Weiterentwicklung der Amnioten zu Säugetieren (Bingman und Muzio, 2017; Kempermann, 2012; Treves et al., 2008). Eine Studie von Tosches et al. argumentiert dagegen und zeigt Hinweise auf, dass Strukturen, die denen des GD und des Ammonshorn entsprechen könnten, bereits bei Amnioten Strukturen vorhanden waren (Tosches et al., 2018).

### **1.3.3 Funktion**

Die Funktionen des HCs und HFs sind ebenso vielfältig wie breit diskutiert. So gibt es viele Hinweise auf eine zentrale Rolle dieser Struktur für die räumliche Orientierung und die Gedächtnisbildung, aber auch Funktionen wie das Sozialverhalten, Bildung assoziativer Netzwerke und die Anpassung an eine neue Umgebung scheinen vom HC/ der HF abhängig zu sein (Übersicht in Eichenbaum und Cohen, 2014). Speziesübergreifend scheint die AHN einige dieser hippocampalen Funktionen zu unterstützen (Drapeau et al., 2003; Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 1999). Andere Funktionen des HC/ der HF scheinen jedoch weniger oder nicht eindeutig durch die AHN gefördert zu werden (Groves et al., 2013; Saxe et al., 2006).

### **Verhaltensbiologische Aspekte**

#### ***Verhaltenssteuerung***

Sowohl bei Säugetieren als auch bei Vögeln konnte gezeigt werden, dass der HC entscheidend die Verhaltenshemmung beeinflusst (Cameron und Glover, 2015; Colombo und Broadbent, 2000; White und Naeem, 2017). So werden bei HC-geschädigten Tieren Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität und eine erhöhte Störanfälligkeit beobachtet (Colombo und Broadbent, 2000; Good und Honey, 1997). Die Rolle der AHN scheint dabei vielfältige verhaltenspsychologische Aspekte wie beispielsweise Suchtverhalten, Belohnungsverhalten und emotionale Kontrolle zu beeinflussen (Denoth-Lippuner und

Jessberger, 2021; Noonan et al., 2010; Seib et al., 2020). Ebenso konnte ein Zusammenhang der AHN mit der Ausübung von Exekutivfunktionen gefunden werden. Dabei scheint eine beschleunigte AHN insbesondere das *Reversal learning* zu fördern (FarioliVecchioli et al., 2008, Zhang et al., 2008).

### ***Sozialverhalten***

Der HC scheint das Sozialverhalten maßgeblich zu beeinflussen und mit entsprechenden psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung zu stehen (Übersicht in (Felix-Ortiz und Tye, 2014)). Beispielsweise führte in einer Studie von Garrett et al. an Nagetieren eine reduzierte AN zu einer verminderten Fähigkeit zur sozialen Diskriminierung, die als ein Maß für das Kurzzeitgedächtnis im sozialen Kontext angesehen werden kann (Garrett et al., 2015).

### ***Angstverhalten***

Sowohl durch die Verbindung des Hypothalamus mit dem CA1 als auch durch die Verknüpfung des *Gyrus cinguli* mit dem ventralen HC beeinflusst der HC vermutlich auch die Angststeuerung bzw. die kontextbezogene Angstgeneralisierung, die insbesondere in der Pathogenese der Posttraumatischen Belastungsstörung eine Rolle spielt (Bian et al., 2019; Jimenez et al., 2018). Dabei konnte gezeigt werden, dass kontextbezogene Angsterinnerungen im PFC konsolidiert werden und anhaltende Signale aus dem HC erhalten (Lee et al., 2023). Die Studienlage zum Beitrag der AHN zur Angstkonditionierung ist uneindeutig (Cameron und Glover, 2015). Die AHN scheint aber wichtig für die HC-gesteuerten Funktionen zur Angstreduktion zu sein (Revest et al., 2009). Die AHN scheint dabei insbesondere bei Angstzuständen einen Beitrag zur Stressresilienz zu leisten (Anacker et al., 2018; Hill et al., 2015; Snyder et al., 2011).

### ***Kognitionsverhalten***

#### **Autoshaping**

*Autoshaping* ist ein Verfahren der operanten Konditionierung, bei dem ein wiederholter Stimulus mit einem Verhalten assoziiert wird, ohne dass dieses Verhalten für den Stimulus oder die Belohnung erforderlich ist. Das bekannteste Beispiel dafür bei Tauben stammt von Brown und Jenkins und zeigt, dass Tauben, die als Reaktion auf einen Lichtreiz Futter erhielten, ein bestimmtes Verhalten wie z. B. das Picken auf den Lichtreiz, mit dieser Futtergabe assoziieren, obwohl dies für den Erhalt des Futters nicht erforderlich war (Brown und Jenkins, 1968). Dieses Verhalten kann auch dann noch beobachtet werden, wenn die Futtergabe nach dem Picken ausbleibt oder das Picken sogar die Futtergabe verhindert (Williams und Williams, 1969). Das *Autoshaping* stellt somit den unbewussten oder bewussten Versuch des Organismus dar, eine Verknüpfung zwischen sich selbst und der Umwelt herzustellen. Eine Läsion des HC bei

Versuchstieren zeigt dabei ein langsames Lernen und schlechteres Abschneiden beim *Autoshaping* (Good und Honey, 1991; Johnston et al., 2021; Reilly und Good, 1989; Richmond und Colombo, 2002). Möglicherweise hängt dies mit der bedeutenden Rolle des HC bei der Verarbeitung kontextbezogener Informationen zusammen (Good und Honey, 1991).

### **Mustertrennung**

Unter Mustertrennung versteht man die Fähigkeit, zwischen ähnlichen Erfahrungen zu unterscheiden. Diese kognitiv hohe Funktion konnte in Studien u.a. auch bei Nagetieren beobachtet werden, z.B. bei Umweltveränderungen. Bereits minimale Veränderungen der Umwelt scheinen die Aktivität und Zellrekrutierung im HC von Nagetieren anzuregen (Leutgeb et al., 2007). Vögel haben ebenfalls eine ausgeprägte Fähigkeit zur Mustertrennung, die sie vor allem bei der Futtereinlagerung benötigen (Augusto-Oliveira et al., 2019). Sowohl bei Säugetieren als auch bei Vögeln spielt der HC hierbei offenbar eine entscheidende Rolle (Augusto-Oliveira et al., 2019; Duff et al., 2012; Guitar und Sherry, 2018; Sahay et al., 2011; Yassa und Stark, 2011). Im Säugetier-HC scheint insbesondere im GD sowie in CA3 die Verarbeitung ähnlicher Informationen stattzufinden (Hasselmo et al., 1995; Leutgeb et al., 2007; Rolls, 2013; Yassa und Stark, 2011). Die Verteilung des Inputs vom EC auf eine große Anzahl Körnerzellen im GD spielt vermutlich die entscheidende Rolle bei der Mustertrennung (Jung und McNaughton, 1993; Yassa und Stark, 2011). HC-Läsionen sowie die Blockierung der AHN scheinen zu Beeinträchtigungen der Mustertrennung, insbesondere bei der Unterscheidung von Gegenständen mit geringen Abständen innerhalb eines Raumes zu führen (Myers und Scharfman, 2009; Yassa und Stark, 2011). Die AHN scheint dementsprechend den Prozess der Mustertrennung zu beeinflussen, wobei die genaue Rolle, die sie dabei einnimmt, noch nicht erforscht ist (Agis-Balboa und Fischer, 2014; Aimone et al., 2011; Clelland et al., 2009; Guitar und Sherry, 2018; Sahay et al., 2011, 2011; Tronel et al., 2012; Yassa und Stark, 2011). Andere Studien hingegen konnten keinen Einfluss der AHN auf die Mustertrennung feststellen (Groves et al., 2013; Swan et al., 2014; Whoolery et al., 2020).

### **Gedächtnisbildung**

Dass der HC zur Gedächtnisbildung beiträgt, ist wohl unstrittig, dennoch bleibt die Frage, welche Rolle der HC dabei genau spielt, noch unbeantwortet. Sowohl die temporäre Speicherung von Informationen vor der langfristigen Speicherung im Kortex als auch die Möglichkeit, dass der HC selbst der Ort der langfristigen Speicherung ist, werden diskutiert (Kempermann, 2002; Nadel und Moscovitch, 1997; Riedel und Micheau, 2001; Squire et al., 1992). Ereignisbezogene Erinnerungen scheinen HC-abhängig verarbeitet zu werden (Lisman et al., 2017; Riedel und Micheau, 2001). Das Speichern von Lerninhalten serieller sowie

kategorialer Ordnung scheint hingegen HC-unabhängig zu funktionieren (Ditz et al., 2018; Johnston et al., 2021). Eine Studie von Chowdhury et al. zeigte dabei eine besondere Rolle der Verbindung zwischen dem *Locus caeruleus* und dem dorsalen CA1 für die Verknüpfung von Erinnerungen ohne diese zu verändern (Chowdhury et al., 2022). Diese kontextabhängige Speicherung von Informationen reduziert somit das Auftreten von Erinnerungsüberlagerungen (Rangel et al., 2014; Saxe et al., 2006; Tronel et al., 2012). Kontextbezogene Erinnerungen könnten auch entlang der anterior-posterioren Achse unterschiedlich verarbeitet werden, so gibt es Hinweise, dass sich schnell ändernde Kontextinformationen bei Säugetieren im ventralen HC und sich langsam ändernde Kontextinformationen im dorsalen HC verarbeitet werden (Kazemi et al., 2022). Ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass kontextuelles Lernen per se, Emotionen und Angst eher im ventralen HC verarbeitet werden (Fanselow und Dong, 2010). Möglicherweise ist der linke HC stärker an diesem Prozess beteiligt als der rechte (Burgess 2002).

### **Räumliche Orientierung und Navigationsfähigkeit**

Bereits 1978 wurde die Hypothese aufgestellt, dass der HC räumliche Informationen in eine Karte übersetzt (O'Keefe et al., 1978). Basierend auf dieser Grundlage schlagen Lisman et al. vor, dass der HC dabei räumliche und zeitliche Informationen in eine Karte integriert, die die erlebte Umgebung repräsentiert (Lisman et al., 2017). Dabei ist das Verbinden einzelner Landmarken zu einer entsprechenden Karte ein wichtiger Bestandteil der Navigationsfähigkeit (Lisman et al., 2017). Die Navigationsaufgaben selbst können in verschiedene Level unterteilt werden, die ein unterschiedlichem Maß an Beteiligung durch den HC erfordern (Eichenbaum, 2017; Frost und Mouritsen, 2006; Mouritsen et al., 2016). Dabei werden einfache Aufgaben, wie das Erkennen von bekannten Landmarken, sowie das Finden einer Route in bereits bekannter Umgebung bis hin zur anspruchsvollen Aufgabe des Findens einer Route in neuer Umgebung unterschieden (Eichenbaum, 2017).

### ***Räumliche Orientierung und Navigationsfähigkeit der Säugetiere***

In experimentellen Designs, die die Orientierung und Navigation bei Säugetieren untersuchten, benötigten Nagetiere mehr Zeit, um die Aufgaben zu lösen, nachdem der HC läsiert wurde (Garthe et al., 2009; Janis et al., 1994). Bei gezielter Läsion hippocampaler Strukturen führte die Läsion des GD zu starken Defiziten in der räumlichen Orientierung, während eine CA1 Läsion eher die Verarbeitung zeitlicher Informationen beeinträchtigte (Gilbert et al., 2001). Für Nagetiere wurde 1984 von Morris et al. ein bis heute verwendetes experimentelles Design, das Morris-Wasserlabyrinth, entwickelt, das es erlaubt, das Orientierungs- und Navigationsverhalten von Ratten oder Mäusen genauer zu beobachten (Morris, 1984). Hier

zeigten sich Einbußen in der Schnelligkeit und Zielsicherheit bei HC-läsionierten Tieren (Morris et al., 1982; Sutherland et al., 1982). Die Blockierung der AHN scheint vor allem die Fähigkeit zu stören, Stimuli mit geringem räumlichem Abstand zu verarbeiten (Clelland et al., 2009). Der HC spielt vermutlich auch eine wichtige Rolle für die Navigationsfähigkeit von Menschen, wobei die beiden Hippocampushälften ähnlich wie in der Vogel-HF unterschiedliche Teilfunktionen übernehmen (Feigenbaum et al., 1996; Maguire et al., 1997; Siegel et al., 2006).

### ***Räumliche Orientierung und Navigationsfähigkeit der Taube***

Die Rolle des HC scheint eine ähnliche Rolle für die räumliche Wahrnehmung bei Vögeln und Säugetieren zu haben (Bingman et al., 2005; Colombo und Broadbent, 2000). Nicht nur Zugvögel, die zum Teil besonders weite Strecken auf ihren saisonalen Wanderungen zurücklegen, sondern auch Tauben zeigen eine stark ausgeprägte Navigationsfähigkeit, die ihnen die Rückkehr zum Schlag ermöglicht (Cnotka et al., 2008; de Morais Magalhães et al., 2017). Die neurobiologischen Veränderungen im Gehirn von Tauben durch Navigationserfahrung könnten somit neue Erkenntnisse zu diesem Thema liefern und als Modell zur Untersuchung der Prozesse der räumlichen Orientierung möglicherweise auch auf andere Spezies übertragbar sein (Mehlhorn et al., 2010).

Tauben haben zwei verschiedene Möglichkeiten, sich zu orientieren. Zum einen können HF-unabhängige Verfahren in Form der Orientierung an der Sonne oder am Magnetfeld der Erde sowie der Geruchssinn genutzt werden (Bingman et al., 1996; Gagliardo et al., 1999; Ioalè et al., 2000, 1990; Mouritsen et al., 2004; Patzke et al., 2010; Schmidt-Koenig et al., 1991; Walcott und Green, 1974; Wiltschko und Wiltschko, 2002). Insbesondere für den Sonnenkompass ist dabei der zirkadiane Rhythmus wichtig (Mehlhorn et al., 2010). Zum anderen kann das HF-abhängige Erstellen einer Navigationskarte anhand von Landmarken genutzt werden, um den Weg zurück zu finden (Bingman et al., 2005, 1996; Bingman und Mench, 1990; Biro et al., 2004; Gagliardo et al., 2009, 2001, 1999; Guilford und Biro, 2014; Ioalè et al., 2000; Lipp et al., 2004; Mora et al., 2012; Strasser et al., 1998). Diese kartenähnliche Darstellung weist dabei große Ähnlichkeiten mit dem von O'Keefe und Nadel vorgestellten Konzept für Säugetieren auf (Gagliardo et al., 2021; O'Keefe et al., 1978). Das Speichern von Navigationskarten in der HF scheint zudem in beiden Gehirnhälften unterschiedlich abzulaufen, so dass in Läsionsstudien vor allem die linke HF für das Erlernen der Karten und die rechte HF eher für die lokale Navigation anhand von Landmarken notwendig ist (Bingman et al., 2006, 2005; Gagliardo et al., 2005, 2001). Diese verstärkten Orientierungsfähigkeiten sind bei Zugvögeln, bei Brieftauben, Vögeln, die Nahrung einlagern, genauso wie bei Vögeln

mit Wandererfahrung mit einer Volumenzunahme der HF verbunden (Clayton und Krebs, 1994; Cnotka et al., 2008; Healy et al., 1996; Krebs et al., 1989; Sherry et al., 1992). Die Ablation der HF bei Tauben führt aber nicht nur zu Störungen beim Erlernen von Navigationskarten, sondern beeinträchtigt nach einer Studie von Bingman et al. auch retrograd die bereits erlernten Karten, wobei dieser Effekt in einer anderen Studie von Gagliardo et al. nicht beobachtet werden konnte (Bingman et al., 1987; Gagliardo et al., 2004). Zudem brauchten die HF-läsionierten Tauben länger, um zum Schlag zurück zu finden, da sie Umwege flogen (Bingman et al., 1988; Bingman und Mench, 1990). In einer neueren Studie von Gagliardo et al. fanden nur etwa die Hälfte der HF-läsionierten Tauben zum Schlag zurück (Gagliardo et al., 2021). Darüber hinaus zeigten HF-läsionierte Tauben eine verminderte Reaktion auf unbekannte Umweltreize, die zum Erstellen einer solchen Karte notwendig sind (Gagliardo et al., 2014).

In der Regel erfolgt die Navigation mit Hilfe der beiden beschriebenen Verfahren, wobei Informationen aus der Sonnenorientierung und Gerüchen durch die HF in die Navigationskarten integriert werden (Bingman und Jones, 1994). So erfolgt bei der Freilassung von einem unbekanntem Ort die Orientierung primär anhand des Sonnenkompasses und bei Bewölkung des Magnetkompasses und zusätzlich mithilfe des Geruchssystems die weitere Orientierung während des Fluges und schließlich die Orientierung in bekannter Umgebung in der Nähe des Taubenschlags (Mehlhorn und Rehkämper, 2009). So zeigen Tauben, deren Geruchsnerv durchtrennt wurde, eine verminderte Fähigkeit, zum Schlag zurückzukehren, wenn sie aus einer unbekanntem Umgebung starten, aber nicht, wenn der Start aus einer bekannten Umgebung erfolgt (Benvenuti et al., 1973). Die Orientierung in unbekannter Umgebung während des Fluges scheint ebenso mithilfe des Geruchssystems und der Orientierung am Magnetfeld der Erde zu geschehen (Able und Able, 1996; Wallraff, 2005). Die Orientierung in der bekannten Umgebung erfolgt dann primär anhand von Landmarken (Biro et al., 2007; Gagliardo et al., 2007).

Die genauen Mechanismen, insbesondere die mögliche Rolle von Platzzellen für die räumliche Orientierung und Navigation von Vögeln, werden noch diskutiert (Guigueno, 2023). Platzzellen sind Zellen im Säugetier-HC, die elektrophysiologische Signale senden, sobald sich das Tier an einem bestimmten Ort befindet, wobei die Feuerungsrate abnimmt, je weiter sich das Tier vom Ortszentrum entfernt (Muller und Kubie, 1987; O'Keefe und Burgess, 1996; O'Keefe und Dostrovsky, 1971). In der Vogel-HF scheinen Platzzellen in dieser Art nicht vorzukommen (Ben-Yishay et al., 2021; Sherry et al., 2017). Allerdings könnten einige Vogelarten vergleichbare Zellen in der HF aufweisen, die sich von den klassischen Platzzellen bei Nagetieren unterscheiden (diskutiert in (Ben-Tov und Gutfreund, 2022)). Payne et al. fanden

ähnlich funktionierende Zellen in den ventralen Teilen des HF von Zebrafinken und Grauhäubchenmeisen (*Lophophanes dichrous*) (Payne et al., 2021). Auch Agarwal et al. konnten spezifische Ortszellen in der anterioren HF von Schleiereulen nachweisen (Agarwal et al., 2023).

Zusammenfassend scheinen Tauben eine Reihe verschiedener Mechanismen zu nutzen, um sich sowohl in bekannten als auch in unbekanntem Umgebungen zu orientieren (Mehlhorn und Rehkämper, 2009; Walcott, 2005). Ein weiterer Faktor, der die Navigationsfähigkeit von Tauben beeinflusst, ist die soziale Konstellation, in der sich die Tauben bewegen. So zeigen Tauben, die in Gruppen oder mit einem Partner des anderen Geschlechts fliegen, ein effizienteres Heimfinde Verhalten als Tauben, die alleine oder in anderen Gruppenkonstellationen fliegen (Mehlhorn und Rehkaemper, 2016).

## **1.4 Einflüsse auf die adulte Neurogenese**

Die Bildung neuer Neurone im Erwachsenenalter variiert nicht nur zwischen verschiedenen Spezies, sondern auch innerhalb derselben Spezies als Reaktion auf bestimmte Faktoren. Neben Faktoren, die sich auf den allgemeinen Prozess der Neurogenese beziehen, gibt es auch Faktoren, die insbesondere die AHN beeinflussen. Neben den im Folgenden aufgeführten Einflüssen scheinen aber auch genetische und individuelle Unterschiede die AN bzw. AHN positiv oder negativ zu modulieren (Übersicht in Denoth-Lippuner und Jessberger, 2021).

### **1.4.1 Alter**

Im HC von Säugetieren ist das Alter der wichtigste Regulator der Rate der AN (Amrein et al., 2011; Gould et al., 1999a; Johnson et al., 2010; Lipp und Bonfanti, 2016; Villeda et al., 2011). Im menschlichen Gehirn nimmt die Rate der AN vor allem im ventralen Teil des HCs in der zweiten Lebenshälfte stark ab (Boldrini et al., 2018; Knoth et al., 2010; Moreno-Jiménez et al., 2019; Spalding et al., 2013). Dabei zeigt sich vor allem ein Rückgang ruhender NSZ und der Neuroplastizität (Boldrini et al., 2018). Auch im Gehirn von Nagetieren wurde eine altersabhängige Abnahme der AHN im GD beschrieben (Altman und Das, 1965; Kuhn et al., 1996; Rao et al., 2006). Dabei scheinen die Anzahl unreifer Neurone und NSZ sowie das Dendritenwachstum bei gleichbleibender neuronaler Differenzierung im Verlauf der juvenilen Neurogenese zur AN stark abzunehmen, wobei es große Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts und des Ausmaßes dieser Einbußen gibt (Amrein et al., 2004; Rao et al., 2006).

Die AHN im Vogelhirn scheint bis ins hohe Alter ein kontinuierlicher Prozess mit geringer Abnahme insbesondere in der Tr-Region der HF und damit vermutlich fortlaufender funktioneller Bedeutung zu sein (Barnea und Pravosudov, 2011; Ling et al., 1997; Melleu et

al., 2013; Meskenaite et al., 2016). Im BO ist hingegen eine stärkere Reduzierung der AN im Alter zu beobachten (Meskenaite et al., 2016).

#### **1.4.2 Stress**

Neben dem Alter ist Stress durch die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol bzw. Corticosteron ein bedeutender Faktor für die Reduktion der AHN im Säugetier- und Vogelgehirn und kann bei Verringerung des Serumlevels z.B. durch Adrenalektomie zur Erhöhung der AHN Rate führen (Cameron und Gould, 1994; Hawley et al., 2012; Mirescu und Gould, 2006; Pham et al., 2005; Robertson et al., 2017; Schoenfeld und Gould, 2012; Smulders, 2017a; Tanapat et al., 2001). In Pyramidalneurone in CA3 konnte ein stressbedingter Dendritenrückgang beobachtet werden (Schoenfeld et al., 2017). Diese Reaktion auf Stress zeigt sich insbesondere im ventralen Teil des HC bzw. der HF (Hawley et al., 2012; Kheirbek et al., 2013; Robertson et al., 2017). Eine mögliche Erklärung für die Verringerung der AHN im Alter könnte die altersbedingte physiologische Erhöhung des Serumcortisonspiegels sein (Gould und Gross, 2002; Sapolsky, 1992).

Einen weiteren Einflussfaktor auf die Wechselwirkungen zwischen Stress und AHN im Vogelgehirn scheint zudem die individuelle Bewertung und Bewältigung von Stresssituationen darzustellen (Armstrong et al., 2022, 2020). Zudem konnte auch beobachtet werden, dass die Stressresilienz durch die Inhibierung der AHN im ventralen HC erhöht wird (Anacker et al., 2018). Auch eine pharmakologische Intervention durch Antidepressiva oder ähnliche Substanzen wie Ketamin scheint die AHN in Säugetieren zu erhöhen, wobei dieser Effekt vermehrt im ventralen Teil des HCs beobachtet werden konnte (Boldrini et al., 2012, 2009; Malberg et al., 2000; Santarelli et al., 2003; Yamada und Jinno, 2019).

#### **1.4.3 Stoffwechsel**

Die Auswirkungen metabolischer Veränderungen auf die AHN sind vielfältig. So kann die Hemmung der Fettsäuresynthese, welche auch in NSZ zu finden ist, zur Reduzierung der Neurogenese führen (Knobloch et al., 2013). Intermittierendes Fasten hingegen scheint einen stimulierenden Effekt auf die AHN zu haben (Baik et al., 2020). Darüber hinaus beeinflussen sowohl der Selen- als auch der Laktatspiegel die Rate der Neurogenese (Leiter et al., 2022; Wang et al., 2019). Die Erhöhung des Selenspiegels kann auf endogenem Weg durch Bewegung hervorgerufen werden, wobei Bewegung selbst auch als ein Faktor zur Anregung AN gilt (Hall et al., 2014; Ma et al., 2017; van Praag et al., 1999). So zeigt sich durch Bewegung eine Verbesserung bei kognitiven Aufgaben, für die der HC benötigt wird (Vivar et al., 2013). Verschiedene Wachstumsfaktoren, die eng mit der Entwicklung aber auch mit

Stoffwechselprozessen in Verbindung stehen, wie der epidermale Wachstumsfaktor EGF, der neuronale Wachstumsfaktor *Brain derived neurotrophic factor* BDNF, der Nervenwachstumsfaktor NGF, der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 (FGF2), der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF und der transformierende Wachstumsfaktor TGF scheinen einen fördernden Effekt auf die Rate der AHN zu haben (Aimone et al., 2014; Gonçalves et al., 2016; Vivar et al., 2013).

#### **1.4.4 Umweltbedingungen**

In Nagetieren konnte durch eine Anreicherung der Umwelt, z.B. Erhöhung der Stimuli im Käfig, eine Erhöhung der Rate der AHN herbeigeführt werden (Kempermann, 2002; Kempermann et al., 1998, 1997; Monteiro et al., 2014; Nilsson et al., 1999). Dieser Effekt konnte sogar bei Grillen und Flusskrebse beobachtet (Sandeman und Sandeman, 2000; Scotto Lomassese et al., 2000) sowie bei Tauben nachgewiesen werden (Melleu et al., 2016). Umweltanreicherungen können zudem durch soziale Anreicherung oder Migrationserfahrungen erfolgen. Auch durch diese Einflüsse scheint die AHN positiv moduliert zu werden (LaDage et al., 2011; Lipkind et al., 2002).

#### **1.4.5 Saisonalität**

Die Umwelt wird zudem maßgeblich von den verschiedenen Jahreszeiten geprägt, die nicht nur die Umgebung, sondern auch die Lebensbedingungen saisonal beeinflussen.

So stellt u.a. die sich saisonal verändernde Art der Nahrungssuche die verschiedenen Spezies vor Herausforderungen. Diese sich immer wieder verändernden Anforderungen spielen sich auch im HF von Vögeln wieder (Barnea und Nottebohm, 1994; Hoshooley et al., 2007; Krebs et al., 1989; Sherry und Hoshooley, 2009, 2010; Sherry und MacDougall-Shackleton, 2015, 2015). Obwohl sich die Rate der AHN über das Jahr hinweg verändert, scheint die Gesamtzahl aufgrund der Aufrechterhaltung einer Homöostase, die möglicherweise durch die Anzahl der überlebenden Neurone gesteuert wird, konstant zu bleiben (Hoshooley et al., 2007). Bei Singvögeln stehen Veränderungen der AN im HVc im Vordergrund (Barnea und Nottebohm, 1994; Brenowitz und Larson, 2015; Kirn et al., 1994, 1991; Nottebohm, 2005). Weitere sich saisonal verändernde Faktoren wie das Fortpflanzungsverhalten scheinen sich ebenfalls auf die AHN auszuwirken (Srivastava et al., 2012). Bei Säugetieren scheinen saisonale Veränderung einen anderen Einfluss zu haben. So konnten Lavenex et al. keine Veränderungen der AHN in Eichhörnchen im Jahresverlauf finden (Lavenex et al., 2000).

Ein weiterer Aspekt ist der Einfluss der saisonalen Veränderung der sexuellen Aktivität auf die AN. Die funktionelle Bedeutung könnte hier in den größeren Aufzuchtchancen durch

verbesserte räumliche Orientierung liegen (Glasper und Gould, 2013; Gould und Gross, 2002; Kim et al., 2013; Ormerod und Galea, 2001; Tanapat et al., 2001). Dabei scheinen sich vor allem regelmäßige sexuelle Erfahrungen positiv auf das neuronale Wachstum auszuwirken und zudem Angstverhalten zu reduzieren (Leuner et al., 2010). Aber auch einmalige sexuelle Erfahrungen scheinen sich trotz des anfänglichen Cortisonanstieges positiv auf die Rate der AHN auszuwirken (Leuner et al., 2010). Schlafentzug und Entzündungsreaktionen scheinen dagegen einen inhibierenden Effekt auf die AHN zu haben (Ekdahl et al., 2003; Fernandes et al., 2015).

#### **1.4.6 Navigationserfahrung**

Kurutas konnte bereits einen positiven Einfluss auf die AN im *Hyperpallium* und *Mesopallium* der Taube als Folge von Lernerfahrungen nachweisen (Kurutas, 2023). Migrationserfahrungen und dementsprechend auch Navigationserfahrungen scheinen ebenfalls einen positiven Einfluss auf die AN in der aviären HF zu haben (Barkan et al., 2016; de Morais Magalhães et al., 2017; Healy et al., 1996; LaDage et al., 2011). Die Rolle des Hippocampus bei der Verarbeitung räumlicher Informationen und der Fähigkeit, zu bestimmten Zielen zu navigieren, sowie der Zusammenhang zur AHN wurden bereits in Kapitel 1.3.2. erläutert. Dieser Zusammenhang zeigt sich nicht nur in einer Verschlechterung der Navigationsfähigkeit bei Blockierung der AHN, sondern auch in Form einer Zunahme der AHN als Reaktion auf navigationsbasiertes Lernen (Ambrogini et al., 2000; Jessberger et al., 2009; Patel et al., 1997).

### **1.5 Ziele der Arbeit**

Um die Auswirkungen räumlicher Erfahrungen und bestimmter Lernereignisse auf die AHN genauer zu untersuchen, wurde in dieser Studie ein spezielles experimentelles Design entwickelt, das es ermöglicht, den Einfluss unterschiedlicher Umwelteinflüsse und Lernbedingungen auf die AHN quantitativ zu erfassen und zu vergleichen. Zu diesem Zweck absolvierte die *Freiflug-Trainingsgruppe* (FT) ein individualisiertes Flugtraining in freier Umgebung und die *Boxtrainingsgruppe* (BT) eine Aufgabe zur räumlichen Orientierung in einer Skinner-Box, sprich im zweidimensionalen Raum. Zusätzlich wurden die Raten der AHN dieser beiden Gruppen mit einer Kontrollgruppe (KG) verglichen, die kein Training absolvieren muss, aber die Möglichkeit hatte, jederzeit den Schlag zu verlassen. Die Ergebnisse dieser KG wurden bereits in Herold et al. und Mehlhorn et al., 2022 veröffentlicht (Herold et al., 2019; Mehlhorn et al., 2022). Die Auswertung erfolgte sowohl in den einzelnen hippocampalen Regionen, als auch entlang der anterior-posterioren Achse und bietet somit Einblicke in eine mögliche Funktionalisierung der verschiedenen Anteile der HF, die auch einen Vergleich zum

Säugetier HC vereinfachen könnten Es erfolgte die Auszählung von adult geborenen neuen Neurone, adult geborenen neuen Gliazellen und migrierender und bereits in Schaltkreise integrierter unreifer Neurone, um zu untersuchen, ob verschiedene Umweltbedingungen die AN in der HF der Taube beeinflussen und wenn ja, in welchen Bereichen der HF sie dies tun.

## 2. Material und Methoden

Um den Einfluss verschiedener Umweltbedingungen und Lernereignisse auf die AN zu erhalten, wurde ein spezielles Experimentaldesign erstellt, welches im Folgenden detaillierter beschrieben wird. Die Experimente wurde von Priv.-Doz. Dr. rer. nat. *Julia Mehlhorn* aus dem Institut für Anatomie I und von Priv.-Doz. Dr. rer. nat. *Christina Herold* aus dem *Cécile & Oskar Vogt* Institut für Hirnforschung (*Life Science Center*) durchgeführt. Die Perfusion, Anfertigung der Schnitte, die Einfärbung und das Einscannen erfolgte durch Priv.-Doz. Dr. rer. nat. *Christina Herold*, Priv.-Doz. Dr. rer. nat. *Julia Mehlhorn*, *Nadine Dechering* und *Nicole Delhaes*.

### 2.1. Experimentaltiere

Zwecks dieses Experimentes wurden Tauben (*Columba livia* f.d.) n=10 im universitätseigenen Taubenschlag der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* gezüchtet und gehalten. Die Tierhaltung ist artgerecht erfolgt und es ist ausreichend Wasser, Futter, Grit und Mineralien zur Verfügung gestellt worden. Die entsprechende Tierversuchsgenehmigung liegt unter dem Aktenzeichen 84-02.04.2014.A345 (Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen) vor. Für die nachfolgend beschriebenen Versuche ist eine Anzahl von zwölf Tieren pro Gruppe angestrebt worden. Letztendlich erfolgte die Auswertung in zwei Gruppen von jeweils zehn Tieren, da einige Tiere im Verlauf der Experimentalflüge oder durch die Möglichkeit des Freifluges nicht wieder zurück in den Schlag gekehrt sind. In beiden Gruppen war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. So bestand die BT aus vier Männchen, vier Weibchen und zwei Tieren mit unbekanntem Geschlecht. Das durchschnittliche Gewicht der Versuchstiere der BT lag bei  $458\text{g} \pm 37,950$ , wobei das durchschnittliche Gehirngewicht bei  $2,151\text{g} \pm 0,171$  lag. Vor Trainingsbeginn wurde allen Tieren der Marker BrdU intramuskulär injiziert, um alle in diesem Training neu entstehenden Zellen zu markieren (siehe 2.2.). Die Aufzucht und Haltung der BT erfolgten zusammen im Schlag (Maße 140 x 185 x 200 cm), ohne eine Möglichkeit zum Freiflug. Die Tauben der FT wurden hingegen im Freiflug gehalten und konnten entsprechend ein bis zwei Stunden täglich den Taubenschlag (Maße 140 x 185 x 200 cm) verlassen. Die Tiere hatten im Vorfeld bereits an mehreren Brieftaubenwettflügen von 25 bis 300 km Länge teilgenommen. Die zehn Tiere der FT wiesen, ebenfalls ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf, wobei in dieser Gruppe 6 Tiere als weiblich und 4 Tiere als männlich identifiziert werden konnten. Durchschnittlich betrug das Gesamtgewicht der Versuchstiere dieser Gruppe  $483\text{g} \pm 37,130$  und das durchschnittliche Gewicht der Gehirne  $2,121\text{g} \pm 0,199$ .

### **2.1.1 Experimentaldesign der Box-Trainingsgruppe**

Die Tiere aus der BT durchliefen ein Verhaltensexperiment in einer sogenannten Skinner-Box aus Plexiglas (Maße 32 x 26 x 34 cm). Die erste Phase des Experimentes, das *Shaping*, diente dazu, die Tiere daran zu gewöhnen, ihr Futter aus einer Futterluke unterhalb eines in der Skinner-Box angebrachten *Touchscreen*-Bildschirm zu erhalten. Im Rahmen der zweiten Phase (*Autoshaping*), die bis zu vier Wochen andauern konnte, erfolgte die Konditionierung der Tiere auf einen Stimulus (weißes Quadrat), der auf dem Touchbildschirm in der Trainingsbox präsentiert wurde. Hierfür wurde die tägliche Futterrationsration als Belohnung für das erfolgreiche Picken auf den Touchbildschirm aus der Luke ausgegeben. Den Tieren wurden verschiedene Kombinationen aus geometrischen unterschiedlich farbigen Symbolen (blaues Quadrat, grüner Kreis, gelber Stern, rotes Dreieck) an den Ecken eines grauen Rechtecks auf dem Touchscreen angezeigt. Zufällig wurde den Tieren dann eines der Symbole zugeteilt, an deren zugehörigen Rechteckseite nun auch das zuvor konditionierte weiße Quadrat präsentiert wurde. Im Anschluss wurden an allen Ecken weiße Quadrate angezeigt, wobei nur das Picken auf das richtige Quadrat mit Futter belohnt wurde. Die Anordnung der Symbole und damit auch der richtigen und falschen Quadrate wurde in der Testphase mehrfach verändert, um das Verhalten in Bezug auf das zweidimensionale Orientierungsverhalten zu untersuchen. Dieses Training wurde bereits von Mehlhorn und Rehkämper unter der Verwendung der gleichen Symbole genutzt (Mehlhorn und Rehkaemper, 2017).

### **2.2.2 Experimentdesign der Freiflug-Trainingsgruppe**

Das Training fand in der freien Umgebung statt. Hierfür wurden die Tiere an 12 aufeinanderfolgenden Tagen einzeln an einen ihnen zunächst unbekanntem Ort aus allen vier Himmelsrichtungen im Umkreis von ca. 30 km Luftlinie (Köln Ossendorf, Wuppertal Barmen, Mönchengladbach Neuwerk und Duisburg Dellviertel) freigelassen und mussten ihren Weg zurück zum Taubenschlag finden. Im Anschluss an dieses Training wurden die Tiere weitere acht Wochen im Freiflug gehalten, erhielten aber kein weiteres individuelles Training. In der 12. Woche nach der BrdU Applikation erfolgten schließlich die Perfusion und Gehirnentnahme bei den Tieren. Um eine Relation zu einer untrainierten Population feststellen zu können, erfolgte in der Auswertung zudem der Vergleich mit Daten einer Kontrollgruppe (KG, n=9), welche kein spezielles Training erhielten und im Freiflug gehalten wurden. Die Auswertung und Daten dieser Gruppe waren bereits Bestandteil der Publikation von Herold et al. (2019) und Mehlhorn et al. (2022).

## 2.2. BrdU Applikation

Um eine Quantifizierung der neugeborenen Neurone zu ermöglichen, erfolgte vor Versuchsbeginn an jedem Tier eine intramuskuläre Applikation von 50mg/kg Körpergewicht BrdU an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Tabelle 1). Zwischen der Applikation und der Gehirnentnahme sollten dabei mindestens vier Wochen stehen, um eine ausreichende Zeitspanne zu gewährleisten, welche Neurone zur Reifung benötigen.

Woche	1	2-4	5-9	10-12
BT 	BrdU- Injektion	<b>Skinner-Box</b>		<u>Perfusion</u> †
FT 		<b>individuelles Flugtraining</b>	Nur Freiflug Ø Training	<u>Perfusion</u> †

**Tabelle 1: Zeitverlauf des Trainings und der Perfusion**

Die tabellarische Darstellung des Experimentdesigns zeigt in den Spalten den zeitlichen Ablauf des Versuchs in Wochen und in den Zeilen die verschiedenen Elemente des Versuchs jeweils für die BT und FT. Die BrdU-Injektion erfolgte an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Woche 1. Die Perfusionen erfolgten in den Wochen 10-12 in der BT und in der FT vornehmlich in Woche 12.

## 2.3. Perfusion

### 2.3.1. Durchführung

Die intrakardiale Perfusion der Tiere wurde nach vorangehender Narkotisierung durch Pentobarbital (70mg/100g Körpergewicht) durchgeführt. Hierzu erfolgte nach Freilegung des schlagenden Herzens zunächst die intrakardiale Applikation einer Natrium-Chlorid-Lösung (0,9%) mit Hilfe einer Perfusionspumpe, wodurch der Tod des Tieres eintrat. Anschließend erfolgte die Applikation des Fixativs. Im Anschluss konnten die Gehirne entnommen und in einem Postfixativ bei 4°C über Nacht gelagert werden. Am anschließenden Tag erfolgte dann der Transfer der Präparate in eine Saccharoselösung (30%) und eine Kryoprotektion für mindestens einen Tag. Daraufhin erfolgte die Einbettung in Isopentan. Die Gehirne wurden nach Abschluss der Prozedur bei -80°C gelagert.

### 2.3.2. Genutzte Puffer und Lösungen

Die Herstellerangaben der verwendeten Produkte finden sich im Anhang (7.1)

- BrdU
  - 0,9% isotonische Kochsalzlösung auf 40-50°C erwärmt
  - 10 mg/ml BrdU darin gelöst
- 
- Pentobarbital
  - 70mg/100g Körpergewicht
- Vorspüllösung für Perfusion
  - 9g NaCl
  - 1000ml Aqua dest.
- 4% Paraformaldehydlösung (Fixativ)
  - 40g Paraformaldehyd
  - 800ml Aqua dest.
  - 10N Natronlauge (NaOH)
  - 200ml 0,6M PB-Puffer
  - pH-Einstellung durch konzentrierte Salzsäure (HCL) oder gesättigte Natronlauge (NaOH)
  - Auf 1000ml mit Aqua dest. Auffüllen
- Postfixativ
  - 7,5g Saccharose
  - 50ml Fixativ
- 30% Saccharoselösung
  - 15g Saccharose
  - 50ml 0,12M PB-Puffer
- Isopentan
  - 2-Methylbutan

## 2.4. Anfertigung der Hirnschnitte

### 2.4.1. Durchführung

Um die Hirnschnitte herzustellen, wurden die Präparate auf einem Mikrotom mit Gefrieraufsatz fixiert und in einer Dicke von 40µm in koronarer Ebene geschnitten. Es sind zehn Schnittserien erstellt worden. Die Lagerung erfolgte frei flotierend in einer Sammellösung bei 4°C.

### 2.4.2. Genutzte Geräte

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

## 2.5. Aufbereitung und Fluoreszenzfärbung der Hirnschnitte

Zur Darstellung adult entstandener neuer Neurone erfolgte an zwei zufällig ausgewählten Schnittserien je eine Immunfluoreszenzfärbung. Die Markierung neu entstandener Zellen seit Experimentbeginn erfolgte durch BrdU (siehe 2.2.), neu geborene reife Neurone wurden mithilfe einer Doppelmarkierung von BrdU und *Neuronale Nuclei* (NeuN) identifiziert. Neugeborene Gliazellen wurde mithilfe einer Doppelmarkierung von BrdU und *S100-Calcium-bindendes Protein β* (S100β) identifiziert. Die Darstellung unreifer Neurone erfolgte mithilfe einer DCX-Markierung. Die verwendeten Primärantikörper binden die entsprechenden Antigene auf den Hirnschnitten und die passenden Sekundärantikörper ermöglichen durch Bindung des Antigen-Antikörper-Komplexes eine Markierung, die mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops sichtbar wird.

### 2.5.1. Dreifachfärbung (BrdU-/S100β-/NeuN-Färbung)

Antikörper	Hersteller	Wirt	Aufbereitung
BrdU	AbD serotec OBT 0030 (AbDSerotec, Großbritannien)	Ratte	- Unverdünnt - aliquots -20°C
NeuN	millipore MAB377 Merck Millipore, USA	Maus	- 1:10 vorverdünnt mit 2% Rinderalbuminserum - in 0,12M PBS Puffer pH 7,4 - aliquots -20°C
S100β	abcam 52642 Abcam, Großbritannien	Kaninchen	- aliquots -20°C

Tabelle 2: Primärantikörper der Dreifachfärbung

Antikörper	Hersteller	Wirt	Aufbereitung
BrdU	anti rat CY3 Millipore ap 183 c (Merck Millipore, USA)	Ziege	- 1:2 vorverdünnt mit Glycerol - aliquots -20°C
NeuN	anti mouse Alexa 647 dianova 715-607-003 (Dianova, Deutschland)	Esel	- 1:2 vorverdünnt mit Glycerol - aliquots -20°C
S100β	anti rabbit Alexa488 dianova 111-545-003 (Dianova, Deutschland)	Ziege	- enthält bereits 50% Glycerol - aliquots -20°C

**Tabelle 3: Sekundärantikörper der Dreifachfärbung**

Nach der Extraktion der in der Sammellösung (siehe 2.5.3.) eingelegten Schnitte wurden diese zweimal in 0,12M PBS-Puffer für fünf Minuten gewaschen. Die anschließende 30-minütige Lagerung in Salzsäure bei 45 °C diente der Denaturierung der DNA-Struktur. Zur Neutralisierung des pH-Wertes wurden die Schnitte für zehn Minuten in 0,1 M Boratpuffer eingelegt und erneut für zehn Minuten in 0,12M PBS-Puffer gewaschen und für 60 Minuten mit PBST-Puffer bei Raumtemperatur geblockt. Nach dieser Vorbereitung erfolgte die Inkubation der Primärantikörper (Tabelle 2) in spezifischer Verdünnung bei 4°C über Nacht. Die Verdünnung erfolgte im Verhältnis 1:200 für den BrdU-Antikörper, 1:1000 für den NeuN-Antikörper und 1:500 für den S100β-Antikörper. Am Folgetag wurden die Präparate dreimal für jeweils zehn Minuten mit 0,12M PBS-Puffer ausgewaschen und die Applikation der Sekundärantikörper (Tabelle 3) im Verhältnis 1:200 durchgeführt. Dafür wurden die Hirnschnitte nach dem Auftragen der Antiköpermixtur für zwei Stunden bei Raumtemperatur abgedunkelt gelagert. Jeder sich anschließende Arbeitsschritt erfolgte ebenfalls im abgedunkelten Raum. Die Antikörpermixtur der Sekundärantikörper wurde zunächst drei Mal für zehn Minuten mit 0,12M PBS-Puffer gewaschen und dann zwei Mal für fünf Minuten mit PB-Puffer gewaschen. Das Aufziehen der Schnitte auf Objektträger erfolgte mithilfe einer Mounting Solution (siehe 2.5.3.). In einer zu klappbaren Mappe wurden die Schnitte getrocknet, bis sie am Folgetag schließlich in destilliertes Wasser getaucht und mit Fluoromount G® eingedeckt wurden. Gelagert wurden die fertigen Schnitte bei 4°C im Kühlschrank.

## 2.5.2 Zweifachfärbung

Antikörper	Hersteller	Wirt	Aufbereitung
BrdU	abcam ab6326 (Abcam, Großbritannien)	Ratte	- Unverdünnt - aliquots -20°C
DCX	abcam ab 18723 (Abcam, Großbritannien)	Kaninchen	- 1mg/ml

**Tabelle 4: Primärantikörper der Zweifachfärbung**

Antikörper	Hersteller	Wirt	Aufbereitung
BrdU	anti rat FITC Jackson 112-095-062 (Jackson ImmunoResearch, Großbritannien)	Ziege	- 1:2 vorverdünnt in Glycerol - aliquots -20°C
DCX	anti rabbit Cy3, Jackson 111-165-003 (Jackson ImmunoResearch, Großbritannien)	Ziege	

**Tabelle 5: Sekundärantikörper der Zweifachfärbung**

Auch hier erfolgte zunächst das Waschen mit 0,12M PBS-Puffer und die Denaturierung mittels Salzsäure, die Applikation des Boratpuffers und die erneuten Waschvorgänge mit 0,12M PBS-Puffer. Allerdings folgte daraufhin ein Blocken der Mischung in 0,12M PBST-Puffer und dreiprozentigem Ziegenserum für 60 Minuten bei Raumtemperatur. Die Hirnschnitte wurden in einer Lösung aus den Primärantikörpern (Tabelle 4) im Verdünnungsverhältnis von 1:200 für die Anti-BrdU Markierung, beziehungsweise 1:500 für die Anti-DCX-Markierung, sowie zehnprozentigem Ziegenserum über Nacht bei 4°C inkubiert. Nach dem Waschen in 0,12M PBS-Puffer für drei Mal zehn Minuten wurden die Sekundärantikörper (Tabelle 5) in der Verdünnung 1:200 aufgetragen und abgedunkelt für zwei Stunden im abgedunkelten Raum gelagert analog zum Vorgehen bei der Dreifachfärbung. Danach wurden die Hirnschnitte dreimal in 0,12M-PBST-Puffer für je zehn Minuten und anschließend für die gleiche Zeitspanne in 0,12M-PBS-Puffer gewaschen. Nach dem Waschen in PB-Puffer wurden die Schnitte ebenfalls mit der Mounting Solution auf Objektträger aufgezogen, in eine zu klappbare

Mappe gelegt, im Dunkeln getrocknet und anschließend mit Fluoromount G® eingedeckt. Die Aufbewahrung erfolgte ebenso bei 4°C abgedunkelt.

### 2.5.3. Puffer und Lösungen

Die Herstellerangaben der verwendeten Produkte finden sich im Anhang (7.1).

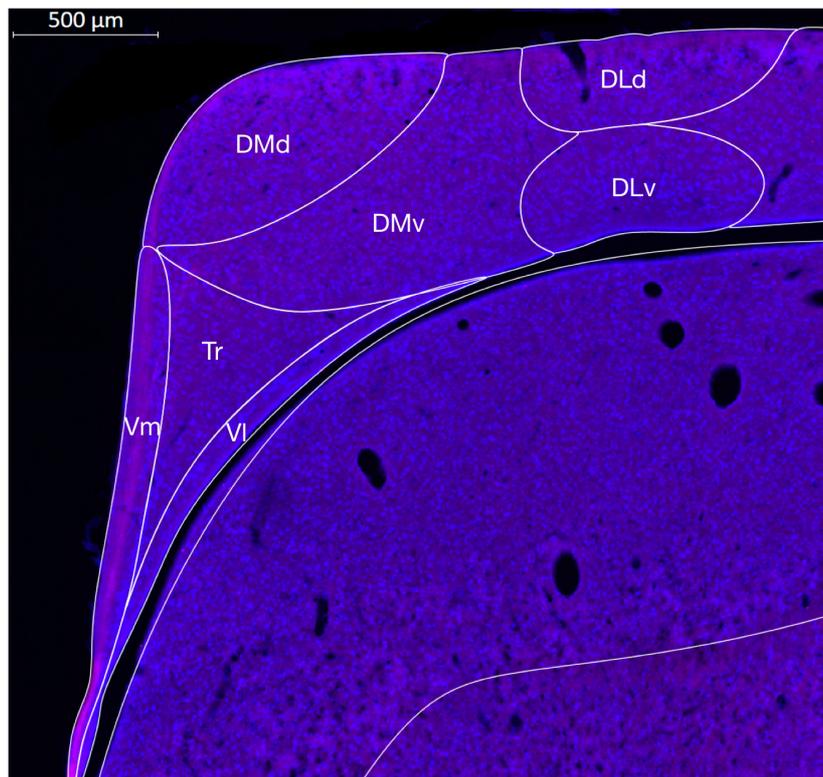
- Puffersammellösung für Gefrierschnitte
  - 0,12M Natrium-Phosphat-Puffer (PB)
  - 0,1% Natriumazid ( $\text{NaN}_3$ )
  
- 0,12M PBS-Puffer
  - 87,09g Dikaliumhydrogenphosphat ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ )
  - 13,79g Natriumdihydrogenphosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )
  - 45g Natriumchlorid ( $\text{NaCl}$ ) (in 800ml Aqua dest.)
  - pH-Neutralisation durch konzentrierte Salzsäure ( $\text{HCl}$ ) oder gesättigte Natronlauge ( $\text{NaOH}$ )
  - Auf 1000ml mit Aqua dest. auffüllen und mit Aqua dest. Im Verhältnis 1:5 verdünnen
  
- 0,12 M PB-Puffer
  - 87,09g Dikaliumhydrogenphosphat ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ )
  - 13,79g Natriumdihydrogenphosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )
  - pH-Neutralisation durch konzentrierte Salzsäure ( $\text{HCl}$ ) oder gesättigte Natronlauge ( $\text{NaOH}$ )
  - Auf 1000ml mit Aqua dest. auffüllen und mit Aqua dest. Im Verhältnis 1:5 verdünnen
  
- 0,12M PBST-Puffer
  - 0,12M PBS
  - 0,3% Triton-X
  - 3% Ziegenserum
  
- 2N HCL
  - 834ml Aqua dest.
  - 166ml 37% Salzsäure ( $\text{HCL}$  (12N))

- 0,1 M Boratpuffer
  - 6,184g Borsäure (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>)
  - 1000ml Aqua dest.
  - pH Einstellung auf 8,5: mit 10N Natronlauge (NaOH) (100g in 250ml Aqua dest.)
  
- Verdünnungslösung für Primärantikörper
  - 100ml 0,12M PBS (pH 7,4)
  - 0,3ml Triton-X
  - 0,1g Natriumazid (NaN<sub>3</sub>)
  
- Verdünnungslösung für Sekundärantikörper
  - 100ml 0,12M PBS (pH 7,4)
  - 0,3ml Triton-X
  
- Mounting Solution
  - 1g Gelatine in 800ml Aqua dest. gelöst
  - 100 ml 0,12M PB-Puffer
  - 100ml 100% Ethanol
  
- Fluoromount-G® (SouthernBiotech)

## **2.6. Digitale Auswertung**

### **2.6.1. Durchführung**

Die aufbereiteten Schnitte wurden in 20-facher Vergrößerung eingescannt und digitalisiert. Im Anschluss erfolgte mit Hilfe des Programms Zen (blue edition) von Zeiss, Deutschland, die Auswertung. Zunächst wurden die Schnitte beider Färbungen den entsprechenden Atlasebenen nach Karten und Hodos der anterior-posterior Ebene A.3.75 bis A.10.00 zugeordnet (Karten und Hodos, 1967). Danach wurde die HF anhand der Zellstrukturen und Besonderheiten entlang des anterior-posterioren Verlaufes in die Regionen Vm, Vl, Tr, DMd, DMv, DLd und DLv nach Herold et al. (2014, 2019) eingeteilt (Abb.3) und die jeweilige Flächengröße bestimmt (Herold et al., 2019, 2014).

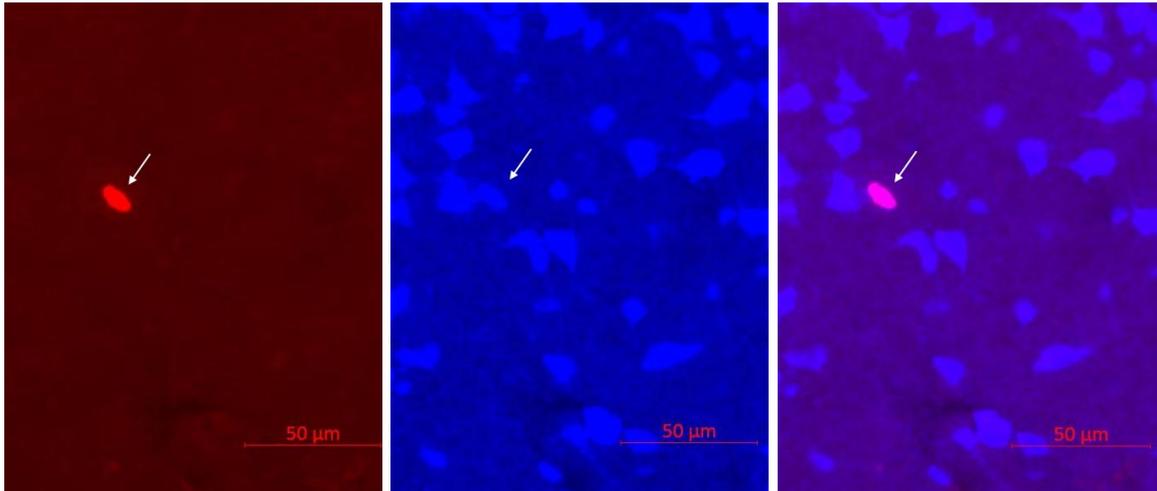


**Abb.3 Einteilung der Regionen der Hippocampusformation nach Atlasebene A.6.50**

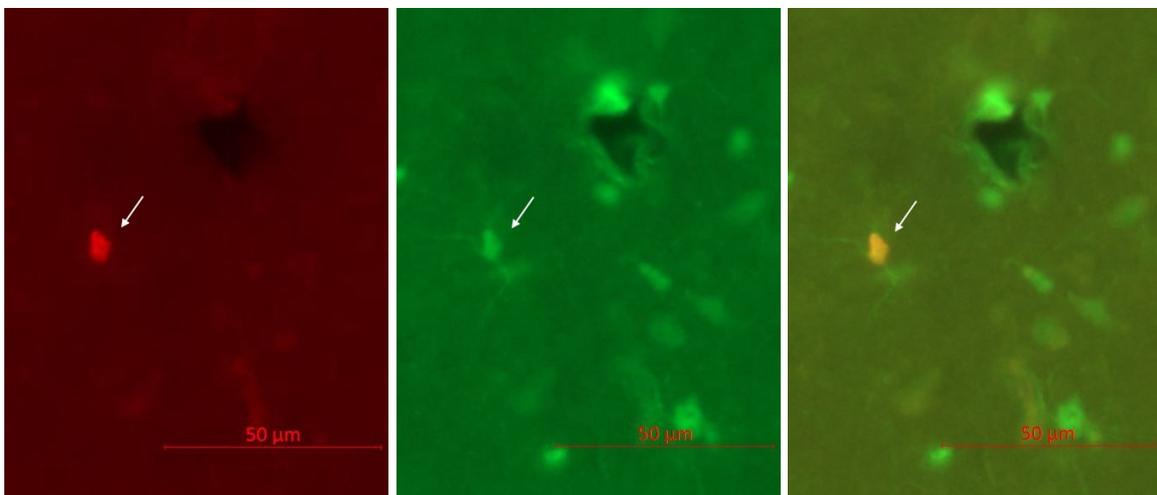
Beispielhafte Darstellung der sieben Regionen der Hippocampusformation nach Herold et al. (2014, 2019) mit Einzeichnung des dorsolateralen ventralen (DLv), des dorsolateralen dorsalen (DLd), des dorsomedialen ventralen (DMv) des dorsomedialen dorsalen (DMd), des ventromedialen (Vm) und des ventrolateralen Areals (VI), sowie der triangulären Region (Tr).

Zur Quantifizierung der adulten Neurogenese in der Hippocampusformation erfolgte die Auswertung von vier verschiedenen Zelltypen anhand des unterschiedlichen Fluoreszenzmusters. Dazu wurden die seit Versuchsbeginn neu entstandene Zellen durch eine einfache Markierung mit BrdU, neu entstandene reife Neurone durch eine doppelte Markierung mit BrdU und NeuN (Abb.4A), neu entstandene Gliazellen durch eine doppelte Markierung mit BrdU und S100 $\beta$  identifiziert (Abb.4B). Die Markierung unreifer Neurone erfolgte durch den Marker DCX, wobei triangulär geformte unreife Neurone und ovoid geformte unreife Neurone (E) unterschieden wurden (Abb.4C).

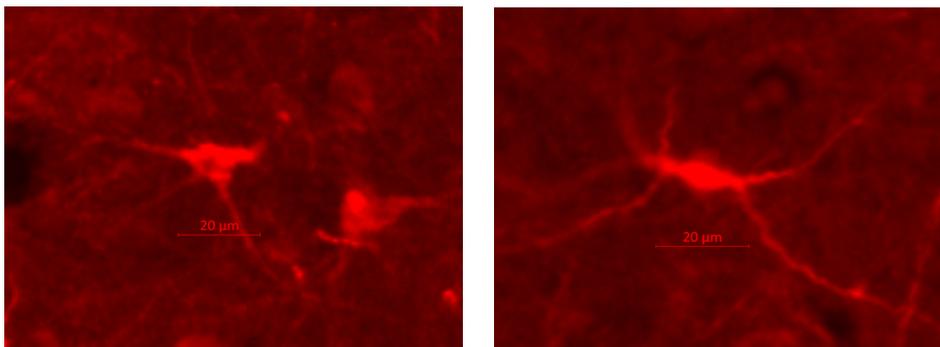
A)



B)



C)



#### Abb.4: Darstellung der gezählten Zelltypen

Neu entstandene reife Neurone (A) sind durch eine doppelte Markierung (rechts) mit zum einen BrdU (links) und NeuN (mitte) zu erkennen. Neu entstandene Gliazellen (B) sind durch eine doppelte Markierung (rechts) mit BrdU (links) und S100β (links) zu identifizieren. Die Markierung unreifer Neurone (C) erfolgte durch den Marker DCX, wobei triangulär geformte unreife Neurone (links) und ovoid geformte unreife Neurone (rechts) unterschieden wurden.

## 2.6.2. Geräte und Programme

- Scanner für Objektträger: AxioScan.Z1 (Zeiss, Deutschland)
- Zen 3.0 blue edition (Zeiss, Deutschland)

## 2.7. Statistische Auswertung

### 2.7.1. Durchführung

Zur deutlicheren Darstellung wurden die einzelnen Atlasebenen in der Auswertung in fünf Ebenen zusammengefasst. So erfolgte die Einteilung von anterior nach posterior in die Ebenen A.9.50, A.8.25, A.6.75, A.5.5 und A.4.25 (Abb.3, Tabelle 6). Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der einzelnen Regionen der HF entlang der anterior-posterior Achse, erfolgte die Auswertung der Regionen Vm, Vl und Tr aufgrund der posterioren Lage in der HF nur in den Ebenen A.4.25, A.5.50, A.6.75 und A.8.25 (Abb.3). Ebenso erfolgte die Auswertung der Regionen DLd und DLv aufgrund der anterioren Lage in der HF nur in den Ebenen A.5.50, A.6.75, A.8.25 und A.9.50 (Abb.3). Für die statistische Auswertung wurde das Programm Microsoft Excel 16.66.1 (2022) und das Programm Statistica benutzt. Hierfür wurde zunächst die Zelldichte im Sinne der Anzahl der Zellen pro Quadratmillimeter ermittelt. Es wurde neben der Verteilung der Zellen in den sieben HF-Regionen auch die Verteilung der verschiedenen Zellarten in den fünf Ebenen der anterior-posterior Ebene ausgewertet. Zum Vergleich der Zellverteilung wurde innerhalb einer Gruppe eine Friedman ANOVA durchgeführt gefolgt von einem Wilcoxon-Matched-pair Test, wenn die ANOVA ein signifikantes Ergebnis zeigte. Um einen statistischen Vergleich zwischen den verschiedenen Experimentalgruppen zu erhalten, wurde zunächst der Kruskal-Wallis-Test mit anschließendem Man-Whitney-U-Test verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt.

Zusammengefasste Ebene	Ebenen nach Karten und Hodos
A.9.50	A.10.00, A.9.75, A.9.50, A.9.25, A.9.00
A.8.25	A.8.75, A.8.50, A.8.25, A.8.00, A.7.75
A.6.75	A.7.25, A.7.00, A.6.75, A.6.50, A.6.25
A.5.50	A.6.00, A.5.75, A.5.50, A.5.25, A.5.00
A.4.25	A.4.75, A.4.50, A.4.25, A.4.00, A.3.75

**Tabelle 6: Einteilung der ausgewerteten Ebenen**

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in vereinfachter Gruppierung der einzelnen Atlasebenen in fünf übergeordnete Ebenen A.4.25, A.5.50, A.6.75, A.8.25 und A.9.50.

### **2.7.2. Programme**

- Microsoft Excel 16.66.1 (2022)
- Statistica 13.1 (StatSoft Europe GmbH, Hamburg, Deutschland)
- Adobe Illustrator Version 28.0

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Verteilung der neu entstandenen Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen

##### 3.1.1 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

###### BrdU+-Zellen

Die Verteilung der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Regionen mit Ausnahme von VI (Kruskal-Wallis-Test: Vm: H (2) =14,429, p =0,001; Tr: H (2) =10,674, p =0,005; DMd: H (2) =15,503, p <0,001; DMv: H (2) =12,185, p =0,002; DLd: H (2) =11,603, p =0,003; DLv: H (2) =7,795, p =0,020).

Es lassen sich zwischen der Box-Trainingsgruppe (BT) und der Freiflug-Trainingsgruppe (FT) nach den post-hoc Tests für keine Region signifikante Unterschiede für die Anzahl der BrdU+-Zellen finden (Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 26). Die Kontrollgruppe (KG) weist hingegen in allen Regionen mehr BrdU+ Zellen auf als die beiden Vergleichsgruppen BT und FT (Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 26, Abb.5A)

	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
<b>KG</b>	20,99 ± 3,06	20,24 ± 2,48	12,46 ± 2,43	18,58 ± 3,62	14,85 ± 2,26	15,87 ± 3,28	19,84 ± 2,65
<b>BT</b>	5,73 ± 1,06	13,04 ± 2,01	5,00 ± 1,12	4,05 ± 0,52	5,71 ± 0,99	4,43 ± 0,75	10,48 ± 1,76
<b>FT</b>	4,56 ± 1,09	14,12 ± 3,14	3,40 ± 0,71	6,02 ± 1,36	5,16 ± 0,97	6,93 ± 1,58	10,15 ± 1,47

**Tabelle 7: MW ± SE der BrdU+ Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den sieben aufsummierten Regionen der Hippocampusformation.

###### BrdU-S100β/GFAP+ Zellen

Die Verteilung der BrdU-S100β/GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> unterscheidet sich signifikant zwischen den drei Gruppen in allen Regionen (Kruskal-Wallis-Test: Vm: H (2) = 18,222, p <0,001; VI: H(2) = 19,042, p < 0,001; Tr: H (2) = 17,816, p <0,001; DMd: H (2) = 18,168, p <0,001; DMv: H (2) = 16,944, p <0,001; DLd: H (2) =18,500 p <0,001; DLv: H (2) = 18,239, p <0,001).

Nach dem post-hoc Test lassen sich keine Unterschiede zwischen der BT und der FT finden (Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 26, Abb.5B). In allen Regionen finden sich mehr BrdU-GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG als BrdU-S100β+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und der FT (Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 26). In der Region Vm sind 15,73 ± 2,92 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der KG im Gegensatz zu 0,25 ± 0,09 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT und 0,43 ± 0,14 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT zu finden (Tabelle 8, siehe Anhang Tabelle 26, Abb.5B).

	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
<b>KG</b>	15,73 ± 2,92	11,21 ± 2,97	8,17 ± 1,92	15,12 ± 3,77	9,77 ± 2,28	11,15 ± 3,07	11,47 ± 2,34
<b>BT</b>	0,25 ± 0,09	0,28 ± 0,11	0,34 ± 0,12	0,35 ± 0,12	0,40 ± 0,12	0,45 ± 0,20	0,57 ± 0,17
<b>FT</b>	0,43 ± 0,14	0,52 ± 0,11	0,49 ± 0,15	0,34 ± 0,17	0,46 ± 0,23	0,68 ± 0,19	0,32 ± 0,10

**Tabelle 8: MW ± SE der BrdU-S100β/GFAP+ Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (IN ZELLZAHL/MM2) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den sieben aufsummierten Regionen der Hippocampusformation.

### **BrdU-NeuN+-Zellen**

Die Regionen Vm, VI und DMd weisen signifikante Unterschiede in der Anzahl der BrdU-NeuN+ Zellen pro mm<sup>2</sup> auf (Kruskal-Wallis-Test: Vm: H (2) = 7,228, p = 0,027; VI: H (2) = 6,839, p = 0,033; DMd: H (2) = 9,778, p = 0,008).

In den post-hoc Tests zeigen sich signifikante Unterschiede in diesen Regionen im Vergleich der KG mit der BT (siehe Anhang Tabelle 26, Abb.5C). So beträgt z.B. die Anzahl der BrdU-NeuN+ Zellen in der Region VI 1,06 ± 0,31 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der KG und 3,45 ± 0,77 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT (

Tabelle 9, siehe Anhang Tabelle 26, Abb.5C). Die KG weist zudem weniger Zellen pro mm<sup>2</sup> in Vm (1,06 ± 0,31 Zellen/ mm<sup>2</sup>) und DMd (0,67 ± 0,18 Zellen/ mm<sup>2</sup>) als die FT auf (Vm: 2,74 ± 0,66 Zellen/ mm<sup>2</sup>, DMd: 3,19 ± 0,89 Zellen/ mm<sup>2</sup>, siehe Anhang Tabelle 26, Abb.5C). Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der KG und FT vor.

	Vm	Vl	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
<b>KG</b>	1,06 ± 0,31	3,05 ± 0,80	1,09 ± 0,30	0,67 ± 0,18	1,47 ± 0,38	1,23 ± 0,33	3,75 ± 1,09
<b>BT</b>	3,45 ± 0,77	8,92 ± 1,69	2,54 ± 0,68	2,46 ± 0,31	3,70 ± 0,81	2,91 ± 0,60	7,05 ± 1,24
<b>FT</b>	2,74 ± 0,66	8,68 ± 2,17	1,46 ± 0,42	3,19 ± 0,89	3,10 ± 0,61	4,18 ± 1,18	6,14 ± 1,34

**Tabelle 9: MW ± SE der BrdU-NeuN+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den sieben aufsummierten Regionen der Hippocampusformation.

### DCX+-Zellen

Die Verteilung der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Regionen (Kruskal-Wallis-Test: Vm: H (2) = 12,553, p = 0,002; Vl: H (2) = 23,332, p < 0,001; Tr: H (2) = 14,564, p < 0,001; DMd: H (2) = 11,294, p = 0,004; DMv: H (2) = 21,798, p < 0,001; DLd: H (2) = 24,897, p < 0,001; DLv: H (2) = 21,906, p < 0,001).

In allen Regionen lassen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede zwischen der KG und BT, sowie der BT und FT finden (siehe Anhang Tabelle 27, Abb.5D). Dabei weisen sowohl die KG als auch die FT mehr DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> als die BT in allen Regionen auf. So liegt die Anzahl der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in Region Vl bei der KG bei 95,63 ± 9,78 Zellen/mm<sup>2</sup>, bei der BT nur bei 11,95 ± 1,72 Zellen/mm<sup>2</sup> und bei der FT bei 48,71 ± 6,09 Zellen/mm<sup>2</sup> (Tabelle 10, siehe Anhang Tabelle 27). Im Vergleich der KG und FT unterscheiden sich lediglich die Regionen Vl, DMv, DLd und DLv signifikant voneinander, wobei die KG in diesen Regionen immer eine höhere Zelldichte als die FT aufweist (siehe Anhang Tabelle 27, Abb.5D).

	Vm	Vl	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
<b>KG</b>	7,09 ± 0,98	95,63 ± 9,78	4,49 ± 0,78	1,30 ± 0,23	26,92 ± 3,45	58,62 ± 6,30	67,47 ± 7,02
<b>BT</b>	2,03 ± 0,84	11,95 ± 1,72	1,61 ± 0,39	0,23 ± 0,11	2,25 ± 0,55	2,23 ± 0,63	6,24 ± 1,32
<b>FT</b>	11,14 ± 3,57	48,71 ± 6,09	8,23 ± 3,01	8,79 ± 4,65	11,72 ± 2,69	17,86 ± 1,97	22,78 ± 3,70

**Tabelle 10: MW ± SE der DCX+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den sieben aufsummierten Regionen der Hippocampusformation.

### Trianguläre DCX+-Zellen

Alle Regionen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der triangulären DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: Vm: H (2) = 14,637, p <0,001; VI: H (2) = 23,071, p <0,001; Tr: H (2) = 12,920, p =0,002; DMd: H (2) = 8,985, p =0,01; DMv: H (2) = 21,852, p <0,001; DLd: H (2) = 23,861, p <0,001; DLv: H (2) = 21,782, p <0,001).

In allen Regionen lassen sich nach dem post-hoc Test signifikant mehr trianguläre DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG als in der FT finden. Auch die FT weist mehr trianguläre DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> als die BT in allen Regionen auf (siehe Anhang Tabelle 27, Abb.5E). Beispielsweise liegt die Anzahl der triangulären DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region DLv in der KG bei 22,88 ± 1,80 Zellen/ mm<sup>2</sup>, in der BT nur bei 1,53 ± 0,44 Zellen/ mm<sup>2</sup> und in der FT bei 7,86 ± 1,83 Zellen/ mm<sup>2</sup> (Tabelle 11, siehe Anhang Tabelle 27). Im Vergleich der KG zur FT nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede in den Regionen VI, DMv, DLd und DLv finden (siehe Anhang Tabelle 27, Abb.5E). Hierbei weist die Anzahl der triangulären DCX+ Zellen in allen vier Regionen höhere Werte in der KG als in der FT auf und beläuft sich exemplarisch in der Region VI auf 62,34 ± 8,12 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der KG und 15,46 ± 3,15 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 11, siehe Anhang Tabelle 27).

	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
<b>KG</b>	3,25 ± 0,48	62,34 ± 8,12	2,23 ± 0,42	0,49 ± 0,55	10,71 ± 0,82	20,66 ± 5,30	22,88 ± 1,80
<b>BT</b>	0,39 ± 0,18	2,73 ± 0,74	0,23 ± 0,10	0,03 ± 0,02	0,55 ± 0,17	0,56 ± 0,19	1,53 ± 0,44
<b>FT</b>	3,74 ± 1,86	15,46 ± 3,15	2,72 ± 1,02	2,09 ± 0,97	3,10 ± 0,79	5,39 ± 0,97	7,86 ± 1,83

**Tabelle 11: MW ± SE der triangulären DCX+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den sieben aufsummierten Regionen der Hippocampusformation.

### Ovoide DCX+-Zellen

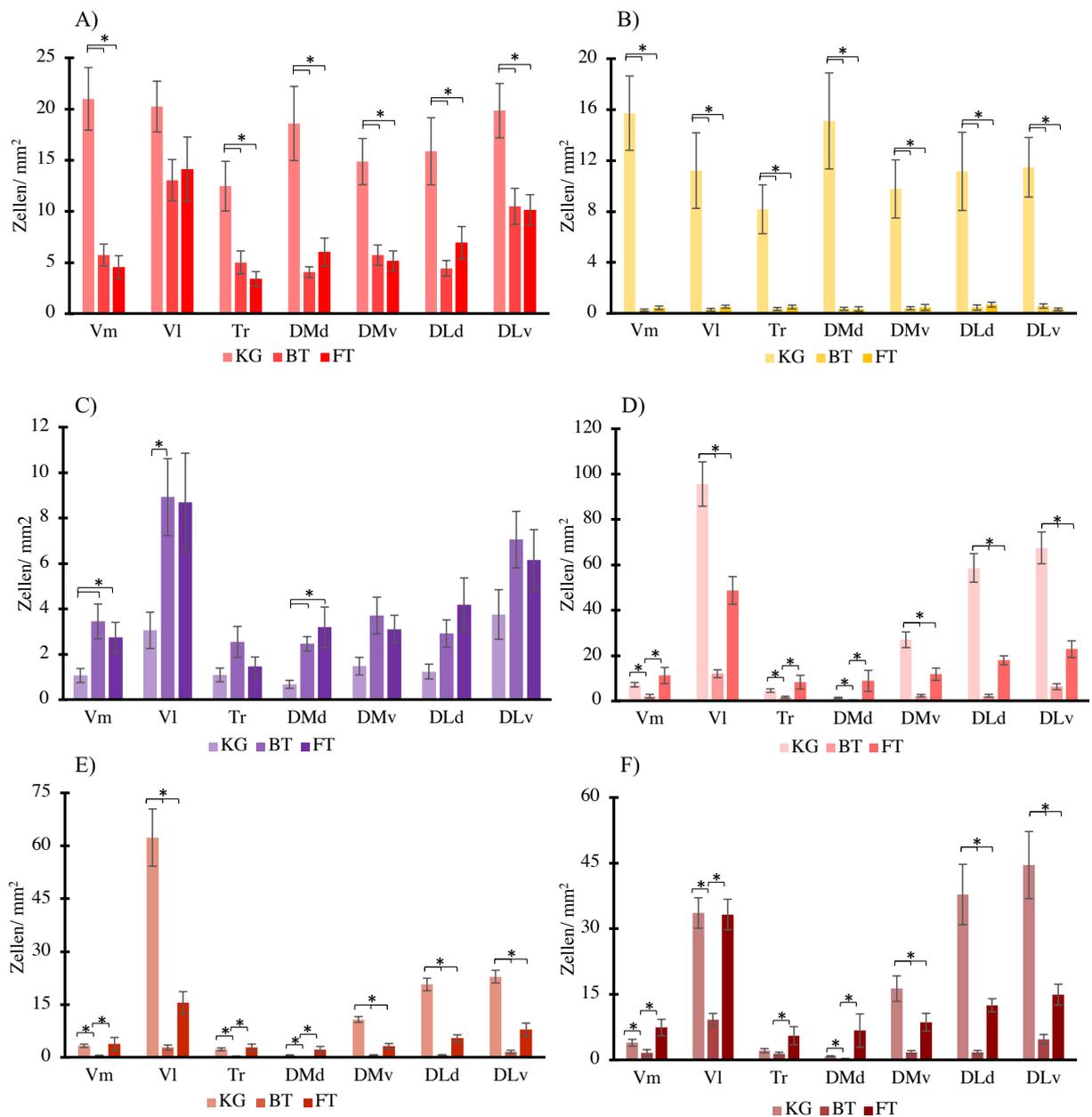
Die Verteilung der ovoiden DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Regionen (Kruskal-Wallis-Test: Vm: H (2) = 9,549, p =0,008; VI: H (2) = 17,836, p <0,001; Tr: H (2) = 6,633, p =0,036; DMd: H (2) = 9,234, p =0,010; DMv: H (2) = 19,699, p <0,001; DLd: H (2) = 23,429, p <0,001; DLv: H (2) = 19,579, p <0,001).

Es lassen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede in der Anzahl ovoider DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> zwischen BT und FT in allen Regionen finden (siehe Anhang Tabelle 27, Abb.5F). Dabei weist die FT in allen Regionen eine höhere Zellanzahl als die BT auf (siehe Anhang Tabelle 27, Abb.5F). Zwischen der KG und der BT lassen sich ebenfalls in allen Regionen mit Ausnahme der Region Tr signifikante Unterschiede erkennen, wobei die Anzahl ovoider DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> der KG immer die der BT übersteigt (Tabelle 12, siehe Anhang Tabelle 27). So beläuft sich z.B. die Anzahl ovoider DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> der Region DLv auf 44,56 ± 7,66 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der KG im Vergleich zu 4,70 ± 1,09 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT (Tabelle 12). Zwischen den beiden Gruppen KG und FT zeigen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede in den Regionen DMv, DLd und DLv. In diesen Regionen ist die Anzahl der ovoiden DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG größer als in der FT (siehe Anhang Tabelle 27, Abb.5F).

	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
<b>KG</b>	3,92 ± 0,77	33,59 ± 3,48	2,09 ± 0,48	0,81 ± 0,14	16,30 ± 2,92	37,82 ± 6,90	44,56 ± 7,66
<b>BT</b>	1,64 ± 0,70	9,22 ± 1,41	1,38 ± 0,37	0,20 ± 0,10	1,69 ± 0,42	1,67 ± 0,46	4,70 ± 1,09
<b>FT</b>	7,40 ± 1,87	33,25 ± 3,49	5,51 ± 2,07	6,71 ± 3,81	8,62 ± 2,03	12,48 ± 1,52	14,92 ± 2,39

**Tabelle 12: MW ± SE der ovoiden DCX+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den sieben aufsummierten Regionen der Hippocampusformation.



**Abb.5: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen im Gruppenvergleich**

Durchschnittliche Anzahl BrdU+-Zellen (A), BrdU+-S100β+- beziehungsweise BrdU+-GFAP+-Zellen (B), BrdU+-NeuN+-Zellen (C), DCX+-Zellen (D), triangulären DCX+-Zellen (E) und ovoiden DCX+-Zellen (F) pro mm<sup>2</sup> (Mittelwert (MW) (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) ± Standardfehler (SE)) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT). Die Sterne (\*p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Regionen zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 26).

### 3.1.2 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen

#### **BrdU+-Zellen**

Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Regionen der Hippocampus-Formation für beide Trainingsgruppen (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 6) = 37,714$   $p < 0,001$ ) und FT ( $\chi^2(N = 9, df = 6) = 35,714$   $p < 0,001$ ).

#### ***Box-Trainingsgruppe***

Die Regionen V1 ( $13,04 \pm 2,01$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und DLv ( $10,48 \pm 1,76$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) unterscheiden sich von den Regionen Vm, Tr, DMd, DMv und DLd, nicht aber voneinander. Die Region DMd zeigt die niedrigste Zellzahl und hat mit  $4,05 \pm 0,52$  Zellen/  $\text{mm}^2$  signifikant weniger Zellen pro  $\text{mm}^2$  als Vm, V1 und DLv (Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 28A, Abb.6A)

#### ***Freiflug-Trainingsgruppe***

Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich innerhalb der Gruppe FT (Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 28B). Auch hier sind die zellreichsten Regionen V1 ( $14,12 \pm 3,14$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und DLv ( $10,15 \pm 1,47$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 7). Zudem zeigen beide Regionen signifikant mehr BrdU positive Zellen pro  $\text{mm}^2$  auf als die restlichen fünf Hippocampus Regionen (Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 28B, Abb.6B)

#### **BrdU-S100 $\beta$ + Zellen**

Zwischen den verschiedenen Regionen der Hippocampusformation lassen sich weder in der FT noch in der BT signifikante Unterschiede finden (Abb.6C).

#### **BrdU-NeuN+ Zellen**

Sowohl in der BT als auch in der FT liegen signifikante Unterschiede in der Anzahl der BrdU-NeuN+ Zellen pro  $\text{mm}^2$  zwischen den einzelnen Regionen der Hippocampusformation vor (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 6) = 38,914$ ,  $p < 0,001$ ) und FT ( $\chi^2(N = 9, df = 6) = 30,000$ ,  $p < 0,001$ ).

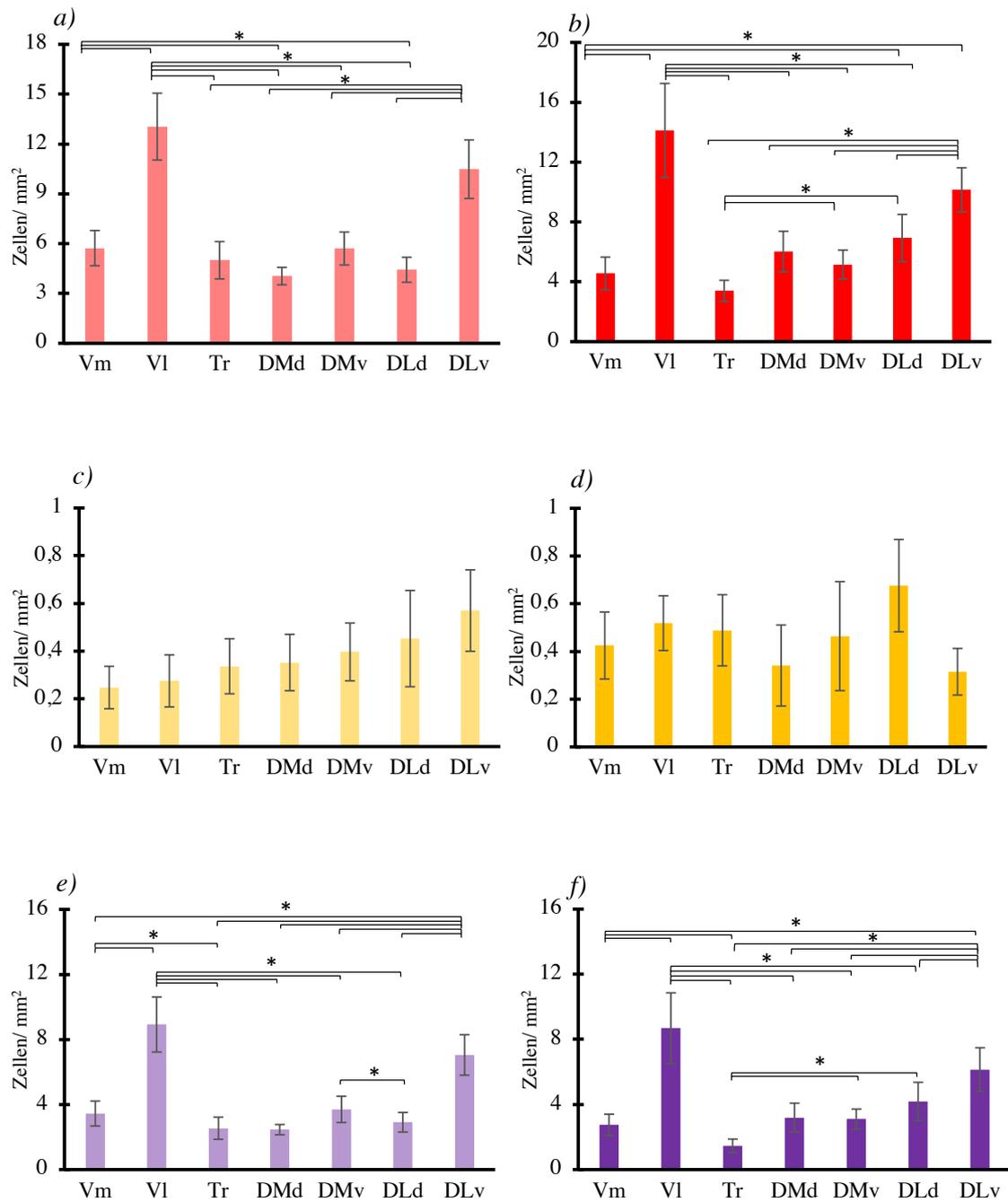
#### ***Box-Trainingsgruppe***

Die Regionen V1 ( $8,92 \pm 1,69$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und DLv ( $7,05 \pm 1,24$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) unterscheiden

sich von den Regionen Vm, Tr, Dmd, DMv und DLd, nicht jedoch voneinander (Tabelle 9, siehe Anhang Tabelle 29, Abb.6E). Beide weisen eine signifikant höhere Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  auf als die übrigen hippocampalen Regionen (Tabelle 9, siehe Anhang Tabelle 29A). Des Weiteren ist die Anzahl BrdU-NeuN+ Zellen in der Region DMv ( $3,70 \pm 0,81$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) höher als in DLd ( $2,46 \pm 0,31$ ) (Abb.6E, siehe Anhang (Tabelle 29A).

### ***Freiflug-Trainingsgruppe***

Die Regionen VI ( $8,68 \pm 2,17$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und DLv ( $6,14 \pm 1,34$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) weisen die größte Anzahl BrdU-NeuN+ Zellen auf und unterscheiden sich signifikant von allen übrigen Regionen, nicht jedoch voneinander. Tr unterscheidet sich ebenso von allen weiteren Regionen außer DMd und zeigt die geringste Anzahl BrdU-NeuN+ Zellen pro  $\text{mm}^2$  ( $1,46 \pm 0,42$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) (Abb.6F, Tabelle 9, siehe Anhang Tabelle 29B).



**Abb.6: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe.**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (A) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (B), der BrdU+-S100β+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (C) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (D) und der BrdU+-NeuN+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (E) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (F) pro mm<sup>2</sup> (Mittelwert (MW) (in Zellen/mm<sup>2</sup>) ± Standardfehler (SE)) in den sieben Regionen der Hippocampus-Formation. Die Sterne (\*p <0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede der einzelnen Regionen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 29)

### **DCX+-Zellen**

Beide Trainingsgruppen weisen jeweils signifikante Unterschiede in der Anzahl der DCX+-Zellen zwischen den einzelnen Regionen der Hippocampusformation auf (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 6) = 39,422, p < 0,001$ ) und FT ( $\chi^2(N = 10, df = 6) = 33,171, p < 0,001$ ).

#### ***Box-Trainingsgruppe***

Die zellreichsten Regionen VI ( $11,95 \pm 1,72$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und DLv ( $6,24 \pm 1,32$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) unterscheiden sich signifikant von allen übrigen Regionen. DMd ( $0,23 \pm 0,11$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) weist zudem eine signifikant geringere Anzahl DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  auf als alle anderen hippocampalen Regionen (Tabelle 10, siehe Anhang Tabelle 30A, Abb.7A).

#### ***Freiflug-Trainingsgruppe***

Auch in der FT weist die Region VI ( $48,71 \pm 6,09$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) eine höhere Anzahl DCX+-Zellen auf als die übrigen hippocampalen Regionen. Die Region DLv ( $22,78 \pm 3,70$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) zeigt mehr Zellen pro  $\text{mm}^2$  als die restlichen Regionen, allerdings weniger Zellen als die Region VI und weist keinen signifikanten Unterschied zur Region DLd ( $17,86 \pm 1,97$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) auf (Tabelle 10, siehe Anhang Tabelle 30B, Abb.7B).

### **Trianguläre DCX+-Zellen**

Die FT und BT weisen signifikante Unterschiede zwischen den Regionen des Hippocampus in Bezug auf die Anzahl triangulär geformter DCX+-Zellen auf (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 6) = 30,892, p < 0,001$ ) und FT ( $\chi^2(N = 10, df = 6) = 31,424, p < 0,001$ ).

#### ***Box-Trainingsgruppe***

Die Regionen mit der höchsten Anzahl triangulärer DCX+-Zellen sind VI ( $2,73 \pm 0,74$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und DLv ( $1,53 \pm 0,44$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ). Beide unterscheiden sich signifikant von allen weiteren Regionen der Hippocampusformation außer voneinander. DMd ( $0,03 \pm 0,02$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) weist analog zur Verteilung der Gesamtzahl der DCX+-Zellen eine geringere Anzahl triangulärer DCX+-Zellen als die übrigen Regionen auf (Abb.7C, Tabelle 11 siehe Anhang Tabelle 31A).

#### ***Freiflug-Trainingsgruppe***

Auch in der FT lassen sich in der Region VI ( $15,46 \pm 3,15$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) mehr trianguläre DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  finden als in anderen hippocampalen Regionen. DMv ( $3,10 \pm 0,79$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) weist signifikant mehr trianguläre DCX Zellen pro  $\text{mm}^2$  als die Regionen Tr, DMd

und DMv und eine geringere Anzahl als die Region VI auf (Abb.7D, Tabelle 11, siehe Anhang Tabelle 30B).

### **Ovoide DCX+-Zellen**

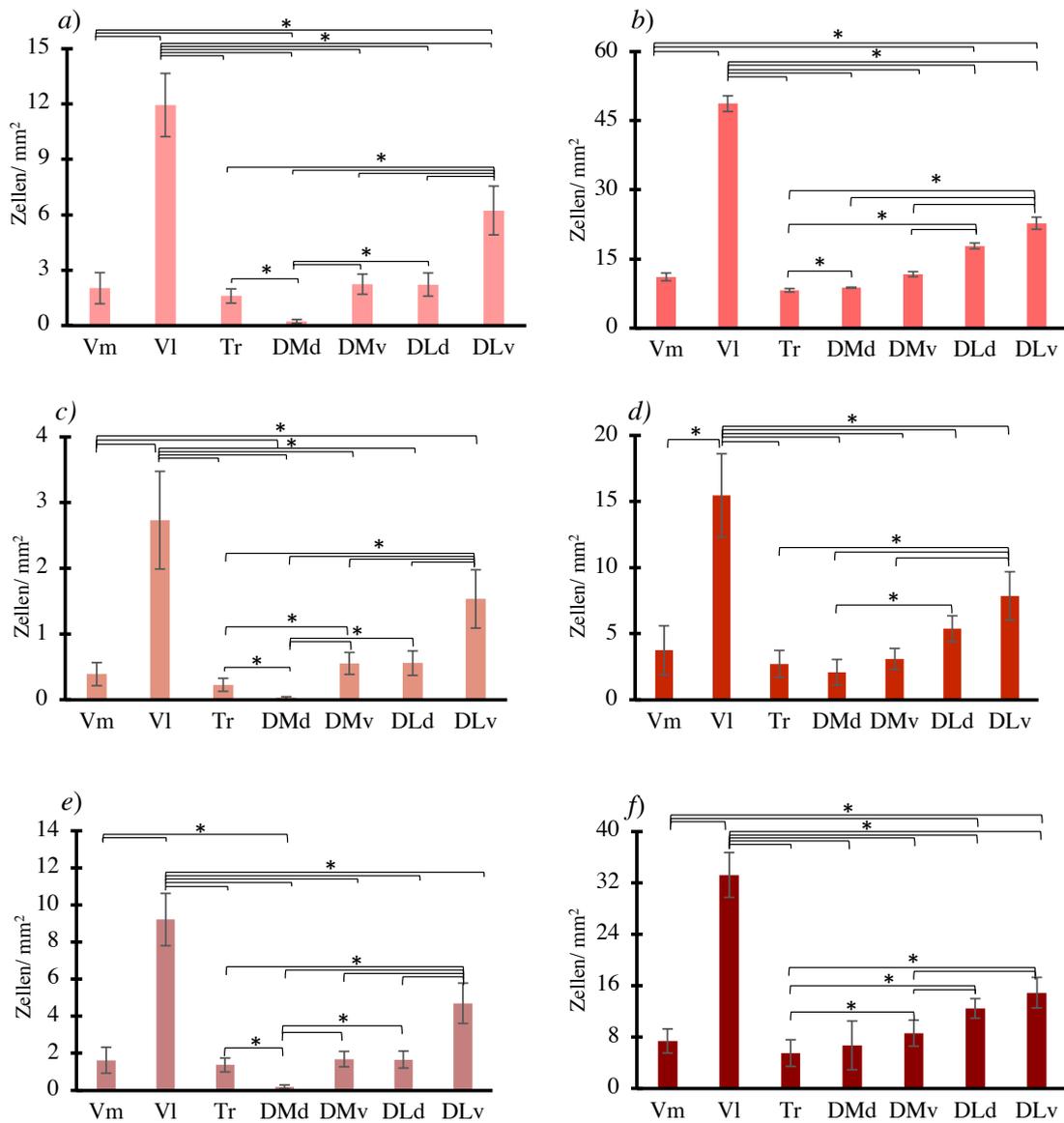
Die Zahl der ovoiden DCX+-Zellen unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Regionen der Hippocampus-Formation für beide Trainingsgruppen (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 6) = 38,049, p < 0,001$ ) und FT ( $\chi^2(N = 10, df = 6) = 31,800, p < 0,001$ ).

### ***Box-Trainingsgruppe***

Auch die Anzahl der ovoiden DCX+-Zellen ist in VI ( $9,22 \pm 1,41$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) am höchsten und weist signifikante Unterschiede zu den restlichen sechs Regionen auf. DLv ( $4,70 \pm 1,09$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) hat eine signifikant geringere Anzahl ovoider DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  als VI, aber eine höhere Anzahl als Tr, DMd, DMv und DLd. DMd ( $0,2 \pm 0,1$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) weist die geringste Zelldichte auf (Tabelle 12, Abb.7E, siehe Anhang Tabelle 32A).

### ***Freiflug-Trainingsgruppe***

Die Region VI ( $33,25 \pm 3,49$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) unterscheidet sich signifikant mit der höchsten Anzahl ovoider DCX+-Zellen von den sechs weiteren Regionen der Hippocampusformation. Die geringste Anzahl in der FT weist die Region Tr ( $5,51 \pm 2,07$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) auf, die sich von den Regionen VI, DMv, DLd und DLv unterscheidet (Tabelle 12, siehe Anhang Tabelle 30B, Abb.7F).



**Abb.7: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe.**

Durchschnittliche Anzahl der DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (A) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (B), der triangulären DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (C) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (D) und der ovoiden DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (E) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (F) pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) in den sieben Regionen der Hippocampus-Formation. Die Sterne (\*p < 0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede der einzelnen Regionen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 30).

## 3.2 Verteilung der neu entstandenen Zellen entlang der anterior-posterioren Achse (regionenübergreifend)

### 3.2.1 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

#### BrdU+-Zellen

Die Verteilung der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Ebenen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 6,034$ ,  $p = 0,049$ ; A.8.25:  $H(2) = 11,754$ ,  $p = 0,003$ ; A.6.75:  $H(2) = 9,372$ ,  $p = 0,009$ ; A.5.50:  $H(2) = 9,896$ ,  $p = 0,007$ ; A.4.25:  $H(2) = 11,725$ ,  $p = 0,003$ ).

Nach den post-hoc Tests lassen sich keine Unterschiede zwischen der Box-Trainingsgruppe und Freiflug-Trainingsgruppe finden. Der Vergleich mit der Kontrollgruppe hingegen zeigt signifikante Unterschiede für alle Ebenen im Vergleich zur BT und ebenfalls für alle Ebenen mit Ausnahme der Ebene A.9.50 im Vergleich zur FT. Dabei ist in beiden Fällen die Anzahl der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Kontrollgruppe höher als in den Trainingsgruppen. So liegt diese z.B. in der Ebene A.8.25 bei  $18,03 \pm 2,58$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der KG, bei  $7,88 \pm 1,22$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der BT und  $8,30 \pm 1,50$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 13, siehe Anhang Tabelle 33, Abb.8A)

	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
KG	$17,19 \pm 3,70$	$18,03 \pm 2,58$	$14,40 \pm 1,88$	$18,26 \pm 3,99$	$17,61 \pm 3,47$
BT	$5,39 \pm 1,07$	$7,88 \pm 1,22$	$8,14 \pm 1,23$	$7,52 \pm 0,73$	$5,84 \pm 1,15$
FT	$7,69 \pm 2,13$	$8,30 \pm 1,50$	$6,77 \pm 1,14$	$6,62 \pm 1,95$	$6,46 \pm 1,45$

**Tabelle 13: MW  $\pm$  SE der BrdU+-Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region  $\pm$  SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den fünf exemplarischen, aufsummierten Ebenen der Hippocampusformation.

#### BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+ Zellen

Alle Ebenen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 16,414$ ,  $p < 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 17,900$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 17,976$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 18,809$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 17,737$ ,  $p < 0,001$ ).

Es lassen sich zwischen der KG und BT, sowie zwischen der KG und FT nach den post-hoc Tests für alle Ebenen signifikante Unterschiede in der Anzahl der BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen finden, wobei die Anzahl dieser Zellen in der KG in allen Ebenen höher ist und exemplarisch in Ebene A.9.50  $12,95 \pm 3,23$  Zellen/ mm<sup>2</sup> im Vergleich zu  $0,36 \pm 0,10$  Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT und  $1,21 \pm 0,57$  Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT beträgt (Tabelle 14, siehe Anhang Tabelle 30, Abb.8B). Zwischen den beiden Trainingsgruppen liegen keine signifikanten Unterschiede vor (siehe Anhang Tabelle 33, Abb.8B).

	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>KG</b>	12,95 $\pm$ 3,23	11,77 $\pm$ 2,34	8,86 $\pm$ 1,79	13,62 $\pm$ 3,98	12,15 $\pm$ 3,56
<b>BT</b>	0,36 $\pm$ 0,10	0,34 $\pm$ 0,12	0,62 $\pm$ 0,22	0,33 $\pm$ 0,12	0,27 $\pm$ 0,07
<b>FT</b>	1,21 $\pm$ 0,57	0,45 $\pm$ 0,15	0,37 $\pm$ 0,10	0,59 $\pm$ 0,13	0,25 $\pm$ 0,09

**Tabelle 14: MW  $\pm$  SE der BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region  $\pm$  SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den fünf aufsummierten Ebenen der Hippocampusformation.

### **BrdU-NeuN+-Zellen**

Die Verteilung entlang der anterior-posterior Achse zeigt im Vergleich zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für die Ebenen A.8.25 und A.6.75 (Kruskal-Wallis-Test: A.8.25:  $H(2) = 8,601$ ,  $p = 0,014$ ; A.6.75:  $H(2) = 7,206$ ,  $p = 0,027$ ).

Zwischen der KG und BT lassen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede für beide Ebenen finden, wobei die Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT höher ist als in der KG (Tabelle 15, siehe Anhang Tabelle 30). Die KG und BT unterscheiden sich nur in der Ebene A.8.25 signifikant, ebenso liegt die Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT ( $5,03 \pm 1,14$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) signifikant höher als in der KG ( $1,54 \pm 0,30$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) (Tabelle 15, siehe Anhang Tabelle 33, Abb.8C). Zwischen den beiden Trainingsgruppen liegen keine signifikanten Unterschiede vor (siehe Anhang Tabelle 33, Abb.8C).

	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>KG</b>	1,60 ± 0,53	1,54 ± 0,30	2,03 ± 0,49	2,34 ± 0,61	1,55 ± 0,35
<b>BT</b>	3,89 ± 0,97	5,11 ± 1,05	5,03 ± 0,68	4,94 ± 0,68	3,69 ± 0,85
<b>FT</b>	5,00 ± 1,59	5,03 ± 1,14	4,20 ± 0,96	3,09 ± 0,94	3,71 ± 1,02

**Tabelle 15: MW ± SE der BrdU-NeuN+-Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den fünf aufsummierten Ebenen der Hippocampusformation.

### **DCX+-Zellen**

Die Verteilung der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Ebenen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 23,205, p <0,001; A.8.25: H (2) = 21,449, p <0,001; A.6.75: H (2) = 23,429, p <0,001; A.5.50: H (2) = 22,774, p <0,001; A.4.25: H (2) = 23,214, p <0,001).

Nach den post-hoc Tests lassen sich signifikante Unterschiede zwischen der KG und BT, zwischen der KG und FT sowie der BT und FT in allen Ebenen finden. Dabei weist die KG in allen Ebenen mehr DCX+-Zellen auf als die Trainingsgruppen und die FT weist in jeder Ebene mehr Zellen als die BT auf (siehe Anhang Tabelle 34, Abb.8D). So liegt z.B. die Anzahl der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in Ebene A.6.75 bei 40,71 ± 3,81 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der KG, bei 18,74 ± 3,03 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT und 4,22 ± 0,84 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT (Tabelle 16, siehe Anhang Tabelle 34, Abb.8D).

	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>KG</b>	36,74 ± 3,52	36,32 ± 3,16	40,71 ± 3,81	38,98 ± 3,69	25,71 ± 3,58
<b>BT</b>	3,62 ± 0,78	3,32 ± 0,62	4,22 ± 0,84	3,66 ± 0,59	2,07 ± 0,58
<b>FT</b>	17,96 ± 2,78	23,49 ± 4,03	18,74 ± 3,03	20,12 ± 3,61	9,08 ± 1,00

**Tabelle 16: MW ± SE der DCX+ Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den fünf aufsummierten Ebenen der Hippocampusformation.

### **Trianguläre DCX+-Zellen**

Alle Ebenen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der triangulären DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 22,350,

$p < 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 22,413$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 22,872$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 22,889$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 19,892$ ,  $p < 0,001$ ) (siehe Anhang Tabelle 34).

Nach dem post-hoc Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der KG und der BT, der KG und der FT sowie der BT und FT in allen Ebenen. Analog zu der Verteilung der gesamten DCX+-Zellen besitzt die KG im Mittel in allen Ebenen die größte Anzahl triangulärer DCX+-Zellen und die BT die geringste Anzahl triangulärer DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  (Tabelle 17, siehe Anhang Tabelle 34, Abb.8E).

	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
KG	15,44 ± 1,25	18,39 ± 1,72	20,58 ± 1,31	17,69 ± 1,61	8,06 ± 1,37
BT	0,83 ± 0,23	0,74 ± 0,25	1,10 ± 0,30	0,84 ± 0,30	0,11 ± 0,06
FT	6,86 ± 1,45	8,38 ± 1,65	6,60 ± 1,35	4,74 ± 1,10	1,92 ± 0,59

**Tabelle 17: MW ± SE der triangulärer DCX+ Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/ $\text{mm}^2$ ) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den fünf aufsummierten Ebenen der Hippocampusformation (siehe Anhang Tabelle 34).

### Ovoide DCX+-Zellen

Die Verteilung der ovoiden DCX+ Zellen entlang der anterior-posterior Achse unterscheidet sich signifikant zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 21,123$ ,  $p < 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 19,352$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 19,699$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 19,611$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 22,401$ ,  $p < 0,001$ ).

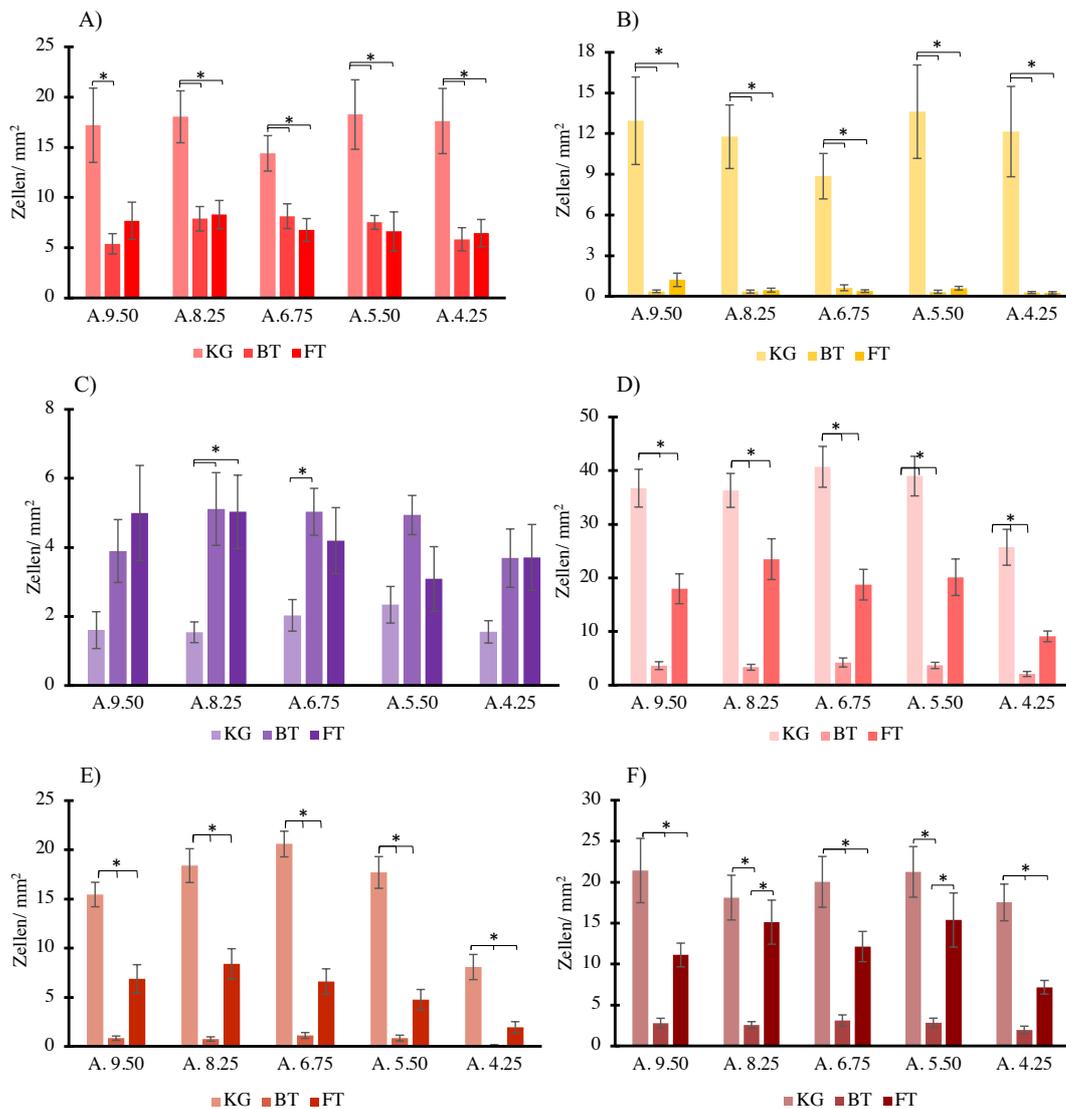
Die Anzahl der ovoiden DCX+ Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der BT ist in allen Ebenen signifikant geringer als in der KG und der FT (Tabelle 18, siehe Anhang Tabelle 34). Die KG unterscheidet sich nach dem post-hoc Test von der FT nur in den Ebenen A.9.50, A.6.75 und A.4.25, wobei in diesen Ebenen die Anzahl der ovoiden DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der KG (A.9.50:  $21,42 \pm 3,93$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) größer als in der FT (A.9.50:  $11,11 \pm 1,45$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) ist (Tabelle 18, siehe Anhang Tabelle 34, Abb.8F).

	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
KG	21,42 ± 3,93	18,11 ± 2,73	20,03 ± 3,10	21,26 ± 3,09	17,52 ± 2,40

<b>BT</b>	2,79 ± 0,62	2,57 ± 0,45	3,11 ± 0,68	2,83 ± 0,56	1,96 ± 0,55
<b>FT</b>	11,11 ± 1,45	15,11 ± 2,85	12,13 ± 1,96	15,37 ± 3,51	7,16 ± 0,83

**Tabelle 18: MW ± SE der ovoiden DCX+ Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich**

Tabellarische Aufzählung der MW (in Zellzahl/mm<sup>2</sup>) pro Region ± SE für die Kontrollgruppe (KG), Box-Trainings-Gruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in den fünf aufsummierten Ebenen der Hippocampusformation.



**Abb.8: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+- Zellen (A), BrdU+-S100 β+/GFAP+-Zellen (B), BrdU+-NeuN+-Zellen (C), DCX+-Zellen (D), triangulären DCX+-Zellen (E) und ovoiden DCX+-Zellen (F) pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT). Die Sterne (\*p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 33).

### 3.2.2 Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen

### **BrdU+-Zellen**

Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation nur in der BT (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 4) = 9,840, p = 0,043$ ) (siehe Anhang Tabelle 35)

### ***Box-Trainingsgruppe***

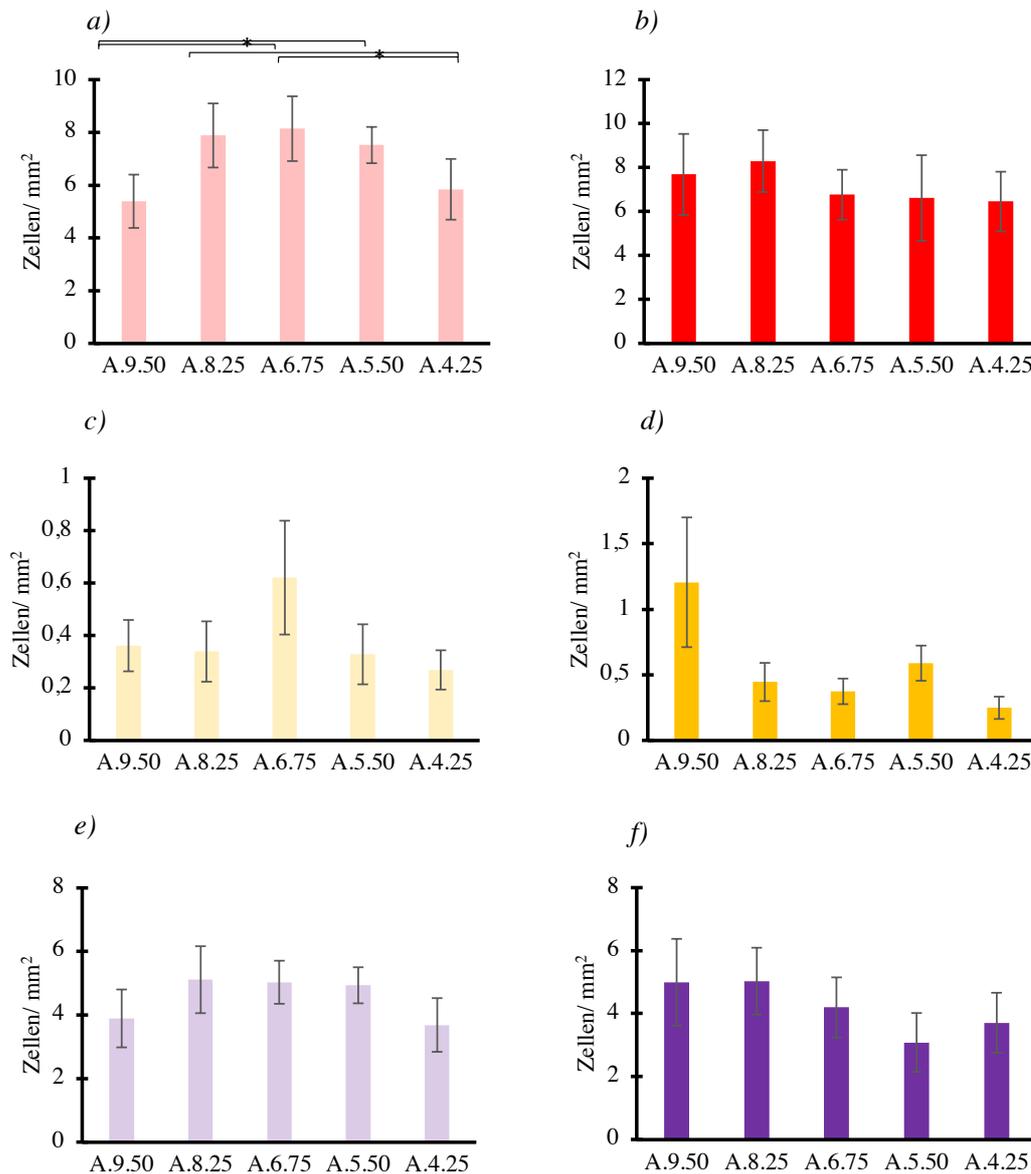
Dabei unterscheidet sich die Anzahl BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.9.50 ( $5,93 \pm 1,07$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) signifikant von den Ebenen A.6.75 ( $8,14 \pm 1,23$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) und A.5.50 ( $7,52 \pm 0,73$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) durch eine geringere Anzahl dieser Zellart. Ebenso ist die Zellzahl pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.4.25 ( $5,84 \pm 1,15$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) signifikant geringer als in den Ebenen A.8.25 ( $7,88 \pm 1,22$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) und A.6.75 (Tabelle 18, siehe Anhang Tabelle 35, Abb.9a).

### **BrdU-S100 $\beta$ +-Zellen**

Es gibt keinen signifikanten Unterschied der Zahl der BrdU-S100 $\beta$  +-Zellen zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen (Abb.9c,d).

### **BrdU-NeuN+-Zellen**

Die Zahl der BrdU-NeuN+-Zellen unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.9e,f).



**Abb.9: Verteilung der markierten Zellen der Dreifachfärbung in den einzelnen Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe.**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), BrdU+S100β+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), BrdU+NeuN+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) in der Hippocampusformation in den fünf Ebenen der anterior-posterior Achse. Die Sterne (\*p <0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede der einzelnen Regionen im Paarvergleich (Tabelle 35).

### DCX+-Zellen

Sowohl innerhalb der FT als auch innerhalb der BT liegen Unterschiede in der Anzahl DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> zwischen den verschiedenen Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation vor (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 4) = 11,200, p = 0,024$ ) und FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 19,378, p < 0,001$ ) (siehe Anhang Tabelle 36).

### ***Box-Trainingsgruppe***

Dabei unterscheidet sich in der BT nach dem post-hoc Test die Ebene A.4.25 ( $2,07 \pm 0,58$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) signifikant von den Ebenen A.8.25 ( $3,32 \pm 0,62$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ), A.6.75 ( $4,22 \pm 0,84$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und A.5.50 ( $3,66 \pm 0,59$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) durch eine geringere Anzahl DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  (Abb.10a, Tabelle 7, siehe Anhang Tabelle 36A).

### ***Freiflug-Trainingsgruppe***

In der FT zeigt die Ebene A.4.25 ( $9,08 \pm 1,00$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) eine signifikant geringere Anzahl DCX+-Zellen als alle anderen Ebenen. Zudem sind in der Ebene A.8.25 ( $23,49 \pm 4,03$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) signifikant mehr DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  zu finden als in den Ebenen A.6.75 ( $18,74 \pm 3,03$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ), A.5.50 ( $20,12 \pm 3,61$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und A.4.25 (Abb.10b, Tabelle 16, siehe Anhang Tabelle 36B).

### **Trianguläre DCX+-Zellen**

Sowohl die BT als auch die FT unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior posterior Achse in der Hippocampusformation in der Anzahl der triangulären DCX+-Zellen (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 4) = 11,135, p = 0,025$ ) und FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 18,756, p < 0,001$ ) (siehe Anhang Tabelle 37).

### ***Box-Trainingsgruppe***

Dabei lässt sich in der BT ein signifikanter Unterschied der Anzahl triangulärer DCX+-Zellen in der Ebene A.4.25 im Vergleich zu allen übrigen Ebenen nach dem post-hoc-Test finden. Dieser Unterschied zeigt sich durch eine signifikant geringere Zahl dieser Zellen in der Ebene A.4.25 ( $0,11 \pm 0,06$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 17, siehe Anhang Tabelle 37A, Abb.10c).

### ***Freiflug-Trainingsgruppe***

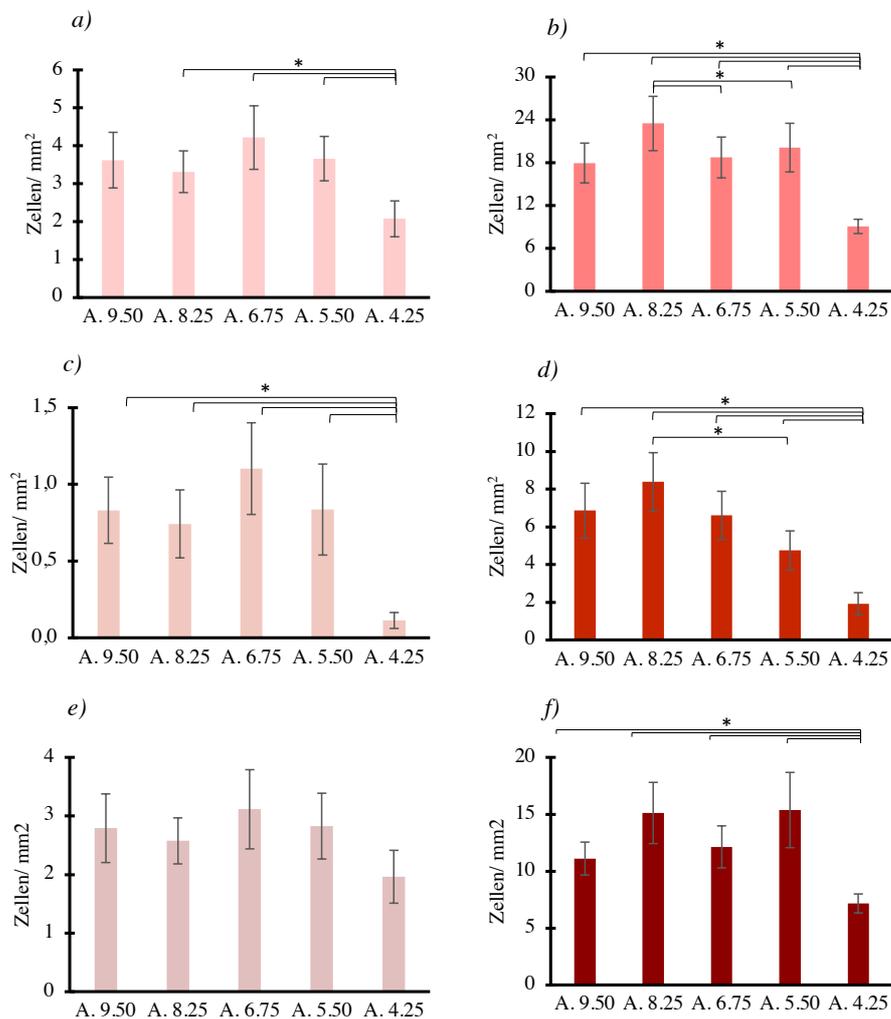
In der FT zeigt sich ähnlich wie in der BT eine signifikant geringere Anzahl triangulärer DCX+-Zellen in der Ebene A.4.25 ( $1,92 \pm 0,59$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) im Vergleich zu allen anderen Ebenen. Des Weiteren zeigt sich nach dem post-hoc Test ein signifikanter Unterschied zwischen der Ebene A.8.25 ( $6,86 \pm 1,45$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und den Ebenen A.5.50 ( $4,74 \pm 1,10$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und A.4.25. Hierbei weist die Anzahl triangulärer DCX+ Zellen pro  $\text{mm}^2$  einen höheren Wert in der Ebene A.8.25 auf (Tabelle 17, siehe Anhang Tabelle 37B, Abb.10d).

## Ovoide DCX+-Zellen

Die Zahl der ovoiden DCX+-Zellen zeigt nur in der FT einen Unterschied zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior posterior Achse in der Hippocampusformation (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 12,267, p = 0,015$ ) (siehe Anhang Tabelle 38).

## Freiflug-Trainingsgruppe

In der FT zeigt sich im post-hoc Test eine signifikant geringere Anzahl ovoider DCX+-Zellen in der Ebene A.4.25 ( $7,16 \pm 0,83$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) im Vergleich zu den Ebenen A.9.50, A.8.25, A.6.75 und A.5.50 ( $15,37 \pm 3,51$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 18, siehe Anhang Tabelle 38, Abb.9f).



**Abb.9: Verteilung der markierten Zellen der Zweifachfärbung in den einzelnen Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe.**

Durchschnittliche Anzahl der DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), triangulären DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), ovoiden DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro  $\text{mm}^2$  (MW $\pm$ SE) in der Hippocampusformation in den fünf Ebenen der anterior-posterior Achse. Die Sterne (\* $p < 0,05$ ) kennzeichnen signifikanten Unterschiede der einzelnen Regionen im Paarvergleich (Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38).

### 3.3 Verteilung der neu entstandenen Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen in der anterior-posterior Ebene

#### 3.3.1 Ventromediale Region (Vm)

Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

Tabelle 19 zeigt die durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> der hippocampalen Unterregion Vm der verschiedenen Gruppen von anterior (A.8.25) nach posterior (A.4.25).

<b>A) KG</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	22,59 ± 3,24	18,10 ± 3,14	23,52 ± 4,34	22,06 ± 5,51
<b>BrdU+/ GFAP+</b>	16,87 ± 2,97	12,99 ± 2,52	19,76 ± 4,03	16,33 ± 5,26
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	1,10 ± 0,57	1,18 ± 0,50	1,15 ± 0,37	1,10 ± 0,28
<b>DCX+ (gesamt)</b>	4,43 ± 1,49	5,17 ± 0,90	8,94 ± 3,16	12,74 ± 2,49
<b>DCX+ tri</b>	1,17 ± 0,54	2,21 ± 0,56	6,42 ± 2,05	5,45 ± 1,56
<b>DCX+ ovo</b>	3,31 ± 1,23	3,05 ± 0,69	2,47 ± 1,23	7,54 ± 1,57

<b>B) BT</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	5,67 ± 1,31	5,76 ± 1,95	6,54 ± 1,61	5,20 ± 0,94
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,09 ± 0,09	0,17 ± 0,17	0,00 ± 0,00	0,27 ± 0,10
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	4,60 ± 1,16	3,26 ± 1,40	5,39 ± 1,40	2,89 ± 0,72
<b>DCX+ (gesamt)</b>	0,91 ± 0,65	1,51 ± 0,76	3,28 ± 1,49	3,77 ± 1,88
<b>DCX+ tri</b>	0,17 ± 0,15	0,10 ± 0,10	0,95 ± 0,54	0,21 ± 0,18
<b>DCX+ ovo</b>	0,74 ± 0,66	1,41 ± 0,77	2,33 ± 1,29	3,56 ± 1,81

<b>C) FT</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	3,44 ± 1,74	3,81 ± 1,19	5,17 ± 1,84	3,87 ± 1,02
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,00 ± 0,00	0,80 ± 0,33	0,44 ± 0,21	0,50 ± 0,31
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	2,48 ± 0,98	2,87 ± 0,97	1,99 ± 0,76	2,41 ± 0,62
<b>DCX+ (gesamt)</b>	10,85 ± 7,19	9,31 ± 3,57	14,99 ± 3,81	9,57 ± 2,00
<b>DCX+ tri</b>	3,40 ± 2,41	5,00 ± 2,95	2,07 ± 0,80	1,57 ± 0,88
<b>DCX+ ovo</b>	7,45 ± 4,82	4,31 ± 1,09	12,92 ± 3,45	8,00 ± 1,83

**Tabelle 19: MW der Region Vm in der anterior-posterior Achse**

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) der Kontrollgruppe (A), Box-Trainingsgruppe (B) und Freiflug-Trainingsgruppe (C). Die Zeilen zeigen die sechs verschiedenen Zellarten an: BrdU positive, BrdU/ S100β (oder GFAP) positive, BrdU/ NeuN positive, DCX positive, triangulär geformte DCX positive und ovoid geformte DCX positive Zellen.

### ***BrdU+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region Vm zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Ebenen (Kruskal-Wallis-Test: A.8.25:  $H(2) = 15,728$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 11,959$ ,  $p = 0,003$ ; A.5.50:  $H(2) = 16,745$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 12,566$ ,  $p = 0,002$ ).

Nach dem post-hoc Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der KG und der BT, sowie zwischen der KG und der FT für alle Ebenen (Abb.11a, siehe Anhang Tabelle 33). Hierbei ist die Anzahl BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG in allen Ebenen größer als in den beiden Trainingsgruppen und beträgt exemplarisch in der Ebene A.8.25  $22,59 \pm 3,24$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der KG,  $5,67 \pm 1,31$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der BT und  $3,44 \pm 1,74$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 19, siehe Anhang Tabelle 39A).

### ***BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen***

Alle Ebenen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der BrdU+ Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zwischen den drei Gruppen in der Region Vm (Kruskal-Wallis-Test: A.8.25:  $H(2) = 24,160$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 20,898$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 22,372$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 17,981$ ,  $p < 0,001$ ).

Es lassen sich zwischen der KG und den beiden Trainingsgruppen signifikante Unterschiede in allen Ebenen finden, allerdings nicht zwischen den beiden Trainingsgruppen BT und FT (Abb.11a b, siehe Anhang Tabelle 33). So liegt die Anzahl BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen in der Region Vm in der Ebene A.5.50 bei  $19,76 \pm 4,03$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der KG,  $6,54 \pm 1,61$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der BT und  $5,17 \pm 1,84$  Zellen/mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 19, siehe Anhang Tabelle 39A).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Anzahl der BrdU-NeuN+-Zellen in der Region Vm weist nur in der Ebene A.5.50 signifikante Unterschiede im Vergleich der drei Versuchsgruppen auf (Kruskal-Wallis-Test: A.5.50:  $H(2) = 6,555$ ,  $p = 0,038$ ).

Dieser Unterschied zeigt sich nach dem post-hoc Test in einer höheren Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.5.50 in der BT ( $5,39 \pm 1,40$  Zellen/mm<sup>2</sup>) im Vergleich zur KG ( $1,15 \pm 0,37$  Zellen/mm<sup>2</sup>) (Tabelle 19, Abb.11c, siehe Anhang Tabelle 39A).

### ***DCX+-Zellen***

Die Verteilung der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region Vm zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für die Ebenen A.6.75 und A.4.25 (Kruskal-Wallis-Test: A.6.75:  $H(2) = 11,157$ ,  $p = 0,004$ ; A.4.25:  $H(2) = 8,467$ ,  $p = 0,015$ ).

Es lassen sich zwischen der KG und BT nach dem post-hoc Test Unterschiede in beiden Ebenen finden (Abb.11a c, siehe Anhang Tabelle 33). Zudem unterscheidet sich die Trainingsgruppen in Ebene A.6.75 durch eine höhere Anzahl DCX<sup>+</sup>-Zellen in der FT ( $9,31 \pm 3,57$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) im Vergleich zur BT ( $1,51 \pm 0,76$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) voneinander (Tabelle 19, Abb.11d, siehe Anhang Tabelle 39B).

### ***Trianguläre DCX<sup>+</sup>-Zellen***

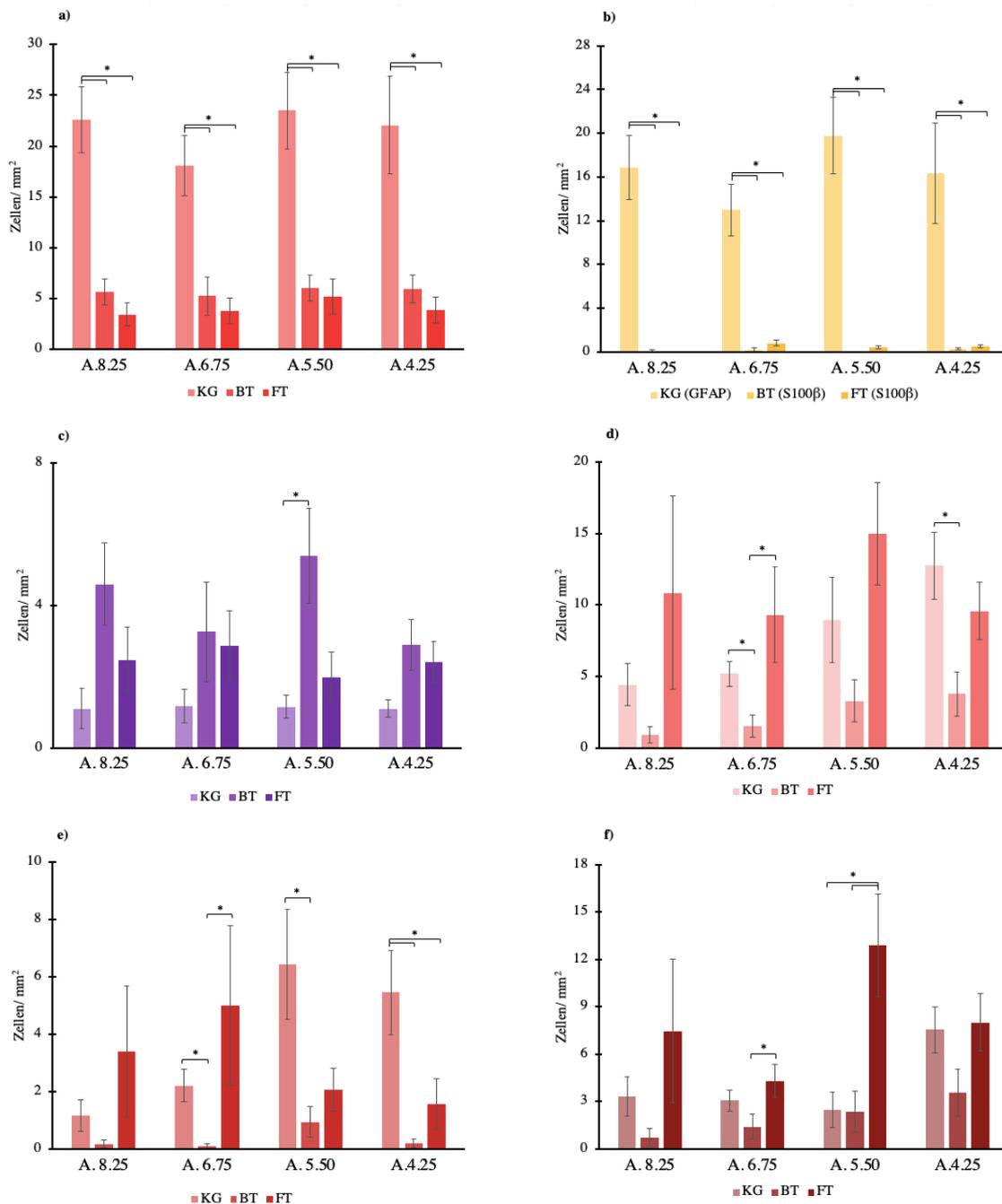
Im Vergleich der drei Versuchsgruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Verteilung triangulärer DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Region Vm in den Ebenen A.6.75, A.5.50 und A.4.25 (Kruskal-Wallis-Test: A.6.75:  $H(2) = 11,666$ ,  $p = 0,003$ ; A.5.50:  $H(2) = 6,615$ ,  $p = 0,037$ ; A.4.25:  $H(2) = 13,550$ ,  $p = 0,001$ ).

Nach dem post-hoc Test zeigen sich diese Unterschiede im Vergleich der KG und BT in allen drei Ebenen, wobei in die KG mehr trianguläre DCX<sup>+</sup>-Zellen in diesen Ebenen als die BT zeigt. In der Ebene A.4.25 weist die KG ( $5,45 \pm 1,56$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) auch eine größere Anzahl triangulärer DCX<sup>+</sup>-Zellen pro mm<sup>2</sup> als die FT ( $1,57 \pm 0,88$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) auf. Zudem unterscheiden sich in der Ebene A.6.75 die Trainingsgruppen signifikant voneinander (BT:  $0,10 \pm 0,10$  Zellen/ mm<sup>2</sup>, FT:  $5,00 \pm 2,95$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) (Tabelle 19 Abb.11e, siehe Anhang Tabelle 39B).

### ***Ovoide DCX<sup>+</sup>-Zellen***

Zwischen den drei Versuchsgruppen lassen sich signifikante Unterschiede in der Verteilung ovoider DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Region Vm in den Ebenen A.6.75 und A.5.50 finden (Kruskal-Wallis-Test: A.6.75:  $H(2) = 6,244$ ,  $p = 0,044$ ; A.5.50:  $H(2) = 7,995$ ,  $p = 0,018$ ).

Nach dem post-hoc Test zeigen sich diese Unterschiede in beiden Ebenen zwischen den Trainingsgruppen BT und FT, wobei sich in der FT mehr ovoide DCX<sup>+</sup>-Zellen als in der BT finden lassen (Abb.11e, siehe Anhang Tabelle 34). So beträgt die Anzahl ovoider DCX<sup>+</sup>-Zellen in Ebene A.6.75 in der Region Vm  $4,31 \pm 1,09$  Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT und  $1,41 \pm 0,77$  Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT (Tabelle 19). Zudem weist die FT in Ebene A.5.50 ( $12,92 \pm 3,45$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) signifikant mehr ovoide DCX<sup>+</sup>-Zellen pro mm<sup>2</sup> als die KG auf ( $2,47 \pm 1,23$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) (Tabelle 19, Abb.11f, siehe Anhang Tabelle 39B).



**Abb.11: Verteilung der verschiedenen Zellarten der Vm Region entlang der anterior-posterioren Achse zwischen den Gruppen**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100β (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 39).

## **Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen**

### ***BrdU+-Zellen***

Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich in der Region Vm zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.12a, b).

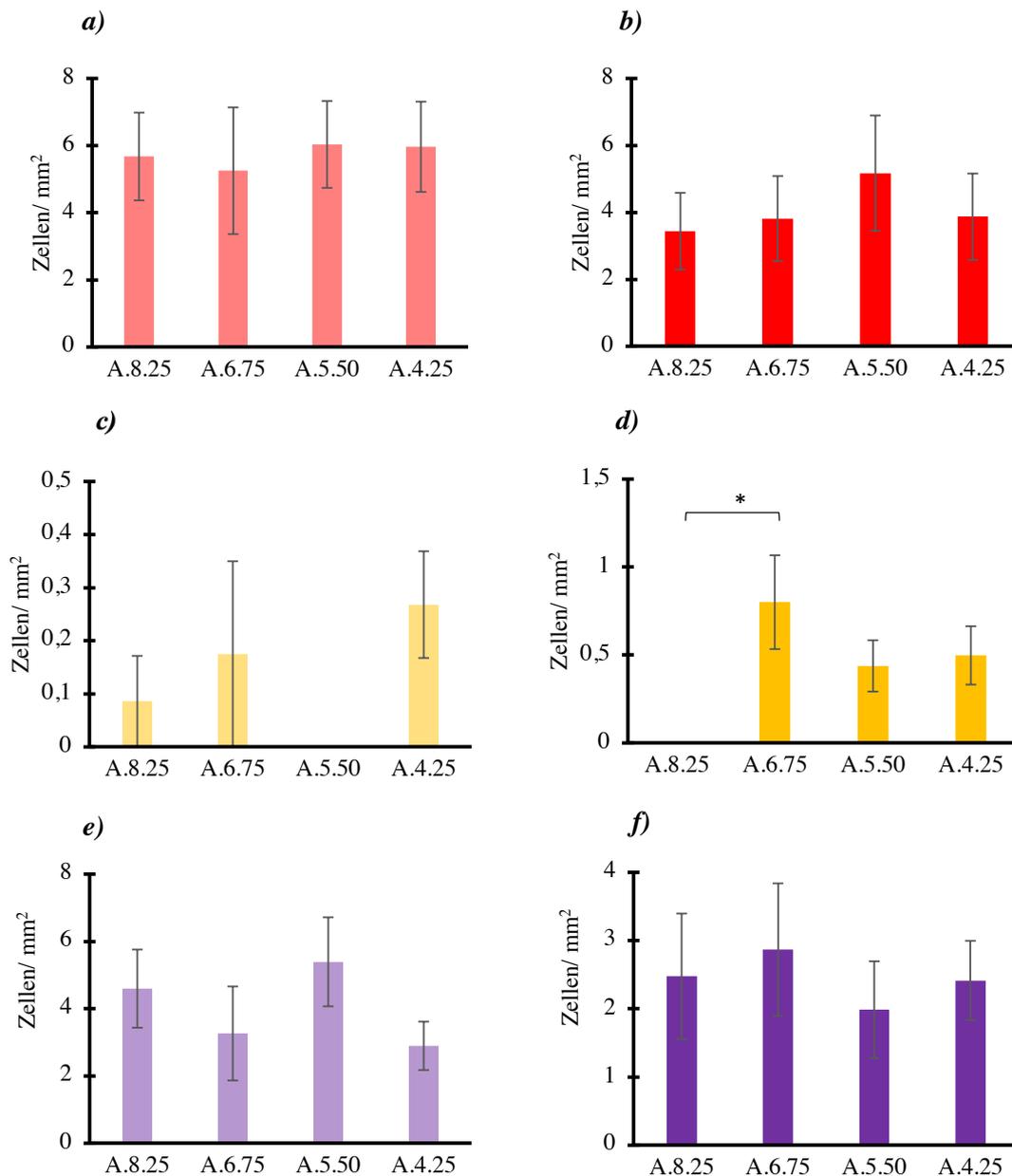
### ***BrdU-S100β+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-S100β+-Zellen unterscheidet sich in der Region Vm zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation nur in der FT (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 3) = 7,980, p = 0,046$ ).

Dabei zeigt sich eine signifikant höhere Anzahl BrdU-S100β+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.6.75 ( $0,80 \pm 0,33$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) im Vergleich zur Ebene A.8.25 ( $0,00 \pm 0,00$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) nach dem post-hoc Test in der FT (Abb.12c, d, Tabelle 19, siehe Anhang Tabelle 46).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> unterscheidet sich in der Region Vm zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.12e, f)



**Abb.12: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Vm in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+- Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), BrdU+-S100β+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), BrdU+-NeuN+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.8.25 bis A.4.25 der ventromedialen Region (Vm). Die Sterne (\*: p <0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 46).

### **DCX+-Zellen**

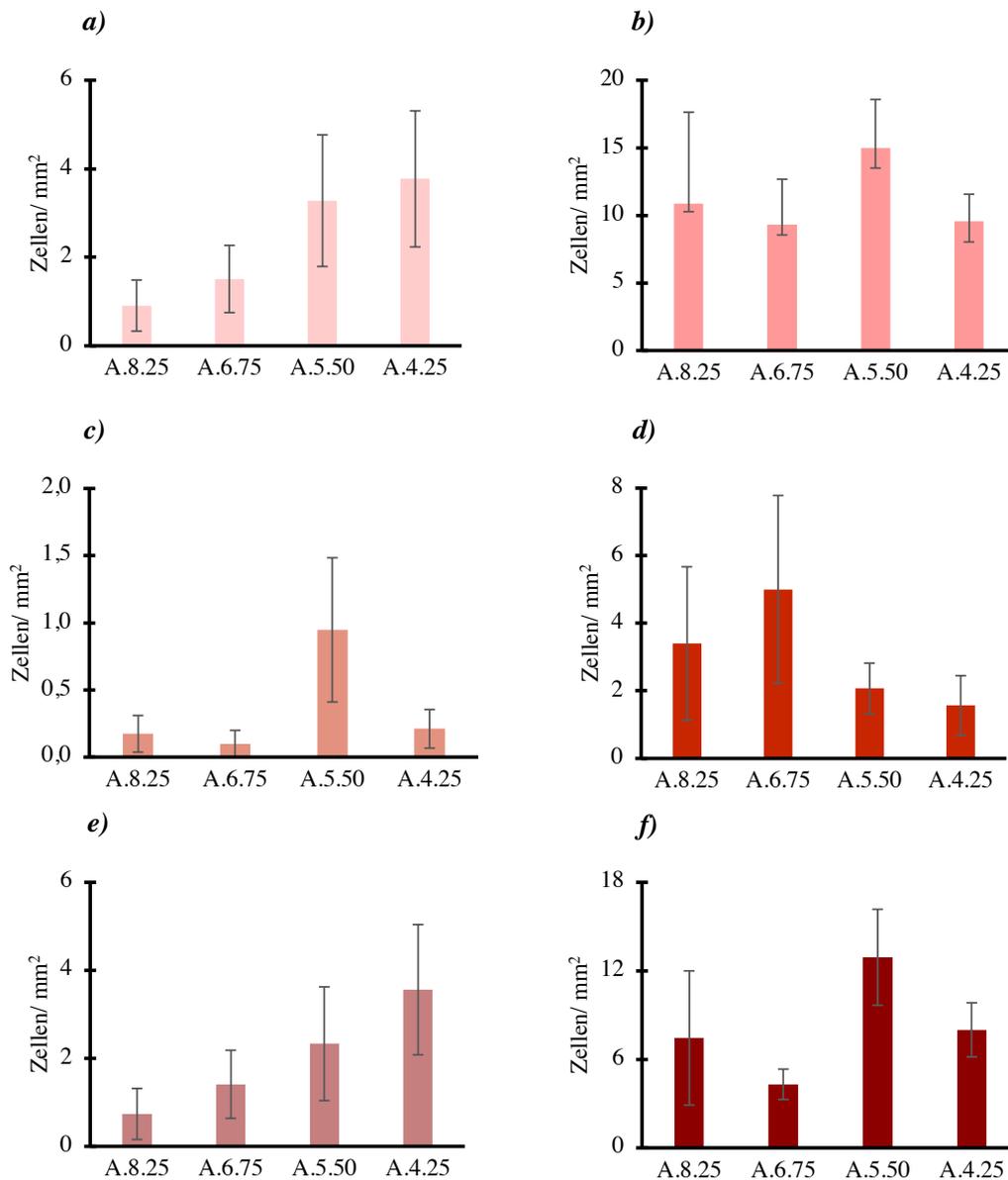
Die Zahl der DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region Vm zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.13a, b).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Die Zahl der triangulären DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region Vm zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.13c, d)

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Die Zahl der ovoiden DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region Vm zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.13e, f).



**Abb.13: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Vm in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), triangulären DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), ovoiden DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.8.25 bis A.4.25 der ventromedialen Region (Vm). Die Sterne (\*: p <0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich.

### 3.3.2 Ventrolaterale Region (VI)

#### Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen

Tabelle 26 zeigt die durchschnittlichen Zellzahlen der Region VI der verschiedenen Gruppen von anterior (A.8.25) nach posterior (A 4.25).

<b>A) KG</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	20,88 ± 3,95	18,38 ± 2,71	17,80 ± 2,20	13,65 ± 1,29
<b>BrdU+/ GFAP+</b>	12,98 ± 3,26	8,17 ± 1,37	9,61 ± 2,00	5,06 ± 0,67
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	2,25 ± 1,24	2,86 ± 0,96	4,42 ± 1,15	3,98 ± 0,76
<b>DCX+ (gesamt)</b>	85,92 ± 13,75	118,81 ± 10,25	103,74 ± 10,94	72,76 ± 8,03
<b>DCX+ tri</b>	63,69 ± 10,69	85,12 ± 8,04	64,97 ± 7,28	26,59 ± 5,51
<b>DCX+ ovo</b>	23,97 ± 5,18	33,22 ± 4,38	38,32 ± 5,98	45,79 ± 4,52

<b>B) BT</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	13,73 ± 3,98	17,28 ± 2,73	15,38 ± 1,85	10,16 ± 85
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,36 ± 0,26	0,39 ± 0,29	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,13
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	11,74 ± 3,67	11,45 ± 1,91	10,59 ± 1,57	7,66 ± 1,83
<b>DCX+ (gesamt)</b>	10,02 ± 1,78	15,83 ± 3,28	12,39 ± 2,09	4,42 ± 1,54
<b>DCX+ tri</b>	2,77 ± 0,92	4,02 ± 1,65	3,41 ± 1,54	0,35 ± 0,24
<b>DCX+ ovo</b>	8,73 ± 0,81	11,81 ± 2,37	8,98 ± 1,92	4,07 ± 0,99

<b>C) FT</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	10,17 ± 3,39	11,30 ± 3,77	14,09 ± 4,70	16,49 ± 5,50
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,00 ± 0,00	0,29 ± 0,10	1,41 ± 0,47	0,30 ± 0,10
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	9,06 ± 4,03	8,62 ± 1,91	6,60 ± 1,76	10,57 ± 2,91
<b>DCX+ (gesamt)</b>	68,90 ± 9,98	58,06 ± 9,03	47,28 ± 6,74	21,45 ± 3,26
<b>DCX+ tri</b>	25,81 ± 6,59	23,63 ± 5,33	16,21 ± 4,31	4,74 ± 1,48
<b>DCX+ ovo</b>	43,09 ± 7,13	34,43 ± 4,97	31,08 ± 4,94	16,71 ± 2,64

#### Tabelle 20: MW der Region VI in der anterior-posterior Achse

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) der Kontrollgruppe (A), Box-Trainingsgruppe (B) und Freiflug-Trainingsgruppe (C). Die Zeilen zeigen die sechs verschiedenen Zellarten an: BrdU positive, BrdU/ S100β (oder GFAP) positive, BrdU/ NeuN positive, DCX positive, triangulär geformte DCX positive und ovoid geformte DCX positive Zellen.

### ***BrdU+-Zellen***

Für die BrdU positiven Zellen in der VI Region zeigt sich nur für die Ebene 8.25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis Test ( $H(2) = 6,678$ ,  $p = 0,036$ )).

Nach dem post-hoc Test zeigt die KG eine signifikant höhere Dichte an BrdU+-Zellen ( $20,88 \pm 3,95$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) als die FT ( $10,17 \pm 3,39$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) (Abb.14a, Tabelle 20, siehe Anhang Tabelle 40A).

### ***BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU-S100 $\beta$ + bzw. BrdU-GFAP+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der Region VI unterscheidet sich in allen getesteten Ebenen zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis Test: A.8.25:  $H(2) = 22,607$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 20,891$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 22,080$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 19,205$ ,  $p < 0,001$ ).

Die KG zeigt im post-hoc Test in allen Ebenen eine signifikant höhere Dichte an BrdU-GFAP+-Zellen als die BT und FT, in denen S100 $\beta$  als Gliazellmarker genutzt wurde. In der FT ( $1,41 \pm 0,47$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) findet sich zudem in Ebene A.5.50 eine signifikant höhere Zelldichte als in der BT ( $0 \pm 0$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 20, Abb.14b, siehe Anhang Tabelle 40A).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Für die Anzahl der BrdU-NeuN positiven Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der Region VI lassen sich signifikante Unterschiede in den Ebenen A.6.75 und A.5.50 zwischen den verschiedenen Gruppen finden (Kruskal-Wallis Test: A.6.75:  $H(2) = 9,052$ ,  $p = 0,010$ ; A.5.50:  $H(2) = 7,655$ ,  $p = 0,022$ ).

Nach dem post-hoc Test zeigen sowohl die BT ( $11,45 \pm 1,91$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) als auch die FT ( $8,62 \pm 1,91$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) signifikant mehr Zellen als die KG ( $2,86 \pm 0,96$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) in der Ebene A.6.75. In der Ebene A.5.50 zeigt die BT mit  $10,59 \pm 1,57$  Zellen/ $\text{mm}^2$  eine höhere Zelldichte als die KG ( $4,42 \pm 1,15$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 20, Abb.14c, siehe Anhang Tabelle 40A).

### ***DCX+-Zellen***

Alle getesteten Ebenen entlang der anterior-posterior Achse weisen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen im Hinblick auf die Anzahl der DCX+-Zellen in der VI Region (Kruskal-Wallis Test: A.8.25:  $H(2) = 15,740$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 21,798$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 23,091$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 23,120$ ,  $p < 0,001$ ).

In der KG sind in allen Ebenen eine höhere Anzahl DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> als in der BT nach dem post-hoc Test zu finden. Die KG weist in den Ebenen A.6.75 bis A.4.25 eine signifikant größere Anzahl dieser Zellart pro mm<sup>2</sup> als die FT auf. Zwischen den beiden Trainingsgruppen lassen sich Unterschiede in jeder Ebene finden, wobei die Anzahl der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT die in der BT übersteigt (Tabelle 20, Abb.14d, siehe Anhang Tabelle 40B). Die meisten Zellen pro Fläche zeigen sich 118,81 ± 10,25 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der A.6.75 in der KG, im Gegensatz dazu zeigen sich in dieser Ebene nur 58,06 ± 9,03 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT und 15,83 ± 3,28 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT (Tabelle 20).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

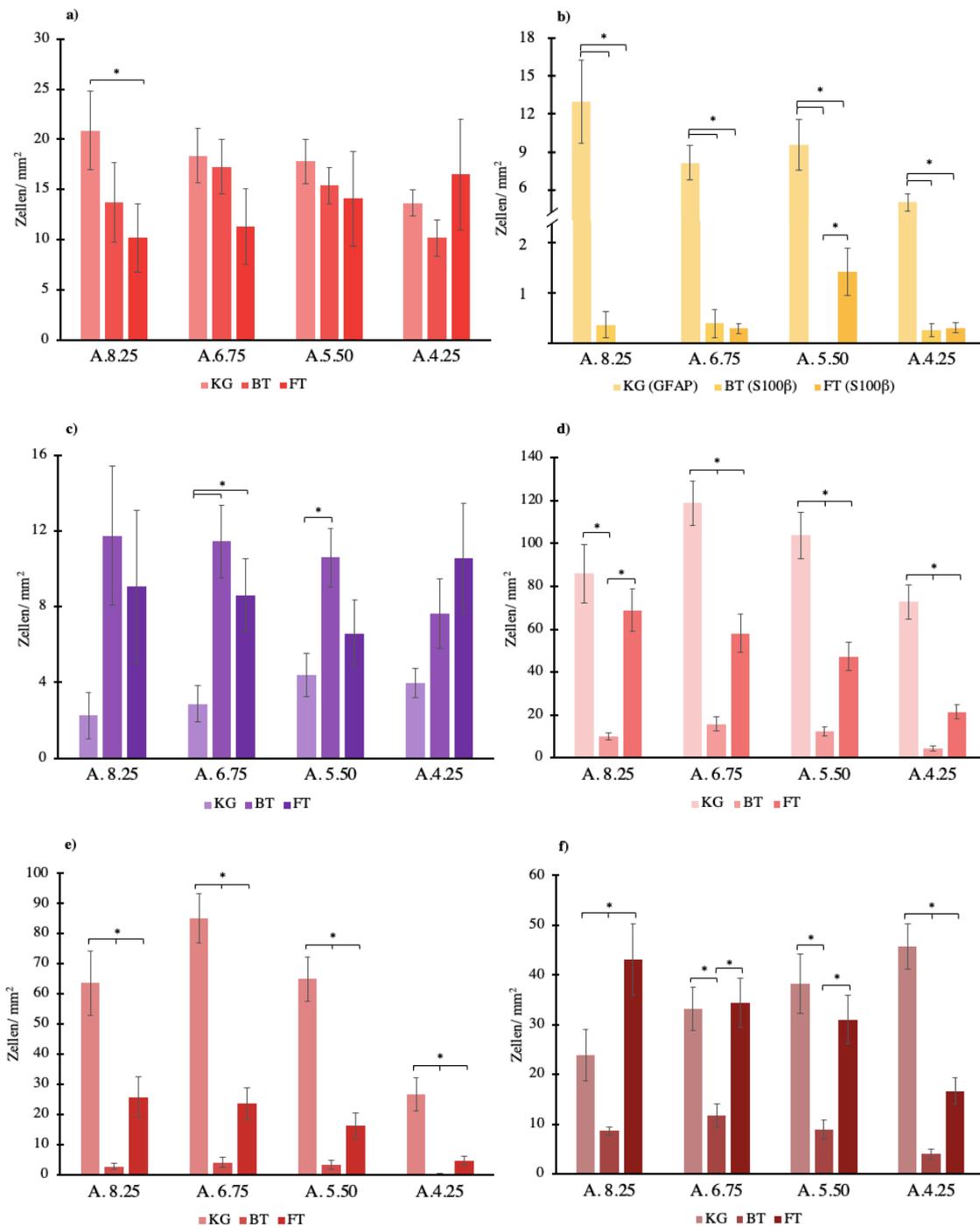
Alle getesteten Ebenen weisen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen im Hinblick auf die Anzahl der triangulären DCX+-Zellen in der VI Region auf (A.8.25: H (2) = 17,797, p <0,001; A.6.75: H (2) = 21,884, p <0,001; A.5.50: H (2) = 21,176, p <0,001; A.4.25: H (2) = 19,333, p <0,001).

Die KG zeigt nach dem post-hoc Test signifikant höhere Werte in allen Ebenen im Vergleich zur BT und auch zur FT. Die FT wiederum zeigt eine größere Anzahl triangulärer DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> als die BT in allen Ebenen außer der Ebene A.4.25 (Abb.14e, siehe Anhang Tabelle 40B). In der Ebene A.6.75 lassen sich in der KG 85,12 ± 8,04 Zellen/ mm<sup>2</sup> verglichen mit 23,63 ± 5,33 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT und 4,02 ± 1,65 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT zählen (Tabelle 20, siehe Anhang Tabelle 40B).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Alle getesteten Ebenen weisen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen im Hinblick auf die Verteilung der ovoiden DCX+-Zellen in der VI Region auf (A.8.25: H (2) = 16,694, p <0,001; A.6.75: H (2) = 14,156, p <0,001; A.5.50: H (2) = 12,371, p = 0,002; A.4.25: H (2) = 22,679, p <0,001).

In allen Ebenen lassen sich Unterschiede zwischen der BT und der KG sowie zwischen der BT und der FT finden, wobei die Anzahl ovoider DCX+-Zellen in der BT geringer ist als in den Vergleichsgruppen. In den Ebenen A.8.25 und A.4.25 unterscheiden sich die KG und FT signifikant voneinander (Abb.14f, siehe Anhang Tabelle 40B). In der Ebene A.8.25 lassen sich dabei mehr Zellen in der FT (43,09 ± 7,13 Zellen/ mm<sup>2</sup>) als in der KG (23,97 ± 5,18 Zellen/ mm<sup>2</sup>) und in der Ebene A.4.25 weniger Zellen in der FT (16,71 ± 2,64 Zellen/ mm<sup>2</sup>) als in der KG (45,79 ± 4,52 Zellen/ mm<sup>2</sup>) zählen (Tabelle 20, siehe Anhang Tabelle 40B).



**Abb.14: Verteilung der verschiedenen Zellarten der VI Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100β (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 40).

## **Vergleich innerhalb einer Gruppe**

### ***BrdU positive Zellen***

Weder in der BT noch in der FT lassen sich signifikante Unterschiede im Verlauf der Region VI von anterior nach posterior finden (Abb.15a, b).

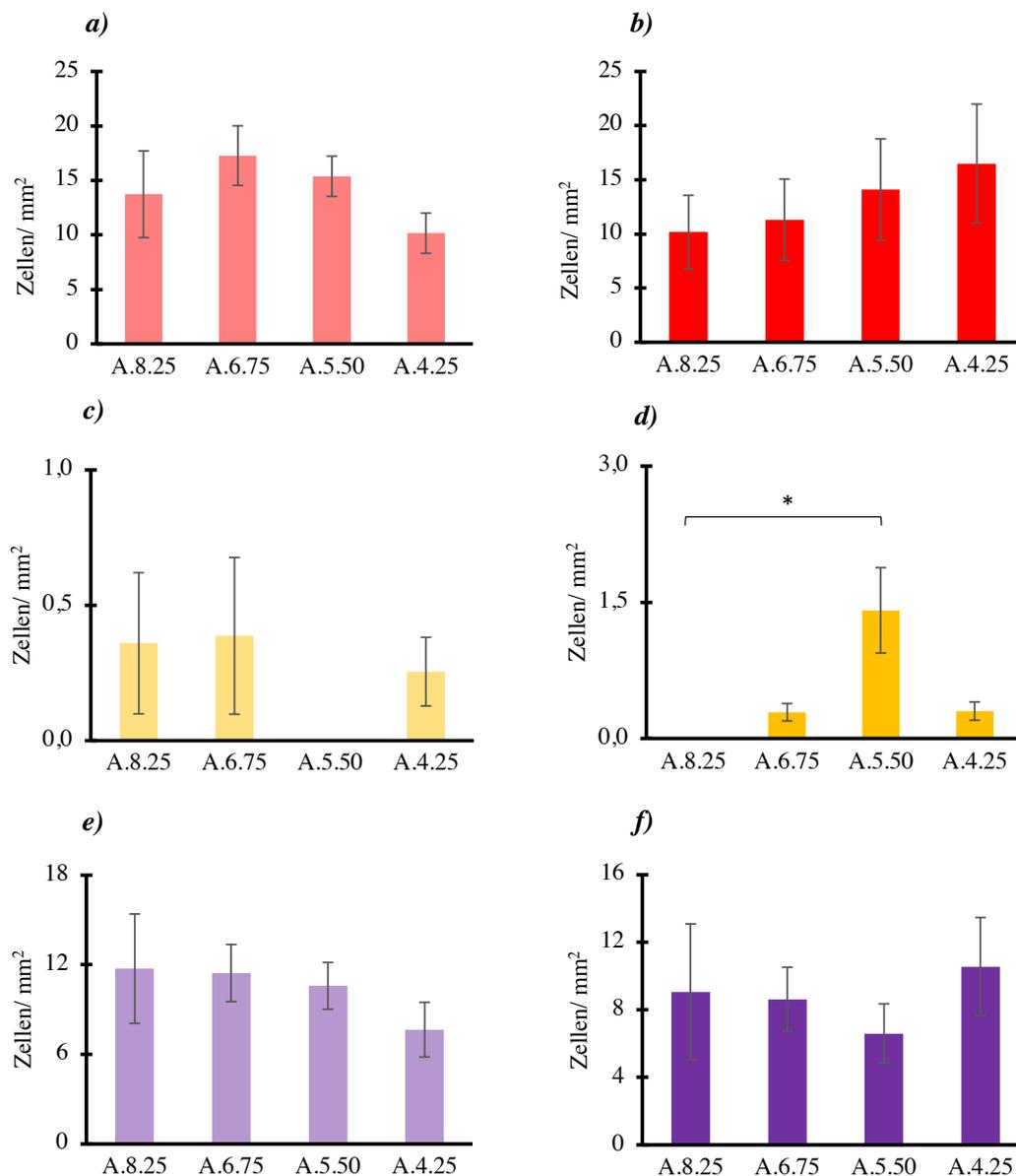
### ***BrdU-S100 $\beta$ +Zellen***

Nur in der FT lassen sich signifikante Unterschiede im Verlauf der Region VI von anterior nach posterior finden (Friedmann ANOVA  $\chi^2(N = 9, df = 3) = 9,526, p = 0,023$ ).

Die Ebene A.8.25 ( $0,00 \pm 0,00$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) unterscheidet sich im post-hoc Test von der Ebene A.5.50 ( $1,41 \pm 0,47$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ), wobei die Anzahl BrdU-S100 $\beta$ +Zellen in der Ebene A.5.50 signifikant größer ist (Abb.15c, d; Tabelle 20, siehe Anhang Tabelle 47).

### ***BrdU/NeuN positive Zellen***

Weder in der BT noch in der FT lassen sich signifikante Unterschiede im Verlauf der Region VI von anterior nach posterior finden (Abb.15e, f).



**Abb.15: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region VI in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), BrdU+S100β+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), BrdU+NeuN+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.8.25 bis A.4.25 der ventrolateralen Region (VI). Die Sterne (\*: p <0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49).

### ***DCX-positive Zellen***

Sowohl in der BT (Friedmann ANOVA  $\chi^2$  (N = 10, df = 3) = 14,760, p = 0,002) als auch in der FT (Friedmann ANOVA  $\chi^2$  (N = 9, df = 3) = 19,000, p <0,001) lassen sich signifikante

Unterschiede in der Verteilung der DCX<sup>+</sup>-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region VI entlang der anterior-posterior Achse finden.

Sowohl in der BT als auch in der FT weist nach dem post-hoc Test die Ebene A.4.25 signifikant weniger Zellen auf als alle anderen Ebenen (Abb.16a, b; siehe Anhang Tabelle 48).

### ***Trianguläre DCX<sup>+</sup>-Zellen***

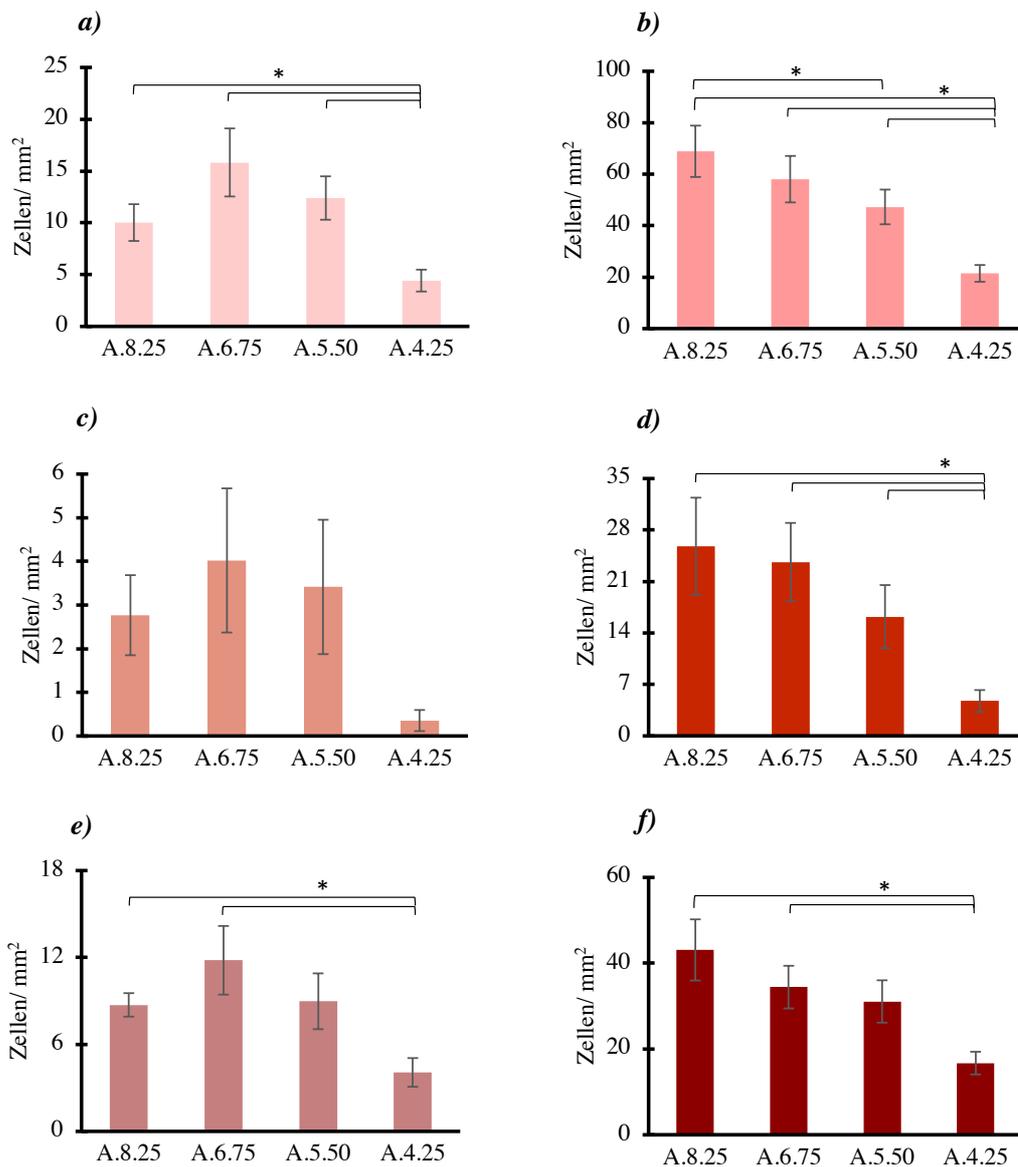
Nur in der FT lassen sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Verteilung der triangulären DCX<sup>+</sup>-Zellen pro mm<sup>2</sup> finden (Friedmann ANOVA  $\chi^2$  (N = 9, df = 3) = 14,302, p = 0,003).

Die Ebene A.4.25 ( $4,74 \pm 1,48$  Zellen/ mm<sup>2</sup>) unterscheidet sich signifikant von allen anderen Ebenen durch eine geringere Anzahl triangulärer DCX<sup>+</sup>-Zellen pro mm<sup>2</sup> (Abb.16c, d; Tabelle 20).

### ***Ovoide DCX<sup>+</sup>-Zellen***

Sowohl in der BT (Friedmann ANOVA  $\chi^2$  (N = 10, df = 3) = 12,840, p = 0,005) als auch in der FT (Friedmann ANOVA  $\chi^2$  (N = 9, df = 3) = 8,600, p = 0,035) lassen sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Zelldichte der DCX<sup>+</sup> positiven ovoid geformten Zellen finden.

Die Ebene A.4.25 unterscheidet sich in beiden Gruppen signifikant von den Ebenen A8.25 und A.6.75. In beiden Gruppen lässt sich dabei eine geringere Anzahl ovoider DCX<sup>+</sup>-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.4.25 finden. So beträgt die Anzahl dieser Zellart pro mm<sup>2</sup> in der BT in der Ebene A.4.25  $4,07 \pm 0,99$  Zellen/ mm<sup>2</sup> im Vergleich zu  $11,81 \pm 2,37$  Zellen/ mm<sup>2</sup> in der Ebene A.6.75 (Abb.16e, f; Tabelle 20, siehe Anhang Tabelle 49).



**Abb.16: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region VI in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), triangulären DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), ovoiden DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.8.25 bis A.4.25 der ventrolateralen Region (VI). Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 48, Tabelle 49).

### 3.3.3 Trianguläre Region (Tr)

#### Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

Tabelle 21 zeigt die durchschnittlichen Zellzahlen der hippocampalen Unterregion Tr der verschiedenen Gruppen von anterior (A.8.25) nach posterior (A.4.25).

<b>A) KG</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	14,97 ± 2,80	7,68 ± 1,45	12,79 ± 3,19	8,77 ± 1,74
<b>BrdU+/ GFAP+</b>	9,94 ± 2,13	5,37 ± 1,50	9,85 ± 3,24	5,11 ± 1,32
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	1,13 ± 0,41	0,91 ± 0,41	1,23 ± 0,46	1,19 ± 0,38
<b>DCX+ (gesamt)</b>	1,25 ± 0,56	5,11 ± 0,74	4,84 ± 1,40	7,58 ± 2,10
<b>DCX+ tri</b>	1,14 ± 0,56	2,89 ± 0,83	3,07 ± 0,85	2,61 ± 0,70
<b>DCX+ ovo</b>	0,24 ± 0,12	2,26 ± 0,54	1,71 ± 0,83	4,37 ± 1,32

<b>A) BT</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	4,51 ± 1,09	5,63 ± 1,32	7,25 ± 1,42	4,01 ± 1,43
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,20 ± 0,14	0,58 ± 0,31	0,58 ± 0,28	0,22 ± 0,14
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	2,38 ± 0,76	3,12 ± 1,22	4,48 ± 1,12	2,16 ± 0,88
<b>DCX+ (gesamt)</b>	1,02 ± 0,47	0,89 ± 0,41	2,40 ± 1,28	1,54 ± 0,84
<b>DCX+ tri</b>	0,31 ± 0,14	0,27 ± 0,16	0,17 ± 0,12	0,00 ± 0,00
<b>DCX+ ovo</b>	0,72 ± 0,47	0,62 ± 0,35	2,23 ± 1,30	1,54 ± 0,84

<b>A) FT</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	3,66 ± 1,09	2,46 ± 0,89	3,01 ± 1,00	3,23 ± 1,04
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,46 ± 0,43	0,30 ± 0,26	0,57 ± 0,31	0,07 ± 0,07
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	1,15 ± 0,51	1,40 ± 0,64	1,02 ± 0,34	1,66 ± 0,71
<b>DCX+ (gesamt)</b>	7,80 ± 3,97	8,12 ± 3,51	7,94 ± 2,66	5,87 ± 1,90
<b>DCX+ tri</b>	4,15 ± 2,03	3,25 ± 1,88	1,08 ± 0,45	1,36 ± 0,67
<b>DCX+ ovo</b>	3,65 ± 1,99	4,88 ± 1,74	6,86 ± 2,73	4,51 ± 1,90

**Tabelle 21: MW der Region Tr in der anterior-posterior Achse**

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) der Kontrollgruppe (A), Box-Trainingsgruppe (B) und Freiflug-Trainingsgruppe (C). Die Zeilen zeigen die sechs verschiedenen Zellarten an: BrdU positive, BrdU/ S100β (oder GFAP) positive, BrdU/ NeuN positive, DCX positive, triangulär geformte DCX positive und ovoid geformte DCX positive Zellen.

### ***BrdU+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region Tr zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Ebenen (Kruskal-Wallis-Test: A.8.25: H (2) = 6,579, p <0,001; A.6.75: H (2) = 6,967, p = 0,031; A.5.50: H (2) = 12,447, p = 0,002; A.4.25: H (2) = 6,853, p = 0,033).

Es lassen sich zwischen der KG und FT signifikante Unterschiede in der Anzahl der BrdU+-Zellen in allen Regionen finden, wobei die Anzahl dieser Zellen in der KG die in der FT übersteigt. Desweiteren sind in der KG in den Regionen A.8.25, A.5.50 und A.4.25 signifikant mehr BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zu finden als in der BT (Abb.17a, siehe Anhang Tabelle 41A). Zwischen den Trainingsgruppen lässt sich nach dem post-hoc Test nur ein Unterschied in Ebene A.5.50 (BT: 7,25 ± 1,42 Zellen/ mm<sup>2</sup>; FT: 3,01 ± 1,00 Zellen/ mm<sup>2</sup>) sehen (Tabelle 21, Abb.17a, siehe Anhang Tabelle 41A).

### ***BrdU-S100β/GFAP+-Zellen***

Alle Ebenen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der BrdU-S100β/GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region Tr im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 6,251, p = 0,044; A.8.25: H (2) = 20,414, p <0,001; A.6.75: H (2) = 14,300, p = 0,001; A.5.50: H (2) = 17,526, p <0,001; A.4.25: H (2) = 19,342, p <0,001).

Es lassen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede zwischen der KG und den beiden Trainingsgruppen finden (Abb.17b, siehe Anhang Tabelle 41A). So liegt die Anzahl BrdU-S100β/GFAP+-Zellen in der Region Tr in der Ebene A.5.50 bei 9,85 ± 3,24 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der KG, 0,58 ± 0,28 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der BT und 0,57 ± 0,31 Zellen/ mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 21, siehe Anhang Tabelle 41A). Die beiden Trainingsgruppen unterscheiden sich nicht voneinander (Abb.17b, siehe Anhang Tabelle 41A).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region Tr zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede nur für die Ebene A.5.50 (Kruskal-Wallis-Test: A.5.50: H (2) = 9,858, p = 0,007).

Die Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT (4,48 ± 1,12 Zellen/ mm<sup>2</sup>) ist in der Ebene A.5.50 signifikant höher als in der KG (1,23 ± 0,46 Zellen/ mm<sup>2</sup>) und in der FT (1,02 ± 0,34 Zellen/ mm<sup>2</sup>) (Tabelle 21, Abb.17c, siehe Anhang Tabelle 41A).

### ***DCX+-Zellen***

Zwischen den drei Versuchsgruppen bestehen signifikante Unterschiede in der Anzahl DCX+-Zellen in der Region Tr in den Ebenen A.8.25, A.6.75 und A.4.25 (Kruskal-Wallis-Test: A.8.25:  $H(2) = 5,999$ ,  $p = 0,050$ ; A.6.75:  $H(2) = 11,497$ ,  $p = 0,003$ ; A.4.25:  $H(2) = 9,269$ ,  $p = 0,010$ ).

Dabei zeigen sich nach dem post-hoc Test Unterschiede zwischen den beiden Trainingsgruppen in allen drei Ebenen (Abb.17d, siehe Anhang Tabelle 41B). So beträgt die Anzahl DCX+-Zellen in der Ebene A.8.25  $4,15 \pm 2,03$  Zellen/  $\text{mm}^2$  in der FT und  $1,02 \pm 0,47$  Zellen/  $\text{mm}^2$  in der BT (Tabelle 21, siehe Anhang Tabelle 41B). Des Weiteren weist die BT in der Ebene A.6.75 ( $0,89 \pm 0,41$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und A.4.25 ( $1,54 \pm 0,84$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) eine signifikant geringere Anzahl DCX+ Zellen pro  $\text{mm}^2$  auf als die KG (A.6.75:  $5,11 \pm 0,74$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ; A.4.25:  $7,58 \pm 2,10$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 21, Abb.17d, siehe Anhang Tabelle 41B).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

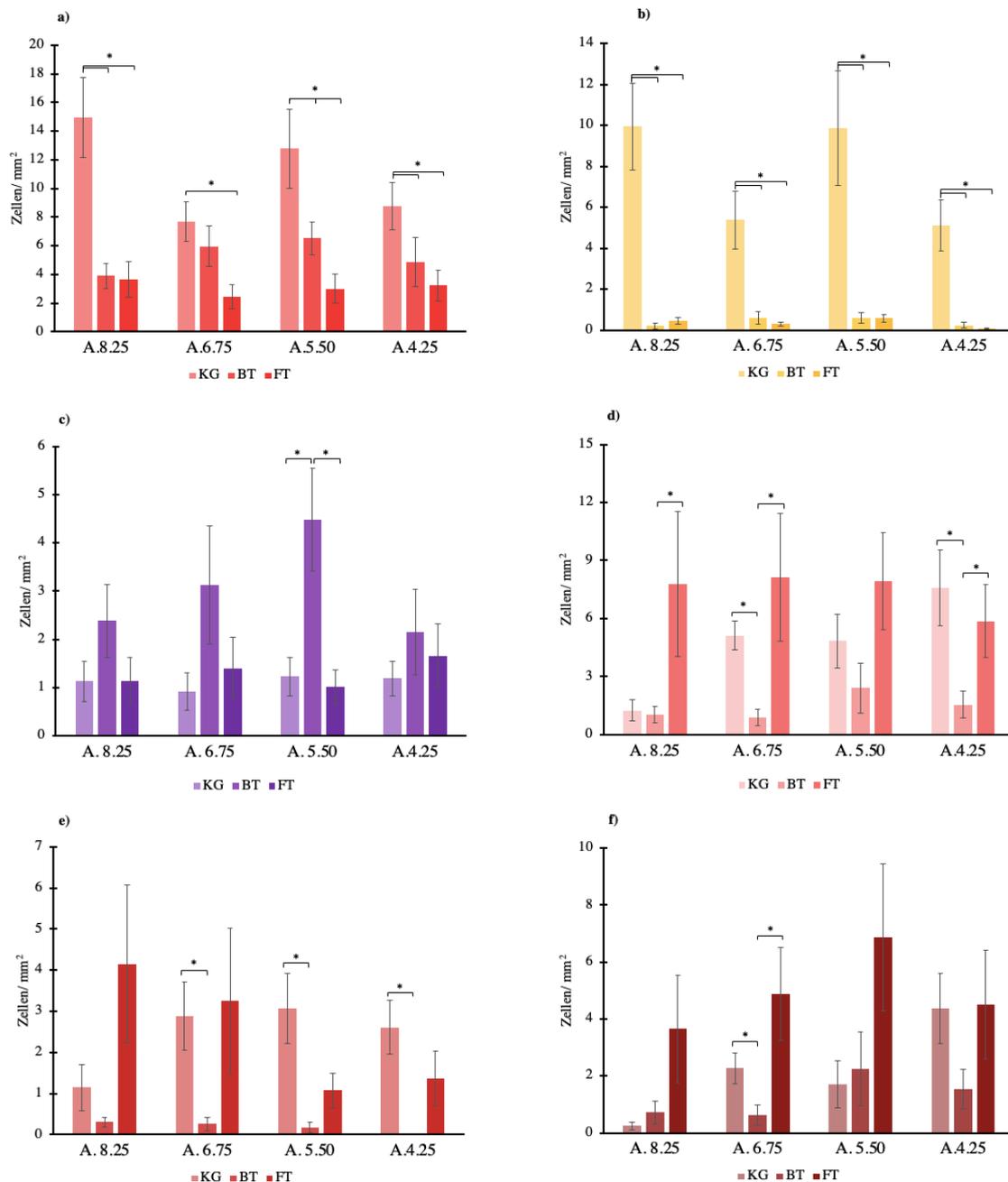
Die Verteilung der triangulären DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der Region Tr zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für die Ebenen A.6.75, A.5.50 und A.4.25 (Kruskal-Wallis-Test: A.6.75:  $H(2) = 6,569$ ,  $p = 0,038$ ; A.5.50:  $H(2) = 9,203$ ,  $p = 0,010$ ; A.4.25:  $H(2) = 13,332$ ,  $p = 0,001$ ).

Nach dem post-hoc Test lassen sich diese Unterschiede zwischen der KG und BT in allen drei Ebenen finden (Abb.17e, siehe Anhang Tabelle 41B). Dabei sind signifikant mehr trianguläre DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der KG als in der BT zu finden. Exemplarisch lassen sich in der Ebene A.5.50  $3,07 \pm 0,85$  Zellen/  $\text{mm}^2$  in der KG verglichen zu  $0,17 \pm 0,12$  Zellen/  $\text{mm}^2$  in der BT zählen (Tabelle 21, siehe Anhang Tabelle 41B).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Zwischen den drei Gruppen zeigen sich nur für die Ebene A.6.75 signifikante Unterschiede in der Anzahl ovoider DCX+-Zellen in der Region Tr (Kruskal-Wallis-Test: A.6.75:  $H(2) = 8,864$ ,  $p = 0,012$ ).

Es lassen sich zwischen der BT und der KG sowie zwischen der BT und der FT signifikante Unterschiede nach dem post-hoc Test finden (Abb.17f, siehe Anhang Tabelle 41B). Die Anzahl ovoider DCX+-Zellen in der Ebene A.6.75 in der BT ( $0,62 \pm 0,35$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) ist dabei geringer als in der KG ( $2,26 \pm 0,54$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) und FT ( $4,88 \pm 1,74$  Zellen/  $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 21, siehe Anhang Tabelle 41B).



**Abb.17: Verteilung der verschiedenen Zellarten der Tr Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100β (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 41).

## **Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen**

### ***BrdU+-Zellen***

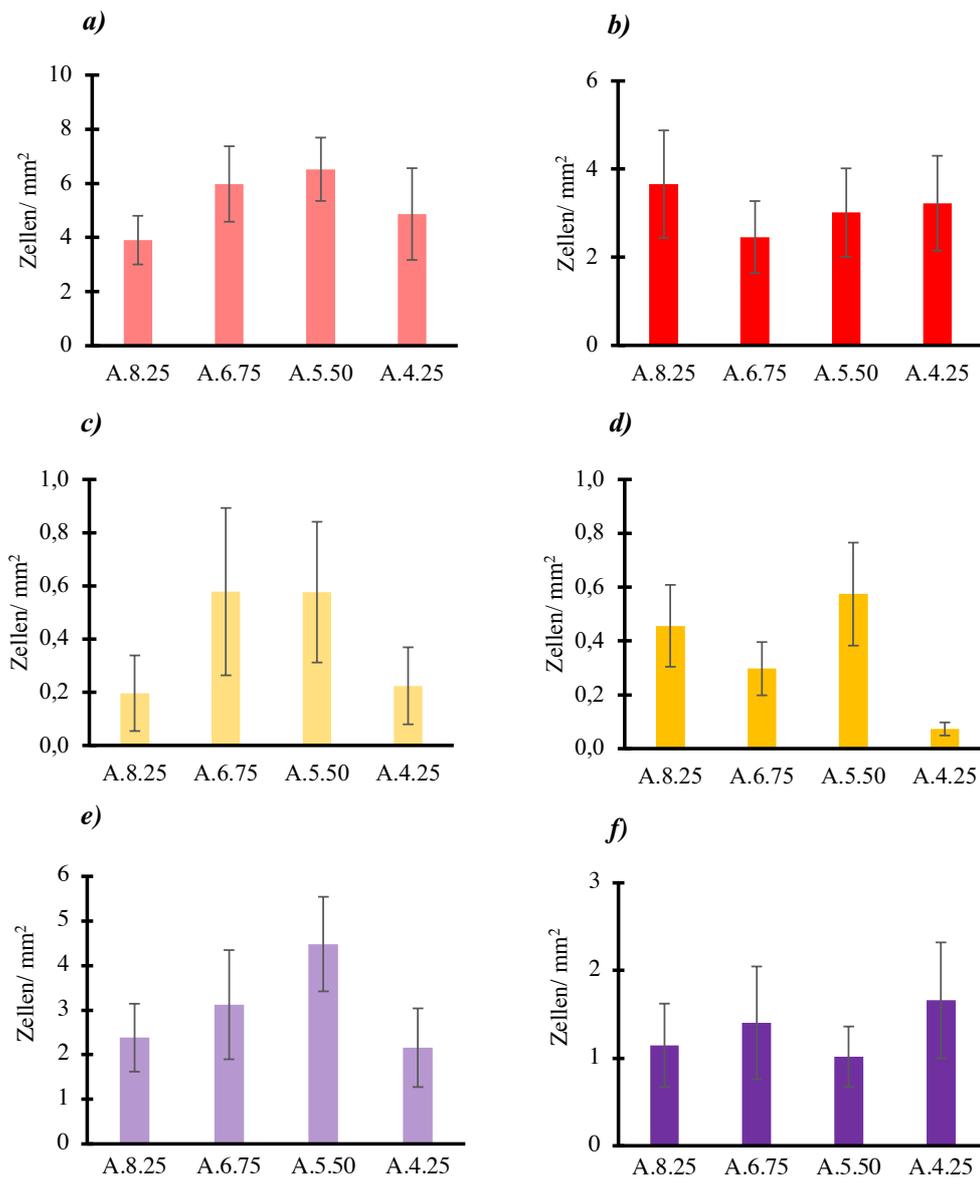
Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich in der Region Tr zwischen den verschiedenen Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.18a, b).

### ***BrdU-S100β+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-S100β+-Zellen unterscheidet sich in der Region Tr zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.18c, d).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> unterscheidet sich in der Region Tr zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.18e, f).



**Abb.18: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Tr in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+- Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), BrdU+-S100β+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), BrdU+-NeuN+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.8.25 bis A.4.25 der triangulären Region (Tr). Die Sterne (\*: p <0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich.

### **DCX+-Zellen**

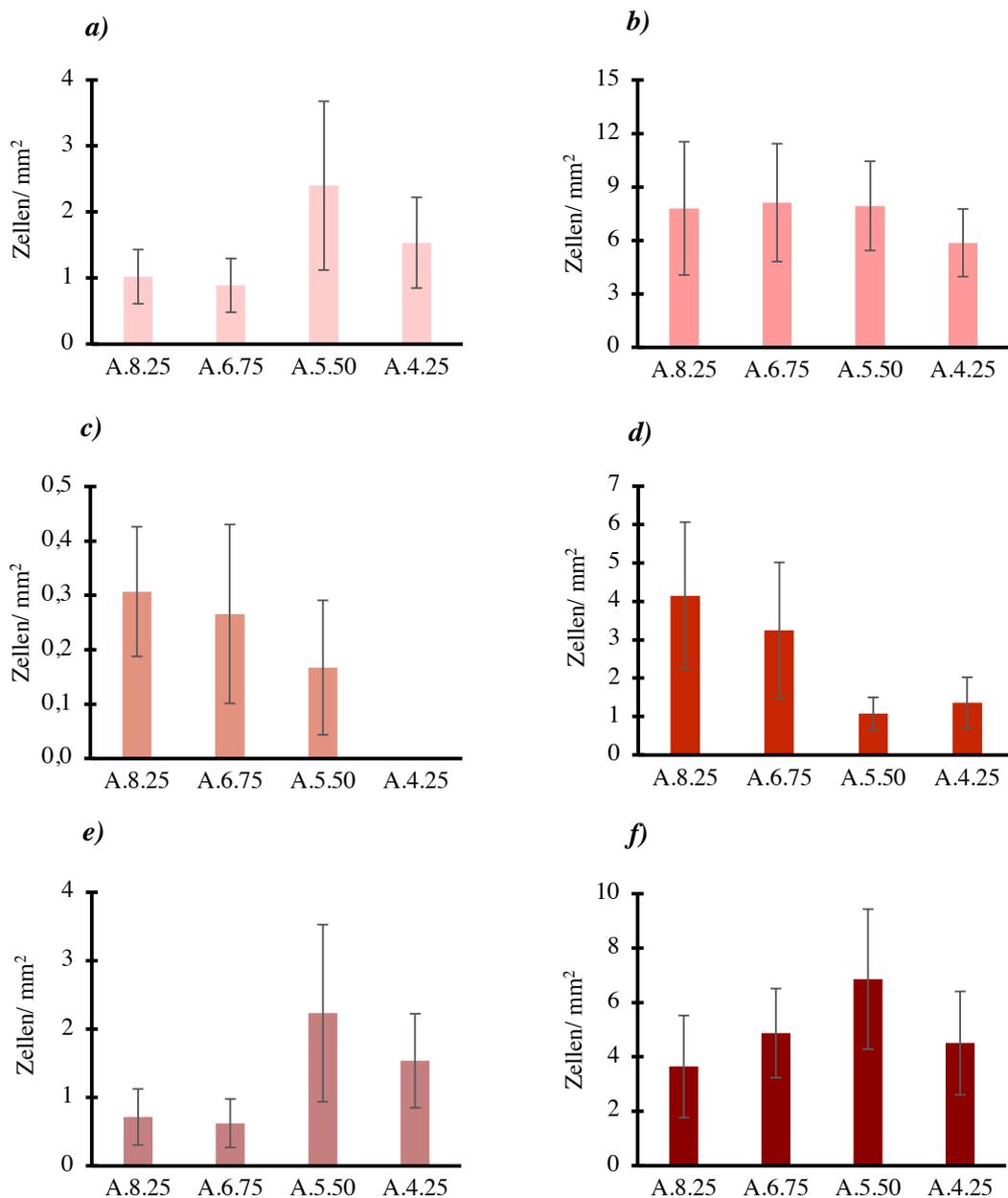
Die Zahl der DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region Tr zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.19).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Die Zahl der triangulärer DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region Tr zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.19).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Die Zahl der ovoider DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region Tr zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.19).



**Abb.19: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Tr in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), trianguläre DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), ovoiden DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.8.25 bis A.4.25 der triangulären Region (Tr). Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich.

### 3.3.4 Dorsomediale Region (DMd)

#### Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

Tabelle 22 zeigt die durchschnittlichen Zellzahlen der hippocampalen Unterregionen DMd der verschiedenen Gruppen von anterior (A.9.50) nach posterior (A.4.25).

<b>A) KG</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	16,86 ± 3,78	18,98 ± 4,49	17,71 ± 3,83	21,14 ± 5,29	19,85 ± 4,25
<b>BrdU+/ GFAP+</b>	14,30 ± 3,67	14,81 ± 4,81	14,37 ± 3,50	18,47 ± 5,45	16,27 ± 4,63
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	0,39 ± 0,17	0,78 ± 0,27	0,98 ± 0,42	0,90 ± 0,23	0,71 ± 0,35
<b>DCX+ (gesamt)</b>	4,37 ± 0,92	1,01 ± 0,39	0,31 ± 0,16	0,06 ± 0,06	0,26 ± 0,16
<b>DCX+ tri</b>	1,99 ± 0,76	0,17 ± 0,12	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>DCX+ ovo</b>	2,40 ± 0,52	0,83 ± 0,37	0,31 ± 0,16	0,06 ± 0,06	0,26 ± 0,16

<b>B) BT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	2,58 ± 0,73	4,70 ± 1,17	4,18 ± 1,43	6,11 ± 1,77	3,57 ± 0,75
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,34 ± 0,22	0,41 ± 0,15	0,72 ± 0,37	0,33 ± 0,23	0,27 ± 0,16
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	2,18 ± 0,53	2,06 ± 0,87	3,15 ± 1,10	4,30 ± 1,54	2,60 ± 0,60
<b>DCX+ (gesamt)</b>	0,22 ± 0,21	0,57 ± 0,43	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,34 ± 0,28
<b>DCX+ tri</b>	0,05 ± 0,05	0,08 ± 0,07	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>DCX+ ovo</b>	0,17 ± 0,16	0,49 ± 0,44	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,34 ± 0,28

<b>C) FT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	3,83 ± 1,19	8,02 ± 2,19	5,07 ± 1,57	6,21 ± 2,09	5,13 ± 2,04
<b>BrdU+/ S100β+</b>	1,18 ± 0,52	0,80 ± 0,61	0,34 ± 0,34	0,15 ± 0,15	0,00 ± 0,00
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	1,88 ± 0,61	5,62 ± 1,90	2,30 ± 0,75	3,80 ± 1,14	2,98 ± 1,11
<b>DCX+ (gesamt)</b>	6,82 ± 2,75	15,02 ± 9,65	7,47 ± 5,99	12,67 ± 5,36	0,89 ± 0,84
<b>DCX+ tri</b>	1,42 ± 0,73	4,09 ± 2,97	1,79 ± 1,14	1,09 ± 0,73	0,45 ± 0,43
<b>DCX+ ovo</b>	5,41 ± 2,40	10,92 ± 6,82	5,68 ± 4,92	11,58 ± 5,55	0,44 ± 0,42

**Tabelle 22: MW der Region DMd in der anterior-posterior Achse**

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) der Kontrollgruppe (A), Box-Trainingsgruppe (B) und Freiflug-Trainingsgruppe (C). Die Zeilen zeigen die sechs verschiedenen Zellarten an: BrdU positive, BrdU/ S100β (oder GFAP) positive, BrdU/ NeuN positive, DCX positive, triangulär geformte DCX positive und ovoid geformte DCX positive Zellen.

### ***BrdU+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Ebenen der Region DMd (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 9,362$ ,  $p = 0,009$ ; A.8.25:  $H(2) = 12,929$ ,  $p = 0,002$ ; A.6.75:  $H(2) = 12,066$ ,  $p = 0,002$ ; A.5.50:  $H(2) = 9,183$ ,  $p = 0,01$ ; A.4.25:  $H(2) = 13,254$ ,  $p = 0,001$ ).

Nach dem post-hoc Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der KG und den beiden Trainingsgruppen, wobei die Anzahl der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG in allen Ebenen höher ist als in der BT und FT (Abb.20a). So beträgt lassen sich beispielsweise  $21,14 \pm 5,29$  BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.5.50 in der KG gegenüber  $6,11 \pm 1,77$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und  $6,21 \pm 2,09$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT zählen (Tabelle 22, siehe Anhang Tabelle 42A).

### ***BrdU-S100β/GFAP+-Zellen***

Alle Ebenen der Region DMd unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der BrdU+ Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 15,231$ ,  $p = 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 18,853$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 19,780$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 20,670$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 22,433$ ,  $p < 0,001$ ).

In allen Ebenen zeigt sich nach dem post-hoc Test ein signifikanter Unterschied zwischen der KG und der BT sowie FT (Abb.20b, siehe Anhang Tabelle 42A). Die Anzahl BrdU-S100β/GFAP+-Zellen ist dabei in allen Fällen in der KG höher als in den beiden Trainingsgruppen (Tabelle 22, siehe Anhang Tabelle 42A). Zwischen den beiden Trainingsgruppen lassen sich dagegen keine Unterschiede finden (Abb.20b, siehe Anhang Tabelle 42A).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Zwischen den drei Gruppen lassen sich nur Unterschiede in den Ebenen A.9.50 und A.5.50 hinsichtlich der Anzahl BrdU+-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region DMd finden (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 6,241$ ,  $p = 0,04$ ; A.5.50:  $H(2) = 6,333$ ,  $p = 0,04$ ).

Nach dem post-hoc Test lassen sich diese Unterschiede in beiden Ebenen zwischen der BT und KG finden (Abb.20c, siehe Anhang Tabelle 42A). Die Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT (A.9.50:  $2,18 \pm 0,53$  Zellen pro mm<sup>2</sup>; A.5.50:  $4,30 \pm 1,54$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) übersteigt dabei die in der KG (A.9.50:  $0,39 \pm 0,17$  Zellen pro mm<sup>2</sup>; A.5.50:  $0,90 \pm 0,23$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Tabelle 22, siehe Anhang Tabelle 42A). Desweiteren zeigt der Vergleich der KG und FT in der Ebene A.5.50 einen signifikanten Unterschied, wobei hier ebenfalls mehr BrdU+-NeuN+-

Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Trainingsgruppe FT ( $3,80 \pm 1,14$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) zu finden sind als in der KG ( $0,90 \pm 0,23$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Tabelle 22, Abb.20c, siehe Anhang Tabelle 42A).

### ***DCX+-Zellen***

Die Verteilung der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> unterscheidet sich zwischen den drei Gruppen signifikant für die Ebenen A.9.50, A.6.75 und A.5.50 (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 12,972$ ,  $p = 0,002$ ; A.6.75:  $H(2) = 7,111$ ,  $p = 0,029$ ; A.5.50:  $H(2) = 17,744$ ,  $p < 0,001$ ).

Signifikante Unterschiede lassen sich zwischen den beiden Trainingsgruppen in den Ebenen A.9.50 und A.5.50 finden, wobei sich in der FT mehr Zellen pro mm<sup>2</sup> finden lassen als in der BT (Abb.20d, siehe Anhang Tabelle 42B). So beträgt die Anzahl DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.9.50  $6,82 \pm 2,75$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT im Vergleich zu  $0,22 \pm 0,21$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT (Abb.20d, siehe Anhang Tabelle 42B). Die KG (A.9.50:  $4,37 \pm 0,92$  Zellen pro mm<sup>2</sup>; A.5.50:  $0,06 \pm 0,06$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) unterscheidet sich in der Ebene A.9.50 im Vergleich zur BT und in der Ebene A.5.50 zur FT ( $12,67 \pm 5,36$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Tabelle 22, Abb.20d, siehe Anhang Tabelle 42B).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Die Ebenen A.9.50, A.6.75 und A.5.50 unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der triangulären DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region DMd im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 6,967$ ,  $p = 0,031$ ; A.6.75:  $H(2) = 8,454$ ,  $p = 0,015$ ; A.5.50:  $H(2) = 6,117$ ,  $p = 0,047$ ).

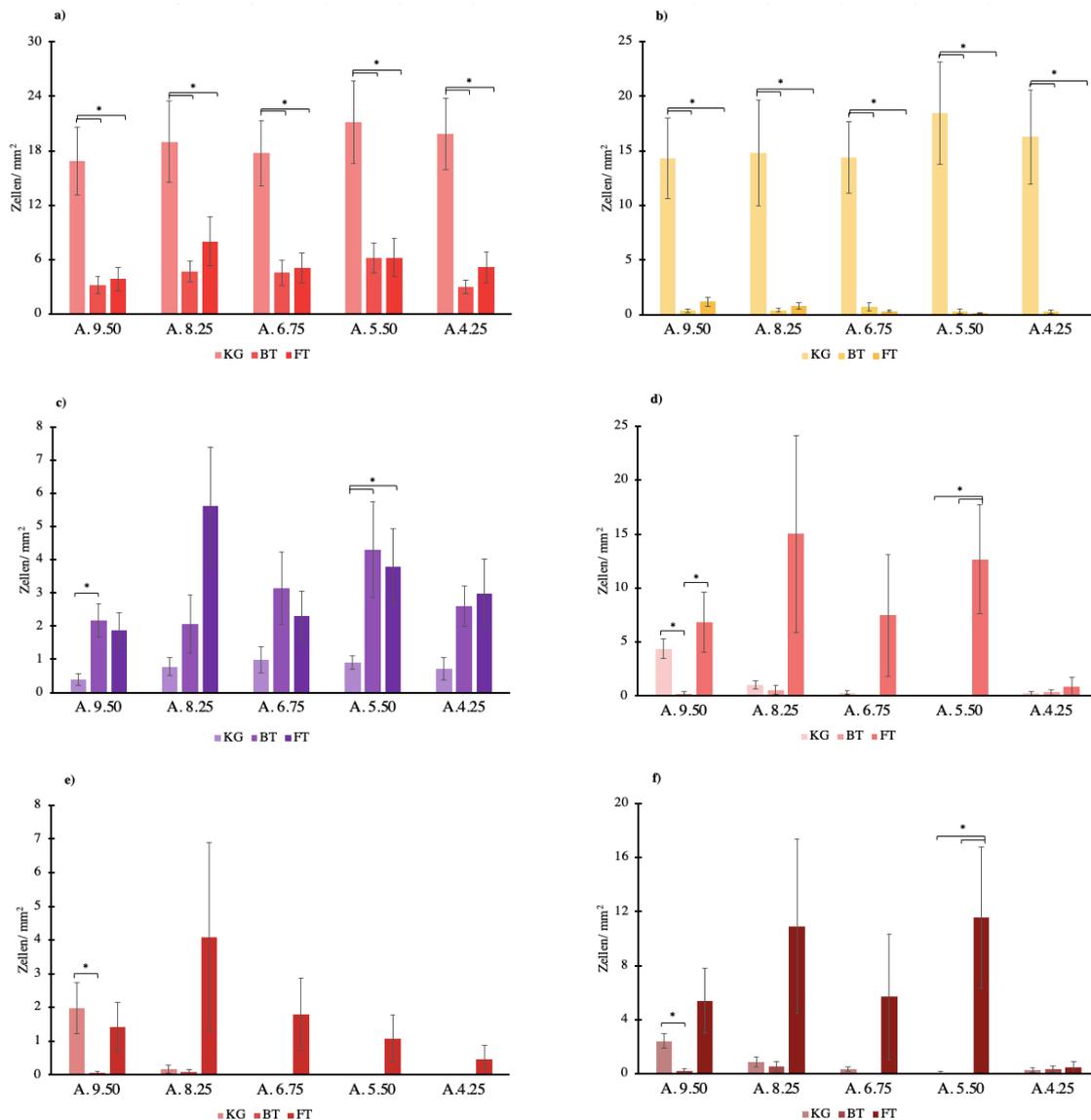
Nach dem post-hoc Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der KG und BT in der Ebene A.9.50 (Abb.20e, siehe Anhang Tabelle 42B). Dabei zeigt sich in der Ebene A.9.50 mit  $1,99 \pm 0,76$  Zellen pro mm<sup>2</sup> eine höhere Anzahl triangulärer DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> als in der FT ( $1,42 \pm 0,73$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Abb.20e, siehe Anhang Tabelle 42B).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Für die Ebenen A.9.50 und A.5.50 zeigen sich Unterschiede im Vergleich zwischen den Versuchsgruppen in der Region DMd (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 9,155$ ,  $p = 0,01$ ; A.5.50:  $H(2) = 14,488$ ,  $p < 0,001$ ).

Dabei lassen sich nach dem post-hoc Test in der Ebene A.9.50 in der KG ( $2,40 \pm 0,52$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) signifikant mehr Zellen pro mm<sup>2</sup> finden als in der BT ( $0,17 \pm 0,16$  Zellen pro mm<sup>2</sup>). In der Ebene A.5.50 unterscheidet sich die KG signifikant von der FT, wobei sich eine höhere Anzahl ovoider DCX+-Zellen in der FT ( $12,67 \pm 5,36$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) als in der KG ( $0,06 \pm$

0,06 Zellen pro mm<sup>2</sup>) finden lässt (Tabelle 22, Abb.20f, siehe Anhang Tabelle 42B). Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Trainingsgruppen in der Ebene A.5.50 (Abb.20f, siehe Anhang Tabelle 42B). So beträgt die Anzahl ovoider DCX<sup>+</sup>-Zellen in dieser Ebene  $0,00 \pm 0,00$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und  $12,67 \pm 5,36$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 22, siehe Anhang Tabelle 42B).



**Abb.20: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMd Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100β (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

## **Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen**

### ***BrdU+-Zellen***

Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich in der Region DMd zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.21a, b).

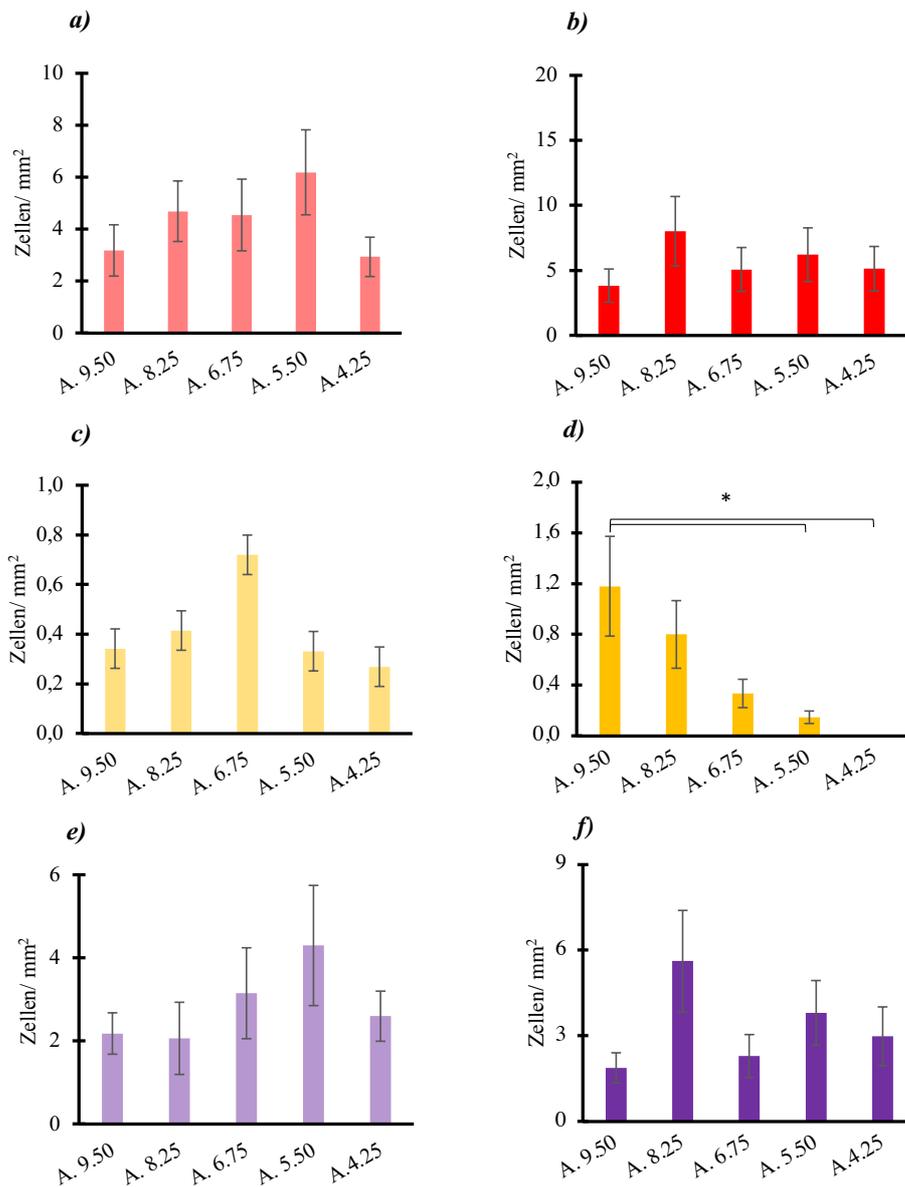
### ***BrdU-S100 $\beta$ +-Zellen***

Die Anzahl der BrdU-S100 $\beta$ +-Zellen pro mm<sup>2</sup> entlang der anterior-posterior Achse unterscheidet sich in der Region DMd in der FT (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 11,012, p = 0,026$ ).

Dabei lassen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede zwischen der Ebene A.9.50 und A.5.50 sowie A.4.25 finden (Abb.21c, d; siehe Anhang Tabelle 40). Die Anzahl der BrdU-S100 $\beta$ +-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.9.50 ( $1,18 \pm 0,52$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) ist dabei höher als in den Ebenen A.5.50 ( $0,15 \pm 0,15$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) und A.4.25 ( $0,00 \pm 0,00$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Tabelle 22, siehe Anhang Tabelle 40).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-NeuN+-Zellen unterscheidet sich in der Region DMd zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.21e, f).



**Abb.21: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMd Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100β (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*: p <0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 50).

### ***DCX+-Zellen***

Die Verteilung DCX+-Zellen weist entlang der anterior-posterior Achse signifikante Unterschiede in der Region DMd in der FT auf (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 13,710, p = 0,008$ ).

Die Ebene A.4.25 ( $0,89 \pm 0,84$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) unterscheidet sich nach dem post-hoc Test signifikant von den Ebenen A.5.50 ( $12,67 \pm 5,36$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) und A.9.50 ( $6,82 \pm 2,75$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) durch eine geringere Anzahl DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$ . Die Ebene A.8.25 weist einen signifikanten Unterschied zur Ebene A.6.75 auf. Die Ebene A.8.25 ( $15,02 \pm 9,65$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) zeigt dabei eine höhere Anzahl DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  als die Ebene A.6.75 ( $7,47 \pm 5,99$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) (Tabelle 22; Abb.22 a,b; siehe Anhang Tabelle 51).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

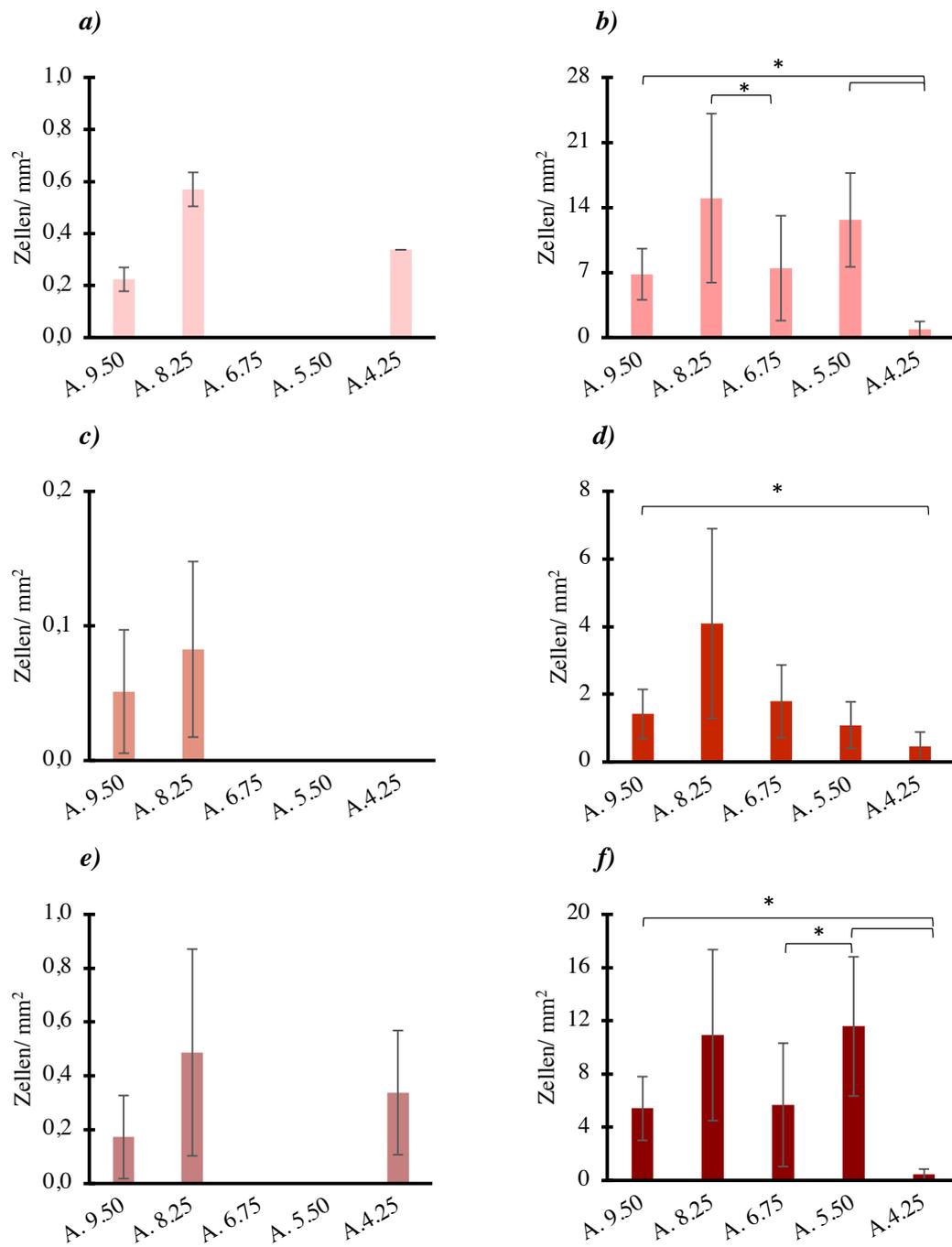
Die Zahl der triangulären DCX+-Zellen in der Region DMd unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation nur für die FT (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 9,560, p = 0,049$ ).

Nach dem post-hoc Test zeigt sich zwischen der Ebene A.9.50 und A.4.25 ein signifikanter Unterschied (Abb.22c,d; siehe Anhang Tabelle 52). So weist die Ebene A.4.25 ( $0,45 \pm 0,43$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) eine geringere Anzahl triangulärer DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  als die Ebene A.9.50 ( $1,42 \pm 0,73$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) in der Region DMd auf (Tabelle 22, siehe Anhang Tabelle 52).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Für die FT lassen sich in der Region DMd entlang der anterior-posterior Achse Unterschiede in der Verteilung ovoider DCX+-Zellen zeigen (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 14,491, p = 0,006$ ).

Zwischen der Ebene A.4.25 und der Ebene A.9.50 sowie der Ebene A.5.50 und zwischen der Ebene A.5.50 und der Ebene A.6.75 lassen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede finden (Abb.22e, f; siehe Anhang Tabelle 53). Dabei ist die Anzahl ovoider DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der Ebene A.4.25 ( $0,44 \pm 0,42$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) geringer als in den Ebenen A.9.50 ( $5,41 \pm 2,40$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) und A.5.50 ( $11,58 \pm 5,55$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ). In der Ebene A.5.50 sind mehr ovoide DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  im Vergleich zu der Ebene A.6.75 ( $5,68 \pm 4,92$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) zu finden (Tabelle 22, siehe Anhang Tabelle 53).



**Abb.22: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMD Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100β (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 51, Tabelle 52 und Tabelle 53).

### 3.3.5 Dorsoventrale Region (DMv)

#### Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

Tabelle 23 zeigt die durchschnittlichen Zellzahlen der hippocampalen Unterregionen DMv der verschiedenen Gruppen von anterior (A.9.50) nach posterior (A.4.25).

<b>A) KG</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	15,67 ± 3,57	13,88 ± 2,04	10,31 ± 1,63	14,24 ± 3,44	18,11 ± 5,76
<b>BrdU+/ GFAP+</b>	11,21 ± 3,11	8,18 ± 1,36	5,86 ± 1,68	10,61 ± 3,49	13,75 ± 5,86
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	1,76 ± 0,73	0,95 ± 0,33	1,84 ± 0,51	1,95 ± 0,43	1,27 ± 0,53
<b>DCX+ (gesamt)</b>	26,17 ± 3,03	30,10 ± 3,82	28,69 ± 4,29	27,91 ± 5,06	19,60 ± 3,86
<b>DCX+ tri</b>	11,71 ± 1,51	13,84 ± 1,35	12,01 ± 1,32	10,21 ± 1,16	4,29 ± 1,32
<b>DCX+ ovo</b>	15,05 ± 2,84	16,23 ± 3,02	16,62 ± 3,66	17,71 ± 4,39	15,28 ± 2,82

<b>B) BT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	6,03 ± 2,08	6,18 ± 1,02	5,72 ± 1,11	6,01 ± 1,38	5,20 ± 1,30
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,12 ± 0,12	0,49 ± 0,14	0,38 ± 0,19	0,68 ± 0,32	0,25 ± 0,11
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	4,68 ± 2,06	3,80 ± 0,89	4,32 ± 0,97	3,30 ± 0,47	4,02 ± 1,40
<b>DCX+ (gesamt)</b>	4,99 ± 1,41	3,15 ± 0,90	1,23 ± 0,46	1,34 ± 0,56	0,11 ± 0,08
<b>DCX+ tri</b>	1,05 ± 0,69	0,85 ± 0,46	0,64 ± 0,27	0,26 ± 0,14	0,00 ± 0,00
<b>DCX+ ovo</b>	3,77 ± 0,97	2,30 ± 0,51	0,60 ± 0,35	1,08 ± 0,56	0,11 ± 0,08

<b>C) FT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>	<b>A.4.25</b>
<b>BrdU+</b>	4,54 ± 1,33	7,97 ± 1,94	4,59 ± 1,08	3,98 ± 1,16	2,60 ± 1,16
<b>BrdU+/ S100β+</b>	1,95 ± 1,33	0,67 ± 0,50	0,26 ± 0,12	0,13 ± 0,10	0,27 ± 0,14
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	2,51 ± 0,84	5,63 ± 1,29	3,61 ± 1,03	1,98 ± 0,64	1,67 ± 0,42
<b>DCX+ (gesamt)</b>	16,63 ± 5,35	11,81 ± 3,60	13,25 ± 3,56	10,95 ± 4,28	5,61 ± 1,75
<b>DCX+ tri</b>	7,07 ± 2,52	3,34 ± 1,42	2,83 ± 0,72	1,30 ± 0,63	0,80 ± 0,43
<b>DCX+ ovo</b>	9,56 ± 3,13	8,47 ± 2,49	10,42 ± 3,12	9,65 ± 4,30	4,81 ± 1,47

**Tabelle 23: MW der Region DMv in der anterior-posterior Achse**

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) der Kontrollgruppe (A), Box-Trainingsgruppe (B) und Freiflug-Trainingsgruppe (C). Die Zeilen zeigen die sechs verschiedenen Zellarten an: BrdU positive, BrdU/ S100β (oder GFAP) positive, BrdU/ NeuN positive, DCX positive, triangulär geformte DCX positive und ovoid geformte DCX positive Zellen.

### ***BrdU+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle Ebenen der Region DMv (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 6,846, p = 0,033; A.8.25: H (2) = 8,607, p = 0,014; A.6.75: H (2) = 8,783, p = 0,012; A.5.50: H (2) = 10,349, p = 0,006; A.4.25: H (2) = 10,687, p = 0,005).

Es lassen sich zwischen der KG und BT in allen Ebenen signifikante Unterschiede nach dem post-hoc Test finden. Die KG und BT unterscheiden sich in allen Ebenen mit Ausnahme der Ebene A.8.25 (Abb.23a, siehe Anhang Tabelle 43A). In beiden Fällen sind in der KG mehr BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> als in den Trainingsgruppen zu zählen. So weist in der Ebene A.4.25 die KG  $18,11 \pm 5,76$  Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zu  $5,20 \pm 1,30$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und  $2,60 \pm 1,16$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT auf (Tabelle 23, siehe Anhang Tabelle 43A). Zwischen den beiden Trainingsgruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede finden (Abb.23a, siehe Anhang Tabelle 43A).

### ***BrdU-S100β/GFAP+-Zellen***

Alle Ebenen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der BrdU-S100β/GFAP + Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region DMv im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 16,435, p <0,001; A.8.25: H (2) = 17,648, p <0,001; A.6.75: H (2) = 17,131, p <0,001; A.5.50: H (2) = 18,838, p <0,001; A.4.25: H (2) = 16,835, p <0,001).

Die KG unterscheidet sich nach dem post-hoc Test in allen Ebenen der Region DMv von den beiden Trainingsgruppen signifikant in der Anzahl der BrdU-S100β/GFAP+-Zellen (Abb.23b, siehe Anhang Tabelle 43B). Dabei lassen sich in der KG in jeder Ebene mehr BrdU-S100β/GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zählen als in der BT und in der FT. So liegt die Anzahl BrdU-S100β/GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region DMv in der Ebene A.4.25 bei  $13,75 \pm 5,86$  in der KG, in der BT nur bei  $0,25 \pm 0,11$  und bei  $0,27 \pm 0,14$  in der FT (Tabelle 23, siehe Anhang Tabelle 43B). Die beiden Trainingsgruppen unterscheiden sich nur in der Ebene A.9.50 voneinander, wobei in dieser Ebene mehr BrdU-S100β+-Zellen in der FT ( $1,95 \pm 1,33$ ) als in der BT ( $0,12 \pm 0,12$ ) zu zählen sind (Tabelle 23, Abb.23b, siehe Anhang Tabelle 43b).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Verteilung BrdU-NeuN+-Zellen zeigt nur in der Ebene A.8.25 in der Region DMv Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.8.25: H (2) = 11,024, p = 0,004).

Die KG unterscheidet sich in der Ebene A.8.25 in der Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> von den beiden Trainingsgruppen, wobei in der KG ( $0,95 \pm 0,33$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) weniger BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> als in der BT ( $3,80 \pm 0,89$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) und der FT ( $5,63 \pm 1,29$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) zu finden sind (Tabelle 23, Abb.23c, siehe Anhang Tabelle 43A).

### ***DCX+-Zellen***

In allen Ebenen der anterior-posterior Achse der Hippocampusformation lassen sich Unterschiede in der Anzahl DCX+-Zellen in der Region DMv im Vergleich zwischen den drei Gruppen finden (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 14,600$ ,  $p = 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 19,589$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 21,525$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 16,757$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 20,211$ ,  $p < 0,001$ ).

Die Verteilung der DCX+-Zellen weist in allen Ebenen nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede zwischen der KG und der BT, der KG und der FT, sowie der BT und der FT auf (Abb.23d, siehe Anhang Tabelle 43B). Dabei zeigt sich in allen Ebenen in der KG eine höhere Anzahl DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> als in den Trainingsgruppen und in der BT eine geringere Anzahl DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> als in der KG und der FT. Exemplarisch liegt die Anzahl DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.8.25 bei  $30,10 \pm 3,82$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG,  $3,15 \pm 0,90$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und  $11,81 \pm 3,60$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 23, Abb.23d, siehe Anhang Tabelle 43B).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Die Verteilung der triangulären DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region DMv in allen Regionen zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 10,261$ ,  $p = 0,006$ ; A.8.25:  $H(2) = 17,668$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 20,988$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 19,247$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 15,995$ ,  $p < 0,001$ ).

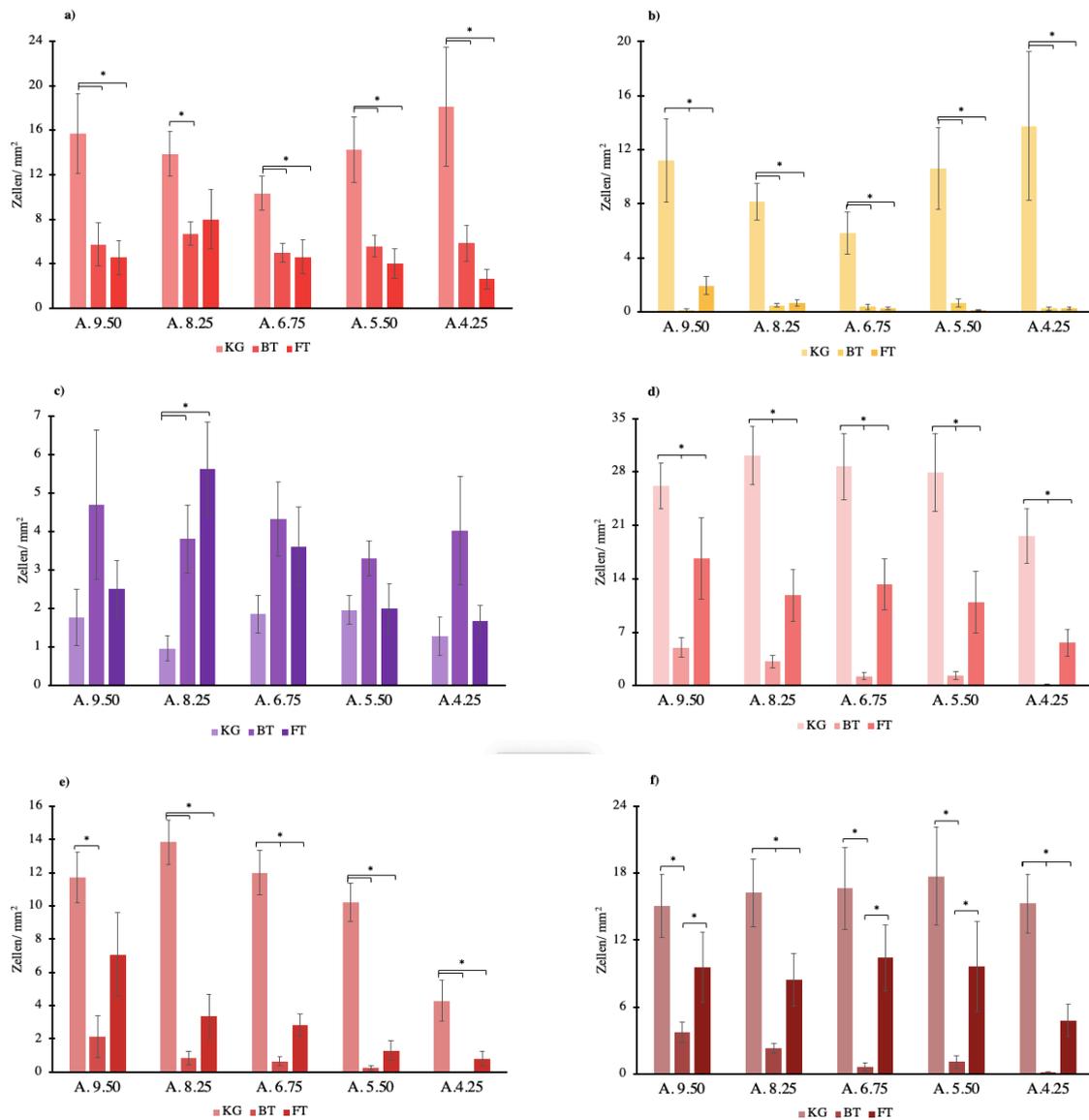
Die KG weist signifikante Unterschiede zu der BT nach dem post-hoc Test in jeder Ebene auf, wobei die Anzahl der triangulären DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG, in jeder Ebene die der BT übersteigt (Abb.23e, siehe Anhang Tabelle 43B). So beträgt die Anzahl dieser Zellen beispielsweise in der Ebene A.8.25  $13,84 \pm 1,35$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG und  $3,34 \pm 1,42$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 23, siehe Anhang Tabelle 43B). Ebenso lassen sich in der KG signifikante Unterschiede zur FT in den Ebenen A.8.25, A.6.75, A.5.50 und A.4.25 finden. Auch in diesem Vergleich lässt sich in der KG eine höhere Anzahl triangulärer DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> als in der Trainingsgruppe finden (Abb.23e, siehe Anhang Tabelle 43B). Die beiden Trainingsgruppen unterscheiden sich hingegen nur in der Ebene A.6.75. So liegt die Anzahl triangulärer DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in dieser Ebene bei  $0,64 \pm 0,27$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT

und bei  $2,83 \pm 0,72$  Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der FT (Tabelle 23, Abb.23e, siehe Anhang Tabelle 43B).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Alle Ebenen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der ovoiden DCX+ Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der Region DMv im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 11,541$ ,  $p = 0,003$ ; A.8.25:  $H(2) = 17,176$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 19,759$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 14,748$ ,  $p < 0,001$ ; A.4.25:  $H(2) = 19,973$ ,  $p < 0,001$ ).

Zwischen der BT und KG und zwischen der BT und FT lassen sich in allen Ebenen nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede finden (Abb.23f, siehe Anhang Tabelle 43B). Dabei lassen sich in der BT weniger ovoide DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  als in der KG und der FT finden (Tabelle 23, siehe Anhang Tabelle 43B). Zudem lassen sich in der KG in der Ebene A.8.25 und Ebene A.4.25 signifikant weniger ovoide DCX+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  als in der FT zählen (Tabelle 23, Abb.23f, siehe Anhang Tabelle 43B).



**Abb.23: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMv Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro  $\text{mm}^2$  ( $MW \pm SE$ ) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100 $\beta$  (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*:  $p < 0,05$ ) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 43).

## **Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen**

### ***BrdU+-Zellen***

Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich in der Region DMv zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.24a, b).

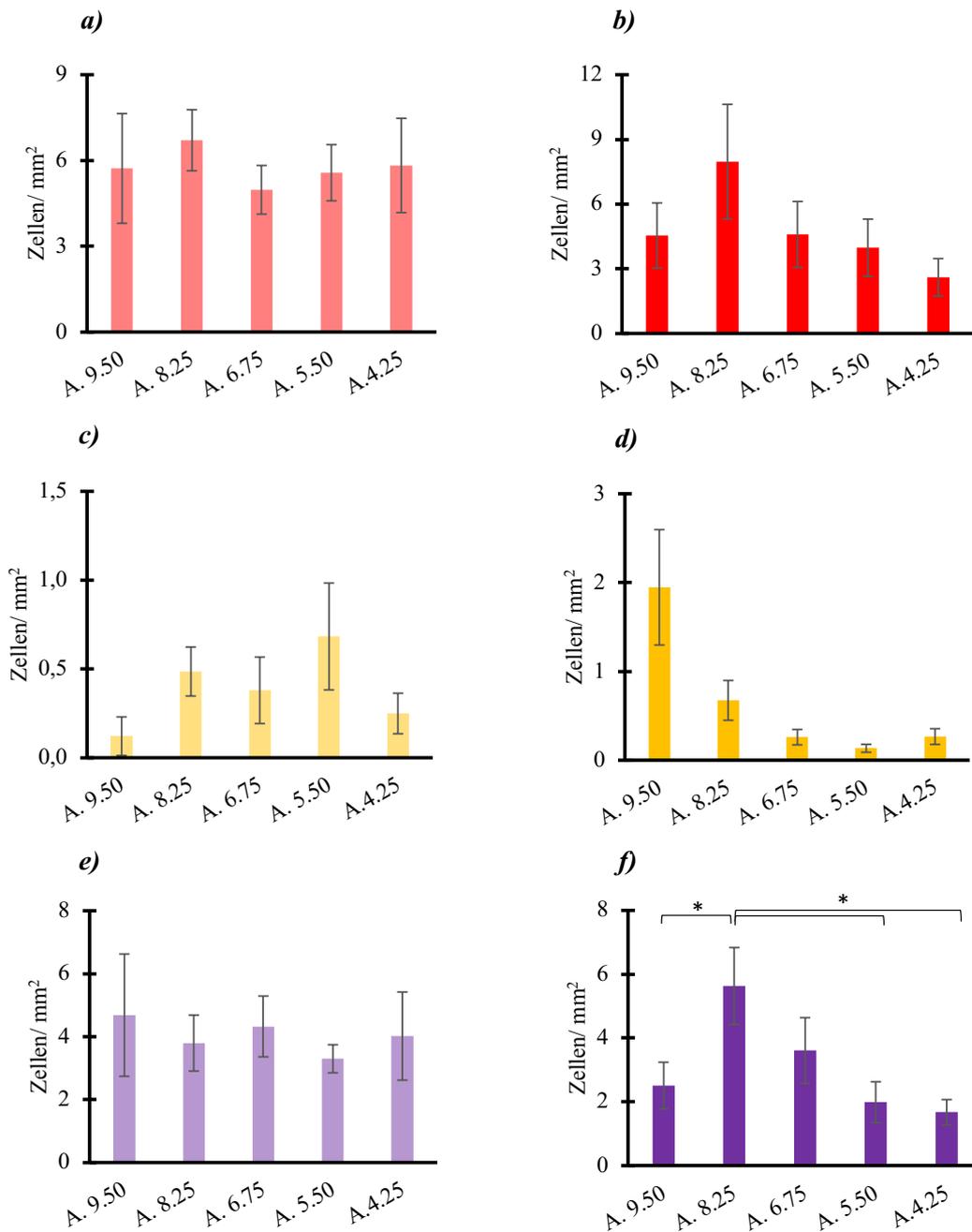
### ***BrdU-S100β+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-S100β+-Zellen unterscheidet sich in der Region DMv zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.24c, d).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU-NeuN+-Zellen zeigt für die FT signifikante Unterschiede entlang der anterior-posterior Achse für die Region DMv (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 4) = 11,056, p = 0,026$ ).

Dabei zeigen sich diese Unterschiede nach dem post-hoc Test zwischen der Ebene A.8.25 und den Ebenen A.9.50, A.5.50 und A.4.25 (Abb.24e, f; siehe Anhang Tabelle 54). Die Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.8.25 ist dabei höher als in den drei Ebenen und beträgt beispielsweise für die Ebene A.4.25  $1,67 \pm 0,42$  Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zu  $5,63 \pm 1,29$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.8.25 (Tabelle 23, siehe Anhang Tabelle 54).



**Abb.24: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DMv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), BrdU+S100β+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), BrdU+NeuN+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.8.25 bis A.4.25 der ventralen dorsomedialen Region (DMv). Die Sterne (\*: p<0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 53).

### ***DCX+-Zellen***

Innerhalb der Trainingsgruppen lassen sich für die Verteilung der DCX+-Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der Region DMv nur Unterschiede in der BT finden (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 4) = 15,071, p = 0,005$ ).

Dabei lassen sich in der Ebene A.4.25 nach dem post-hoc Test signifikant weniger DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> Zellen finden als in allen anderen Ebenen. Dazu unterscheidet sich die Ebene A.9.50 ( $4,99 \pm 1,41$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) von den Ebenen A.6.75 ( $1,23 \pm 0,46$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) und A.5.50 ( $1,34 \pm 0,56$  Zellen pro mm<sup>2</sup>), wobei mehr Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.9.50 als in den beiden anderen Ebenen zu finden sind (Abb.25a, b; Tabelle 23, siehe Anhang Tabelle 55).

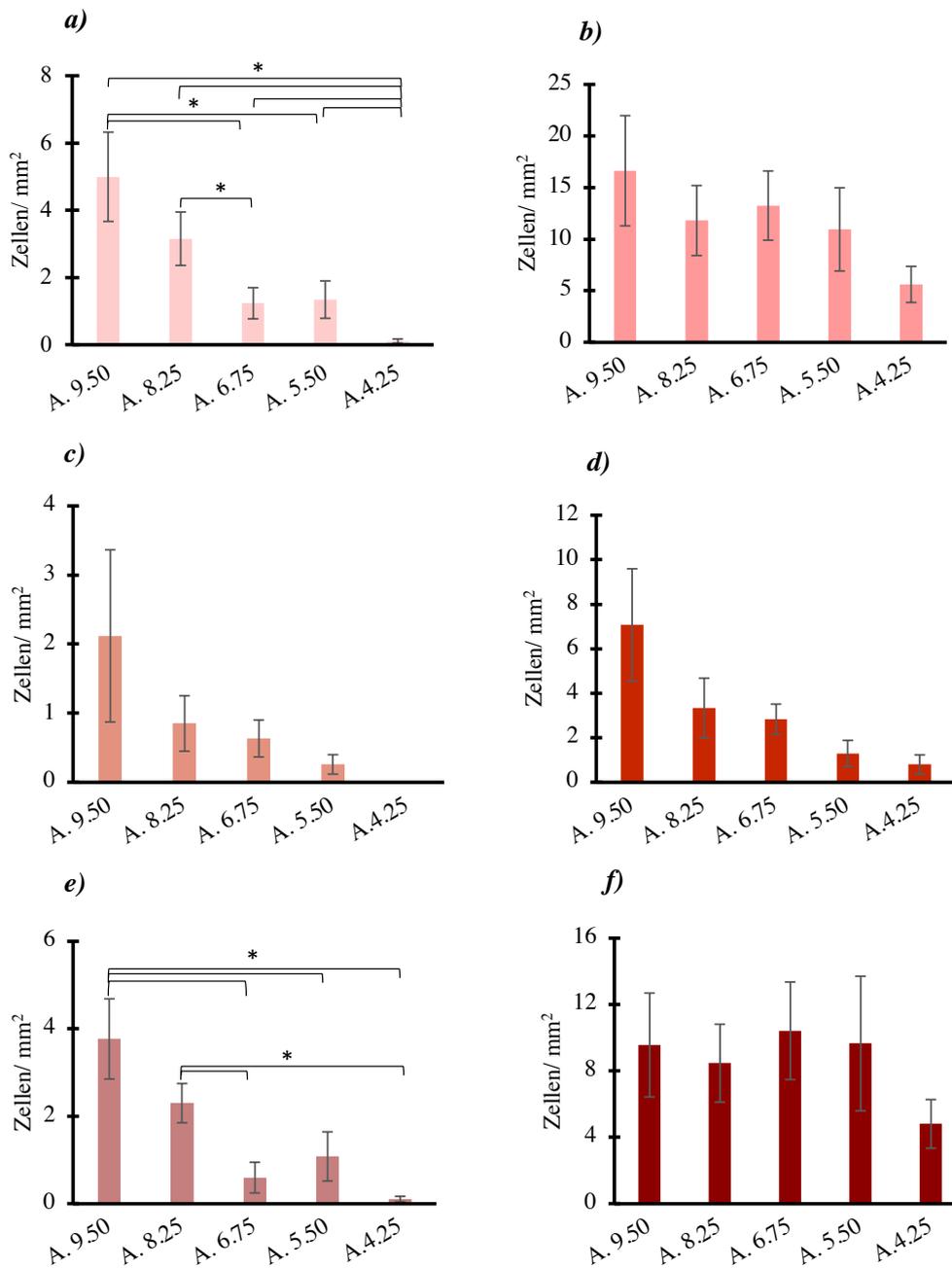
### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Die Zahl der triangulären DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region DMv zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.25c, d).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Die BT weist im Gegensatz zur FT Unterschiede in der Anzahl ovoider DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Region DMv entlang des anterior-posterior Verlaufs auf (Friedman ANOVA: BT  $\chi^2(N = 10, df = 4) = 18,684, p = 0,001$ ).

Zwischen den Ebenen A.9.50 und den Ebenen A.6.75, A.5.50 und A.4.25 zeigen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede. Ebenso unterscheidet sich die Ebene A.8.25 von den Ebenen A.6.75 und A.4.25 (Abb.25e, f; siehe Anhang Tabelle 56). Die Zellzahl pro mm<sup>2</sup> in den Ebenen A.9.50 ( $3,77 \pm 0,97$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) und A.8.25 ( $2,30 \pm 0,51$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) ist dabei höher als in den verglichenen Ebenen, wie beispielsweise in der Ebene A.4.25 ( $0,11 \pm 0,08$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Abb.25e, f; siehe Anhang Tabelle 56).



**Abb.25: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DMv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), triangulären DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), ovoiden DCX<sup>+</sup>-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.9.50 bis A.4.25 der ventralen dorsomedialen Region (DMv). Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 55, Tabelle 56).

### 3.3.6 Dorsolaterale Region (DLd)

#### Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

Tabelle 24 zeigt die durchschnittlichen Zellzahlen der hippocampalen Unterregionen DLd der verschiedenen Gruppen von anterior (A.9.50) nach posterior (A.5.50).

<b>A) KG</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>
<b>BrdU+</b>	13,35 ± 3,33	15,72 ± 3,49	13,21 ± 1,59	24,64 ± 11,08
<b>BrdU+/ GFAP+</b>	9,42 ± 2,56	10,21 ± 2,71	8,73 ± 1,76	20,63 ± 10,47
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	1,45 ± 0,62	1,33 ± 0,29	1,30 ± 0,36	1,22 ± 0,61
<b>DCX+ (gesamt)</b>	55,84 ± 6,82	58,81 ± 5,16	54,93 ± 5,31	64,05 ± 10,39
<b>DCX+ tri</b>	22,09 ± 2,49	23,37 ± 2,50	19,04 ± 1,60	18,21 ± 3,40
<b>DCX+ ovo</b>	33,77 ± 7,57	34,93 ± 6,35	35,64 ± 5,71	45,98 ± 9,53

<b>B) BT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>
<b>BrdU+</b>	3,09 ± 0,82	5,37 ± 1,10	4,70 ± 1,28	3,86 ± 0,98
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,34 ± 0,22	0,13 ± 0,13	0,80 ± 0,40	0,70 ± 0,37
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	1,86 ± 0,51	3,85 ± 0,78	3,49 ± 1,17	2,78 ± 0,74
<b>DCX+ (gesamt)</b>	2,83 ± 1,06	2,61 ± 1,03	2,14 ± 0,96	1,40 ± 0,91
<b>DCX+ tri</b>	0,65 ± 0,27	0,38 ± 0,24	0,67 ± 0,42	0,37 ± 0,35
<b>DCX+ ovo</b>	2,18 ± 0,85	2,23 ± 0,90	1,47 ± 0,77	1,03 ± 0,65

<b>C) FT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>
<b>BrdU+</b>	6,06 ± 1,76	9,33 ± 2,37	6,35 ± 2,22	6,91 ± 1,67
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,97 ± 0,46	0,84 ± 0,53	0,49 ± 0,26	1,22 ± 0,68
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	4,54 ± 1,27	6,87 ± 1,79	4,49 ± 1,70	2,63 ± 0,91
<b>DCX+ (gesamt)</b>	19,36 ± 2,60	20,51 ± 2,59	16,46 ± 2,38	18,69 ± 4,98
<b>DCX+ tri</b>	7,13 ± 1,20	7,22 ± 1,74	3,40 ± 1,06	4,62 ± 1,32
<b>DCX+ ovo</b>	12,22 ± 1,96	13,30 ± 2,34	13,06 ± 2,52	14,07 ± 4,79

**Tabelle 24: MW der Region DLd in der anterior-posterior Achse**

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) der Kontrollgruppe (A), Box-Trainingsgruppe (B) und Freiflug-Trainingsgruppe (C). Die Zeilen zeigen die sechs verschiedenen Zellarten an: BrdU positive, BrdU/ S100β (oder GFAP) positive, BrdU/ NeuN positive, DCX positive, triangulär geformte DCX positive und ovoid geformte DCX positive Zellen.

### ***BrdU+-Zellen***

Die Verteilung der BrdU+-Zellen zeigt zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede für alle getesteten Ebenen der Region DLd (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 8,525$ ,  $p = 0,014$ ; A.8.25:  $H(2) = 8,510$ ,  $p = 0,014$ ; A.6.75:  $H(2) = 9,621$ ,  $p = 0,008$ ; A.5.50:  $H(2) = 9,346$ ,  $p = 0,009$ ).

Zwischen der KG und der BT lassen sich in allen vier Ebenen nach dem post-hoc Test Unterschiede finden, wobei in der KG mehr BrdU+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  als in der BT zu finden sind (Abb.26a). So liegt die Anzahl BrdU+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der Ebene A.5.50 bei  $24,64 \pm 11,08$  Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der KG verglichen zu  $3,86 \pm 0,98$  Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der BT (Tabelle 24). In der Ebene A.6.75 sind signifikant mehr Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der KG ( $13,21 \pm 1,59$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) als der FT ( $6,35 \pm 2,22$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) zu zählen (Tabelle 24, Abb.26a).

### ***BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen***

Für alle Ebenen lassen sich Unterschiede in der Anzahl der BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der Region DLd entlang der anterior-posterior Achse zwischen den drei Gruppen finden (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 15,455$ ,  $p < 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 19,621$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 17,935$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 12,736$ ,  $p = 0,002$ ; A.4.25:  $H(2) = 7,971$ ,  $p = 0,019$ ).

In allen Ebenen übersteigt die Anzahl der der BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der KG die in den beiden Trainingsgruppen (Abb.26b). In der Ebene A.8.25 liegt so die Anzahl BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  bei  $10,21 \pm 2,71$  Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der KG,  $0,13 \pm 0,13$  Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der BT und  $0,84 \pm 0,53$  Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der FT (Tabelle 24).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Nur die Ebene A.8.25 weist Unterschiede in der Verteilung der BrdU-NeuN+-Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der Region DLd im Gruppenvergleich auf (Kruskal-Wallis-Test: A.8.25:  $H(2) = 9,522$ ,  $p = 0,009$ ).

In dieser Ebene lässt sich nach dem post-hoc Test eine signifikant geringere Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro  $\text{mm}^2$  in der KG ( $1,33 \pm 0,29$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) im Vergleich zu den beiden Trainingsgruppen BT ( $3,85 \pm 0,78$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) und FT ( $6,87 \pm 1,79$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ) finden (Tabelle 24, Abb.26c, siehe Anhang Tabelle 57).

### ***DCX+-Zellen***

Alle Ebenen unterscheiden sich in der Region DLd signifikant in der Anzahl der DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 24,380, p <0,001; A.8.25: H (2) = 24,964, p <0,001; A.6.75: H (2) = 23,955, p <0,001; A.5.50: H (2) = 23,941, p <0,001).

Es zeigen sich nach dem post-hoc Test für alle Ebenen signifikante Unterschiede zwischen der KG und den beiden Trainingsgruppen, sowie zwischen den beiden Trainingsgruppen selbst (Abb.26d). Dabei ist die Anzahl DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG größer als in den Trainingsgruppen und die Anzahl dieser Zellen in der FT größer als in der BT. In der Ebene A.5.50 lassen sich so 64,05 ± 10,39 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG, 1,40 ± 0,91 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und 18,69 ± 4,98 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT zählen (Tabelle 24).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Es lassen sich zwischen den drei Versuchsgruppen in allen Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Region DLd Unterschiede in der Verteilung der triangulären DCX+-Zellen finden (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 23,776, p <0,001; A.8.25: H (2) = 22,600, p <0,001; A.6.75: H (2) = 21,298, p <0,001; A.5.50: H (2) = 20,553, p <0,001).

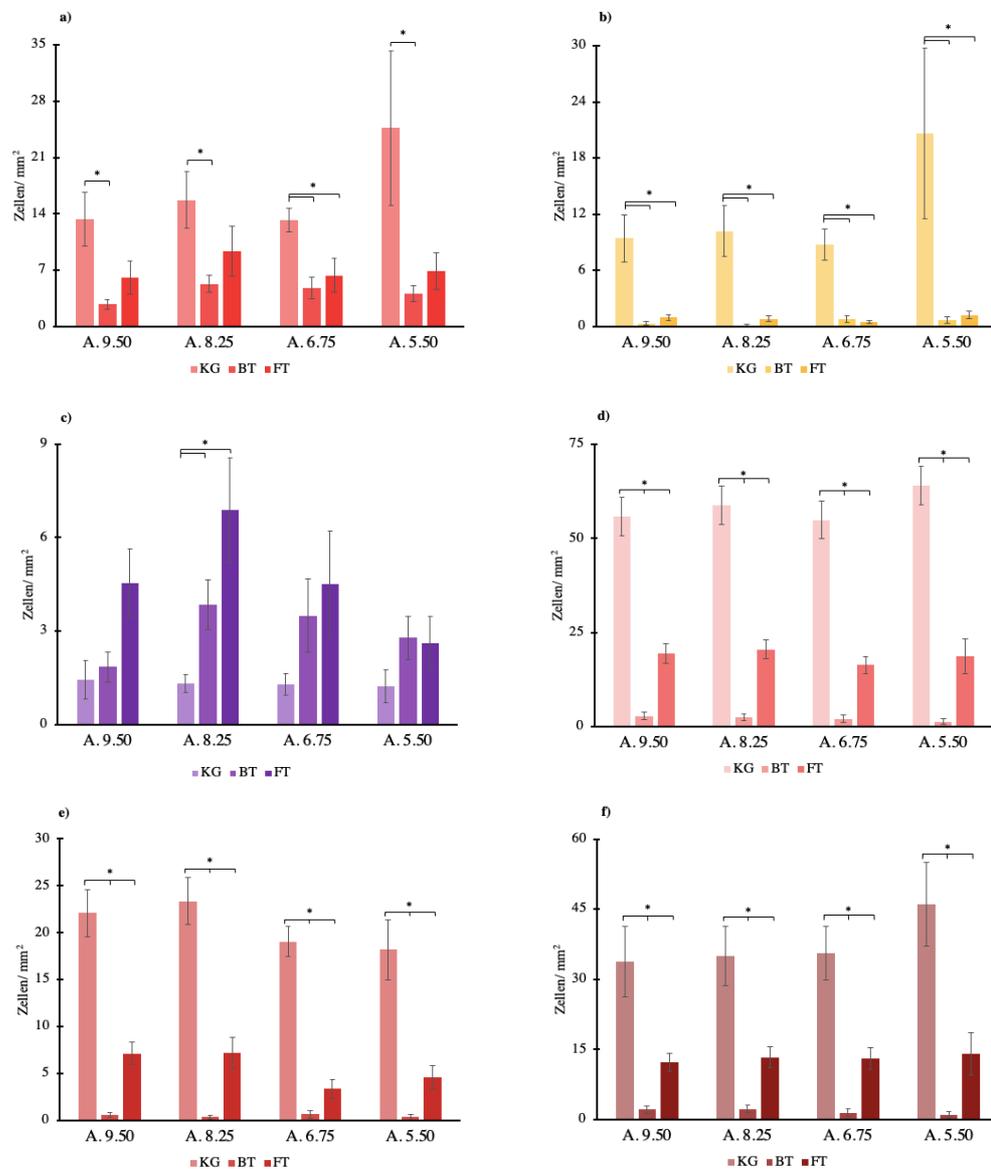
Alle Gruppen unterscheiden sich in allen Ebenen nach dem post-hoc Test signifikant (Abb.26e, siehe Anhang Tabelle 57). Dabei ist die Anzahl triangulärer DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> analog zur Verteilung der Gesamtanzahl DCX-Zellen in den vier Ebenen im Vergleich in der KG am größten und in der BT am geringsten. Für die Ebene A.8.25 lassen sich demnach eine durchschnittliche Anzahl von 23,37 ± 2,50 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG, 7,22 ± 1,74 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT und 0,38 ± 0,24 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT zeigen (Tabelle 24, siehe Anhang Tabelle 57).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Alle Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Region DLd unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der ovoiden DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 19,107, p <0,001; A.8.25: H (2) = 20,193, p <0,001; A.6.75: H (2) = 21,525, p <0,001; A.5.50: H (2) = 20,432, p <0,001).

Auch hier unterscheiden sich nach dem post-hoc Test alle drei Gruppen in allen Ebenen voneinander durch eine höhere Anzahl ovoider DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG als in den Trainingsgruppen und einer geringeren Anzahl dieser Zellart in der BT im Vergleich zur FT.

So liegt in der Ebene A.5.50 die Anzahl ovoider DCX+ Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG bei  $45,98 \pm 9,53$  Zellen pro mm<sup>2</sup>, in der BT bei  $1,03 \pm 0,65$  Zellen pro mm<sup>2</sup> und in der FT bei  $14,07 \pm 4,79$  Zellen pro mm<sup>2</sup> (Tabelle 24, Abb.26f, siehe Anhang Tabelle 57).



**Abb.26: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DLd Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> (MW±SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100β (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

## **Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen**

### ***BrdU+-Zellen***

Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich in der Region DLd zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.27a, b).

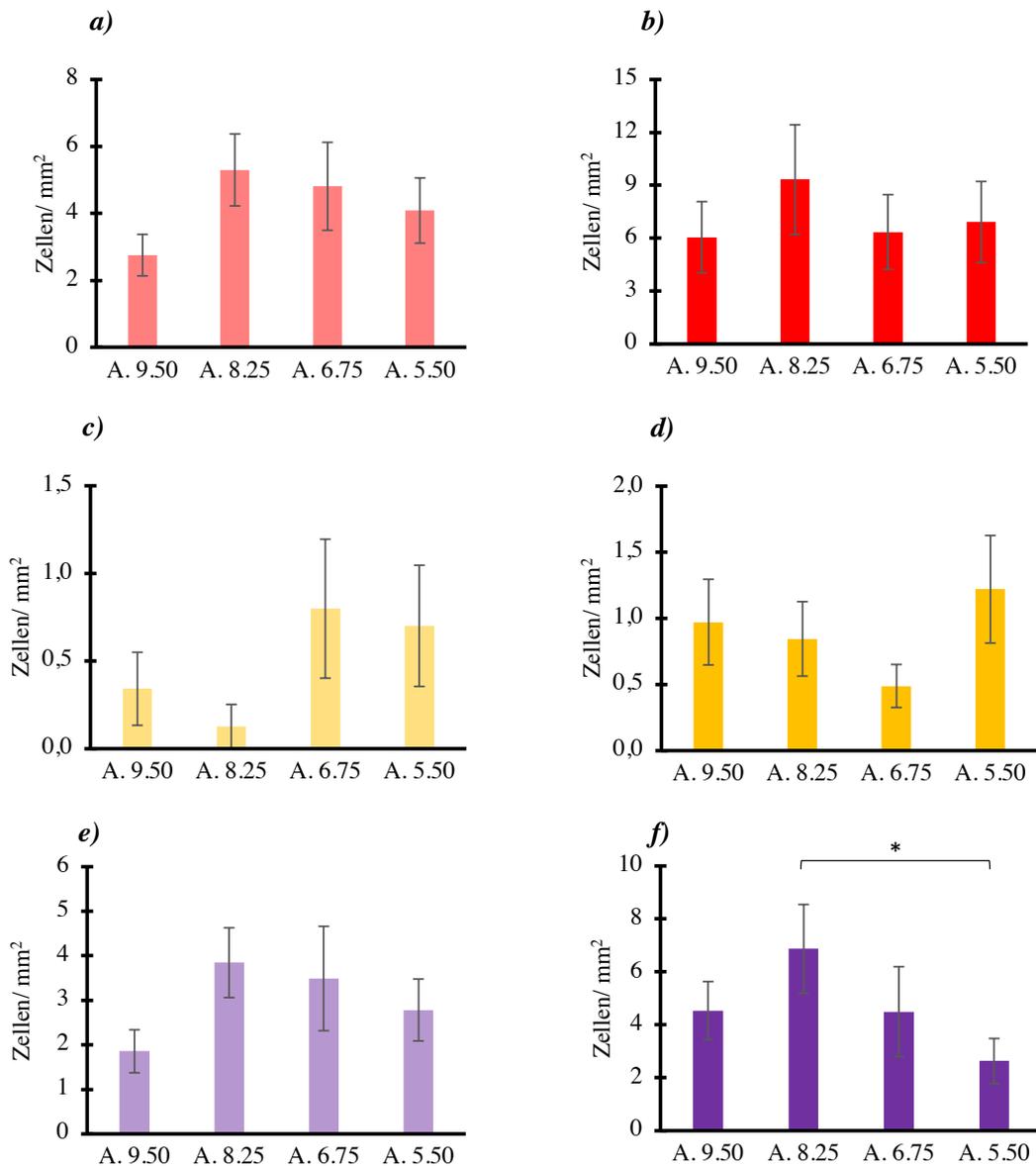
### ***BrdU-S100 $\beta$ +-Zellen***

Die Zahl der BrdU-S100 $\beta$ +-Zellen unterscheidet sich in der Region DLd zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.27c, d).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Nur innerhalb der FT zeigen sich Unterschiede in der Verteilung der BrdU-NeuN+-Zellen entlang der anterior-posterior Achse (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 9, df = 3) = 8,163, p = 0,043$ ).

Dabei zeigt sich im post-hoc Test eine signifikant höhere Anzahl BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der Ebene A.8.25 ( $6,87 \pm 1,79$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) als in der Ebene A.5.50 ( $2,63 \pm 0,91$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Abb.27e, f; Tabelle 24, siehe Anhang Tabelle 57).



**Abb.27: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DLd in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), BrdU+S100β+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), BrdU+NeuN+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.9.50 bis A.4.25 der dorsalen dorsolateralen Region (DLd). Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 57).

### ***DCX+-Zellen***

Die Zahl der DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region DLd zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.28a, b).

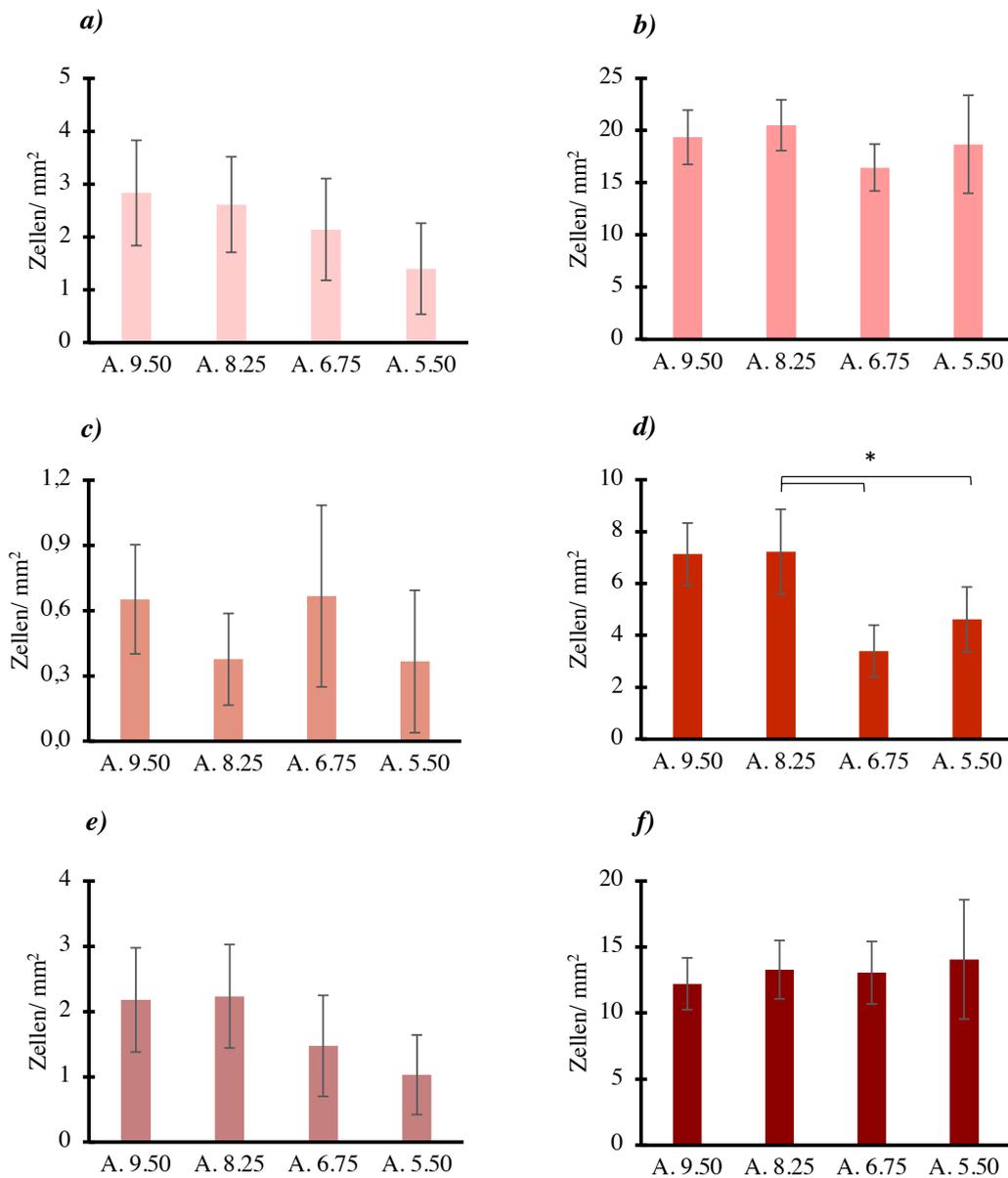
### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Es lassen sich Unterschiede in der Anzahl triangulärer DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT jedoch nicht in der BT entlang der anterior-posterior Achse der Region DLd finden (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 10, df = 3) = 11,235, p = 0,011$ )).

Dabei zeigen sich nach dem post-hoc Test diese Unterschiede zwischen der Ebene A.8.25 ( $20,51 \pm 2,59$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) und den Ebenen A.6.75 ( $16,46 \pm 2,38$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) und A.5.50 ( $18,69 \pm 4,98$  Zellen pro mm<sup>2</sup>). Die Anzahl der DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> ist dabei in beiden Fällen in der Ebene A.8.25 größer (Tabelle 24, Abb.28c, d; siehe Anhang Tabelle 58).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Die Zahl der ovoider DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region DLd zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.28e, f).



**Abb.28: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DLd in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), triangulären DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), ovoiden DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.9.50 bis A.4.25 der dorsalen dorsolateralen Region (DLd). Die Sterne (\*: p <0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 44B).

### 3.3.7 Dorsolaterale Region (DLv)

#### Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen

Tabelle 25 zeigt die durchschnittlichen Zellzahlen der hippocampalen Unterregionen DLv der verschiedenen Gruppen von anterior (A.9.50) nach posterior (A.4.25).

<b>A) KG</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>
<b>BrdU+</b>	21,73 ± 4,52	18,93 ± 3,08	16,01 ± 3,03	15,94 ± 4,01
<b>BrdU+/ GFAP+</b>	15,65 ± 3,80	9,15 ± 1,50	6,45 ± 1,89	8,91 ± 3,61
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	2,92 ± 0,89	3,12 ± 0,71	5,44 ± 2,09	5,23 ± 1,57
<b>DCX+ (gesamt)</b>	63,03 ± 5,42	68,25 ± 6,97	71,98 ± 10,26	65,58 ± 6,91
<b>DCX+ tri</b>	23,76 ± 2,15	25,21 ± 2,12	22,82 ± 2,83	21,60 ± 3,47
<b>DCX+ ovo</b>	39,14 ± 7,33	42,96 ± 7,82	49,12 ± 9,74	44,19 ± 7,10

<b>B) BT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>
<b>BrdU+</b>	9,73 ± 2,53	14,63 ± 3,41	11,92 ± 3,13	5,84 ± 1,56
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,37 ± 0,19	0,62 ± 0,27	1,31 ± 0,70	0,00 ± 0,00
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	7,73 ± 2,25	10,62 ± 2,91	8,23 ± 2,26	4,71 ± 1,08
<b>DCX+ (gesamt)</b>	6,70 ± 1,63	4,61 ± 1,20	8,12 ± 2,19	4,02 ± 1,10
<b>DCX+ tri</b>	1,65 ± 0,55	1,05 ± 0,50	2,14 ± 0,77	0,51 ± 0,33
<b>DCX+ ovo</b>	5,04 ± 1,33	4,09 ± 0,83	5,98 ± 1,71	3,52 ± 1,04

<b>C) FT</b>	<b>A.9.50</b>	<b>A.8.25</b>	<b>A.6.75</b>	<b>A.5.50</b>
<b>BrdU+</b>	9,48 ± 2,48	10,81 ± 1,02	11,09 ± 4,16	9,32 ± 2,64
<b>BrdU+/ S100β+</b>	0,79 ± 0,38	0,25 ± 0,16	0,11 ± 0,11	0,23 ± 0,14
<b>BrdU+/ NeuN+</b>	6,94 ± 1,34	6,41 ± 1,53	8,11 ± 2,67	6,61 ± 2,29
<b>DCX+ (gesamt)</b>	26,10 ± 5,69	29,55 ± 4,23	18,71 ± 2,96	28,22 ± 7,86
<b>DCX+ tri</b>	10,75 ± 3,25	10,64 ± 1,80	6,13 ± 1,44	6,99 ± 2,48
<b>DCX+ ovo</b>	15,35 ± 3,04	18,92 ± 3,22	12,58 ± 2,09	21,24 ± 6,49

**Tabelle 25: MW der Region DLv in der anterior-posterior Achse**

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Zellzahlen pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) der Kontrollgruppe (A), Box-Trainingsgruppe (B) und Freiflug-Trainingsgruppe (C). Die Zeilen zeigen die sechs verschiedenen Zellarten an: BrdU positive, BrdU/ S100β (oder GFAP) positive, BrdU/ NeuN positive, DCX positive, triangulär geformte DCX positive und ovoid geformte DCX positive Zellen.

### ***BrdU+-Zellen***

Zwischen den drei Versuchsgruppen lassen sich für die Region DLv keine Unterschiede in der Anzahl der BrdU+-Zellen pro mm<sup>2</sup> entlang der anterior-posterior Achse finden (Abb.29a, siehe Anhang Tabelle 45A).

### ***BrdU-S100β/GFAP+-Zellen***

Für alle Ebenen zeigen sich Unterschiede in der Anzahl BrdU-S100β/GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> im Vergleich der drei Gruppen entlang der anterior-posterior Achse (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 15,990, p <0,001; A.8.25: H (2) = 19,408, p <0,001; A.6.75: H (2) = 14,551, p <0,001; A.5.50: H (2) = 18,300, p <0,001).

Für alle Ebenen lassen sich dabei Unterschiede zwischen der KG und den beiden Trainingsgruppen finden, wobei die Anzahl BrdU-S100β/GFAP+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG größer ist als in der BT und FT. In der Ebene A.9.50 lassen sich dementsprechend durchschnittlich 9,42 ± 2,56 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG gegenüber 0,34 ± 0,22 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und 0,97 ± 0,46 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT zählen (Tabelle 25, Abb.29b, siehe Anhang Tabelle 45A).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Zwischen den drei Versuchsgruppen lassen sich für die Region DLv keine Unterschiede in der Anzahl der BrdU-NeuN+-Zellen pro mm<sup>2</sup> entlang der anterior-posterior Achse finden (Abb.29c, siehe Anhang Tabelle 45A).

### ***DCX+-Zellen***

Alle Ebenen entlang der anterior-posterior Achse der Region DLv unterscheiden sich im Gruppenvergleich in der Anzahl DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50: H (2) = 20,436, p <0,001; A.8.25: H (2) = 22,561, p <0,001; A.6.75: H (2) = 21,194, p <0,001; A.5.50: H (2) = 20,704, p <0,001).

Nach dem post-hoc Test zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der KG und den beiden Trainingsgruppen, sowie zwischen den beiden Trainingsgruppen selbst in allen Ebenen (Abb.29d, siehe Anhang Tabelle 45B). Hierbei ist die Anzahl DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG größer als in der BT und FT und die Anzahl dieser Zellart in der FT größer als in der BT und beträgt exemplarisch in der Ebene A.9.50 55,84 ± 6,82 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG, 2,83 ± 1,06 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und 19,36 ± 2,60 Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 25, siehe Anhang Tabelle 45B).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

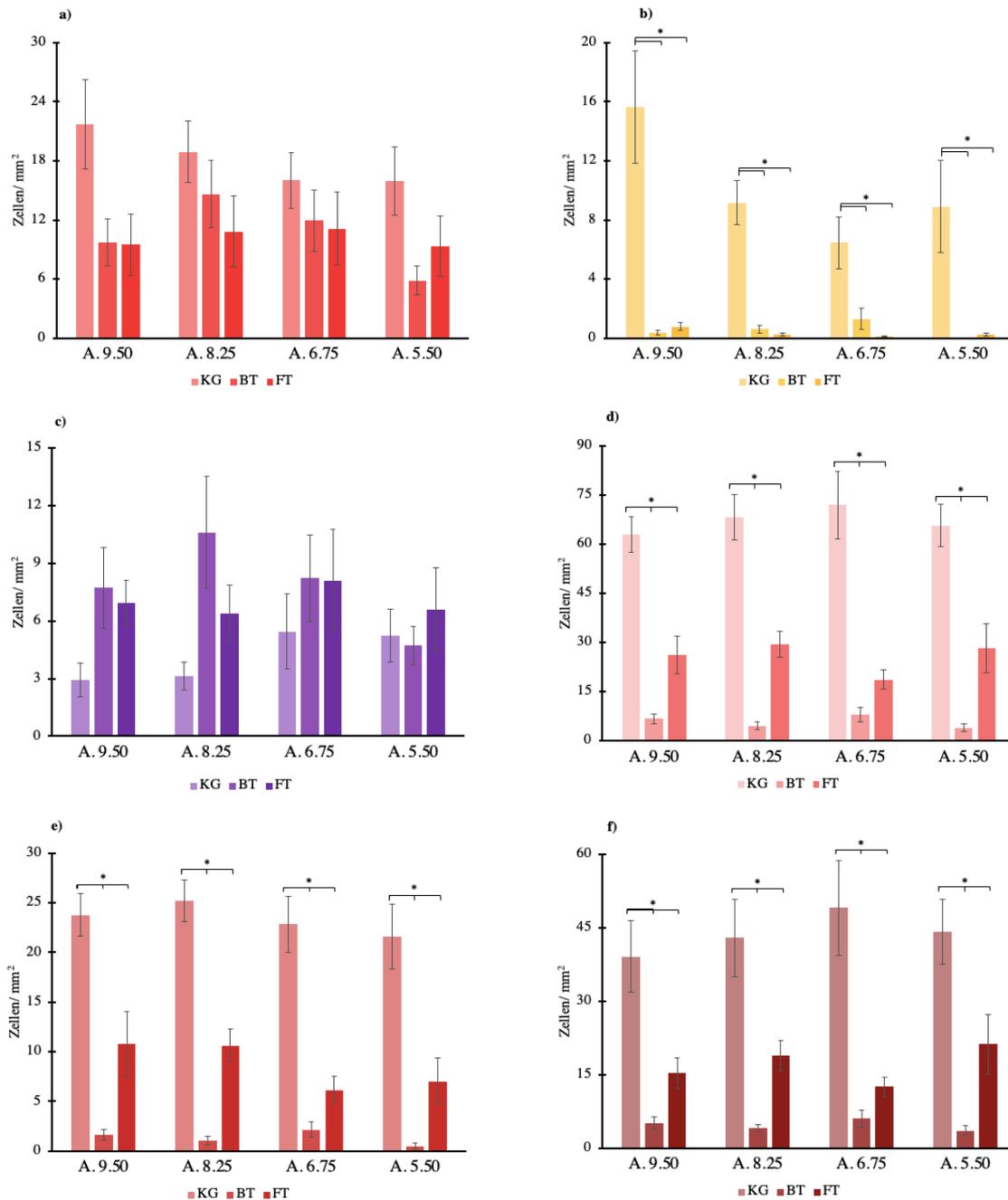
Für die Region DL<sub>v</sub> zeigen sich in allen Ebenen Unterschiede in der Verteilung der triangulären DCX+-Zellen entlang der anterior-posterior Achse (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 17,180$ ,  $p < 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 22,630$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 20,101$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) =$ ; A.4.25:  $H(2) = 18,339$ ,  $p < 0,001$ ).

Dabei unterscheiden sich in jeder Ebene die KG von der BT und FT, sowie die BT von der FT signifikant nach dem post-hoc Test (Abb.29e, siehe Anhang Tabelle 45B). Die Anzahl der triangulären DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> ist dabei in allen Vergleichen in der KG größer als in den Trainingsgruppen und in der BT kleiner als in der FT (Tabelle 25, siehe Anhang Tabelle 45B).

### **Ovoide DCX+-Zellen**

Die Verteilung der ovoiden DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> zeigt zwischen den drei Gruppen Unterschiede in allen Ebenen der Region DL<sub>v</sub> (Kruskal-Wallis-Test: A.9.50:  $H(2) = 16,488$ ,  $p < 0,001$ ; A.8.25:  $H(2) = 19,540$ ,  $p < 0,001$ ; A.6.75:  $H(2) = 19,562$ ,  $p < 0,001$ ; A.5.50:  $H(2) = 19,317$ ,  $p < 0,001$ ).

Auch hier lassen sich nach dem post-hoc Test signifikante Unterschiede zwischen der KG und der BT und FT, sowie der BT und FT finden, wobei die Anzahl ovoider DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG größer ist als in den Trainingsgruppen und in der BT kleiner ist als in den beiden Vergleichsgruppen. So finden sich in der Ebene A.6.75  $35,64 \pm 5,71$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG,  $1,47 \pm 0,77$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der BT und  $13,06 \pm 2,52$  Zellen pro mm<sup>2</sup> in der FT (Tabelle 25, Abb.29f, siehe Anhang Tabelle 45B).



**Abb.29: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DLv Region entlang der anterior-posterioren Achse**

Durchschnittliche Anzahl der Zellen pro  $\text{mm}^2$  (MW $\pm$ SE) der Kontrollgruppe (KG), Box-Trainingsgruppe (BT) und Freiflug-Trainingsgruppe (FT) in vier unterschiedlichen Ebenen von anterior nach posterior. Dabei ist in Abbildung a) die Verteilung der BrdU positiven Zellen, in b) der BrdU/S100 $\beta$  (GFAP), in c) der BrdU/NeuN, in d) der DCX positiven, in e) der triangulären DCX positiven und in f) der ovoiden DCX positiven Zellen dargestellt. Die Sterne (\*:  $p < 0,05$ ) kennzeichnen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Anhang Tabelle 45).

## **Vergleich der Anzahl neu entstandener Zellen innerhalb der einzelnen Trainingsgruppen**

### ***BrdU+-Zellen***

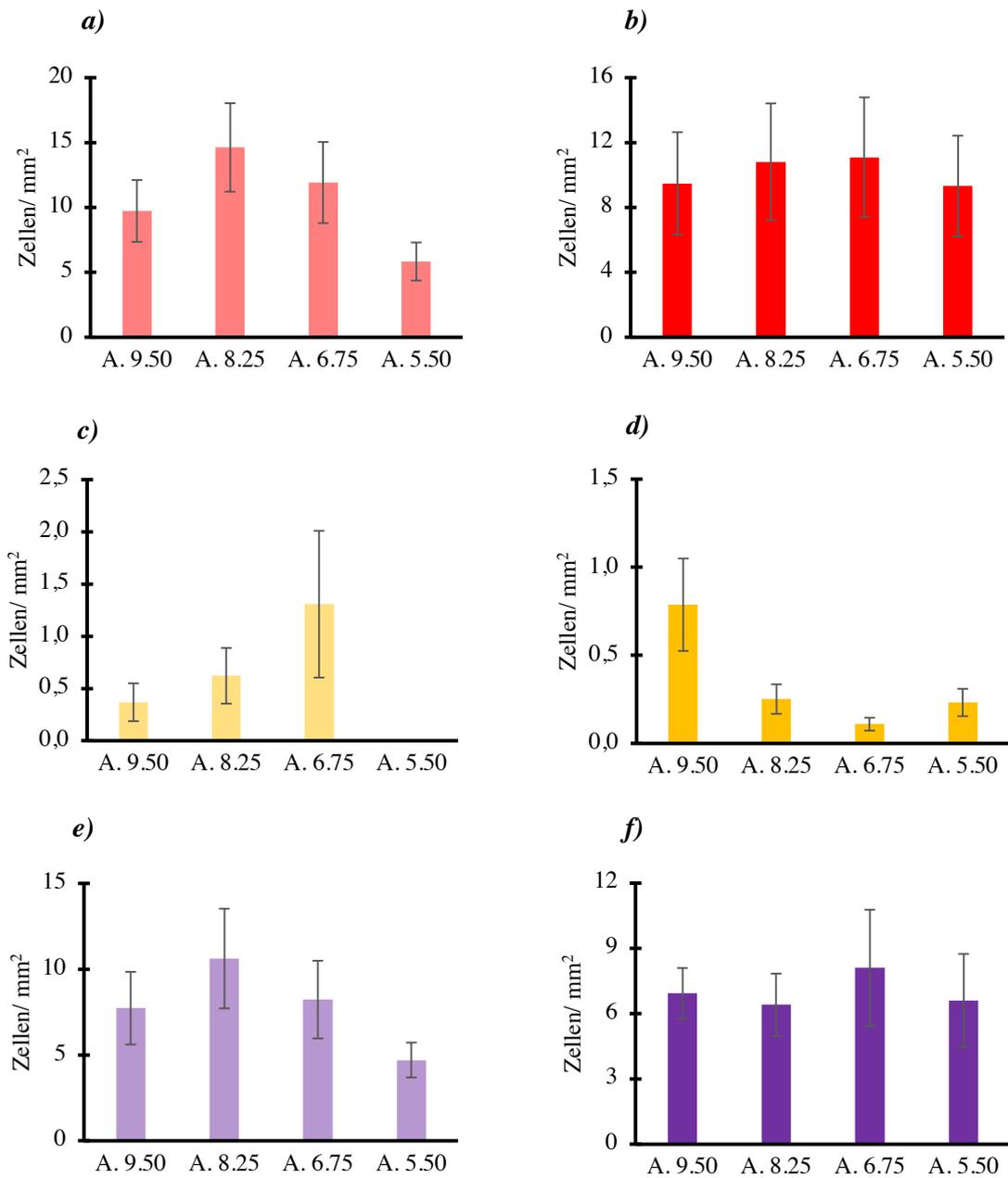
Die Zahl der BrdU+-Zellen unterscheidet sich in der Region DL<sub>v</sub> zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.30a,b).

### ***BrdU-S100β+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-S100β+-Zellen unterscheidet sich in der Region DL<sub>v</sub> zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.30c,d).

### ***BrdU-NeuN+-Zellen***

Die Zahl der BrdU-NeuN+-Zellen unterscheidet sich in der Region DL<sub>v</sub> zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.30e,f).



**Abb.30: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DLv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der BrdU+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), BrdU+S100β+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), BrdU+NeuN+ Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW ± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.9.50 bis A.4.25 der ventrale dorsolaterale Region (DLv). Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 59).

### ***DCX+-Zellen***

Lediglich in der FT lassen sich Unterschiede entlang der anterior-posterior Achse in der Region DLv in der Anzahl DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> finden (Friedman ANOVA: FT ( $\chi^2(N = 10, df = 3) = 8,939, p = 0,030$ )).

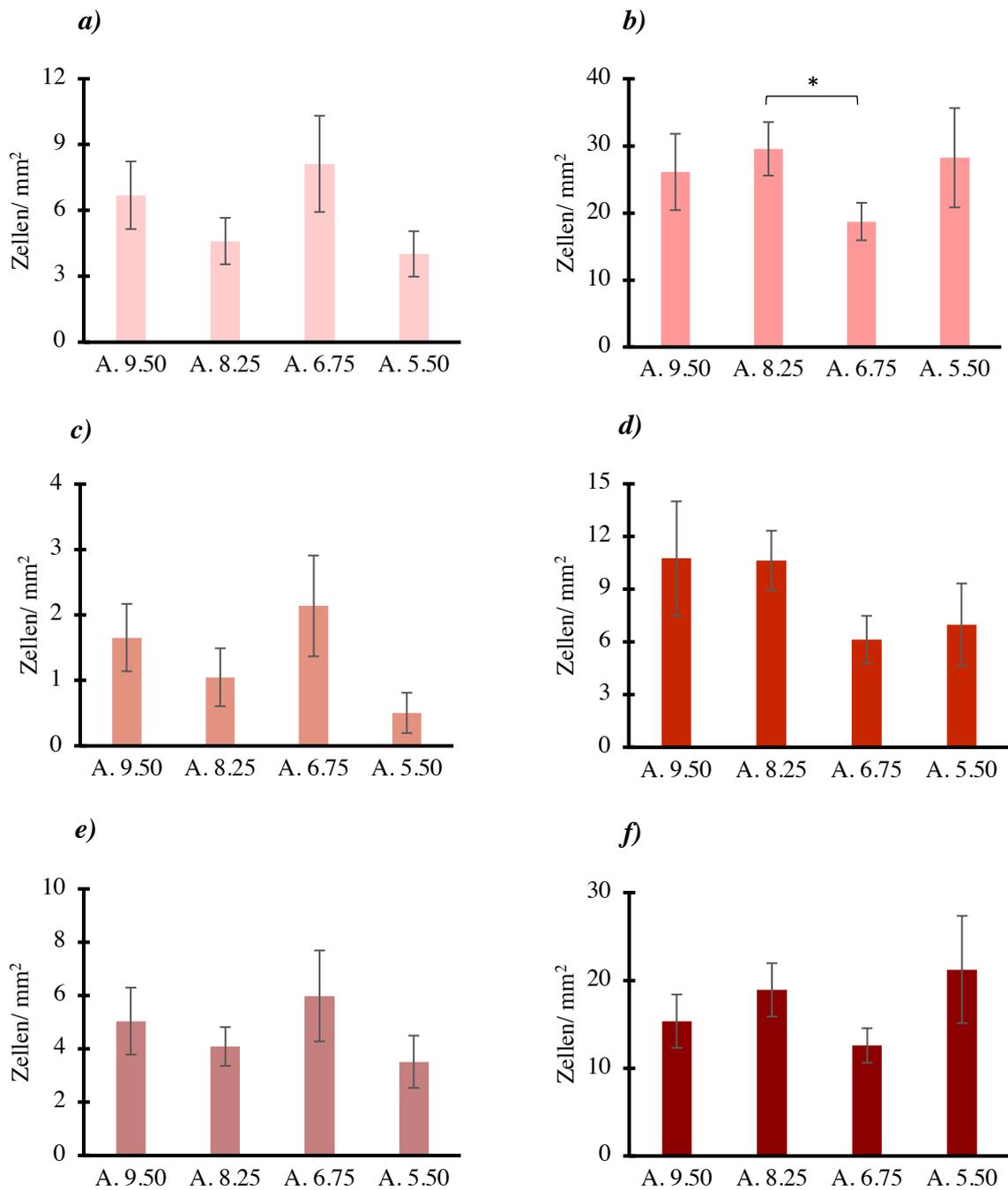
Zwischen der Ebene A.8.25 und der Ebene A.6.75 zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung DCX+-Zellen pro mm<sup>2</sup> (Abb.31a, b; siehe Anhang Tabelle 59). Die Anzahl dieser Zellart ist in der Ebene A.8.25 ( $20,51 \pm 2,59$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) größer als in der Ebene A.6.75 ( $16,46 \pm 2,38$  Zellen pro mm<sup>2</sup>) (Tabelle 25, siehe Anhang Tabelle 59).

### ***Trianguläre DCX+-Zellen***

Die Zahl der triangulärer DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region DLv zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.31c, d).

### ***Ovoide DCX+-Zellen***

Die Zahl der ovoider DCX+-Zellen unterscheidet sich in der Region DLv zwischen den verschiedenen Ebenen entlang anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation für beide Trainingsgruppen nicht (Abb.31e, f).



**Abb.31: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DLv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe**

Durchschnittliche Anzahl der DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (a) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (b), triangulären DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (c) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (d), ovoiden DCX+-Zellen in der Box-Trainingsgruppe (e) und in der Freiflug-Trainingsgruppe (f) pro mm<sup>2</sup> (MW± SE) entlang der anterior-posterior Achse A.9.50 bis A.4.25 der ventralen dorsolateralen Region (DLv). Die Sterne (\*: p < 0,05) kennzeichnen signifikante Unterschiede der einzelnen Ebenen im Paarvergleich (siehe Anhang Tabelle 59).

## 4. Diskussion

### 4.1. Adulte Zellproliferation in der Hippocampusformation (BrdU-positive Zellen)

#### 4.1.1 BrdU als Marker für Zellproliferation

BrdU ist der am häufigsten verwendete Marker und Goldstandard, um AN in situ darzustellen (Eriksson et al., 1998; Gould et al., 1999a; Kuhn et al., 1996; Taupin, 2007; Wojtowicz und Kee, 2006). Ursprünglich wurde BrdU zur Bestimmung des Proliferationsindex von Tumoren in situ entwickelt, was Eriksson et al. in der ersten Studie zum Nachweis von AN im menschlichen Gehirn nutzen konnten (Eriksson et al., 1998; Kanno et al., 1992). Aufgrund seiner mutagenen und toxischen Wirkung ist BrdU jedoch für reine Forschungszwecke im Menschen in vivo nicht zugelassen, stattdessen wird in der Regel *Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen* (PCNA) oder Kiel-Antigen Nr. 67 (Ki-67) verwendet. Die Anzahl der PCNA- und Ki-67-positiven Zellen ist dabei in der Regel größer als die der BrdU-positiven Zellen, da BrdU lediglich in der S-Phase des Zellzyklus in die DNA integriert wird, während PCNA in allen Phasen des Zellzyklus und Ki-67 in allen Phasen außer der Ruhephase und dem Beginn der G1-Phase exprimiert wird (Kanno et al., 1992; Kee et al., 2002; Taupin, 2007; von Bohlen und Halbach, 2011a; Zacchetti et al., 2003).

Ein großer Vorteil der Verwendung von BrdU ist vor allem, dass es im Gegensatz zum früheren Standard  $H^3$ -Thymidin nicht radioaktiv ist und auch bei dicken Gewebeproben, wie sie bei Hirnschnitten in der Regel üblich sind, funktioniert und somit auch für die 40  $\mu m$  dicken Schnitte der vorliegenden Studie geeignet ist (Barnea und Pravosudov, 2011; Taupin, 2007). BrdU kann sowohl intraventrikulär, als auch intraperitoneal, intravenös, intramuskulär oder perioral appliziert werden, wobei eine mögliche Interaktion auf das Ausmaß der AN und dem Stress durch die Applikation berücksichtigt werden muss (Cameron und Gould, 1994; Hawley et al., 2012; Mirescu und Gould, 2006; Pham et al., 2005; Robertson et al., 2017; Schoenfeld und Gould, 2012; Smulders, 2017a; Tanapat et al., 2001; Taupin, 2007; Wojtowicz und Kee, 2006).

Eine Applikation über mehrere Tage ist sinnvoll, um möglichst viele Zellen zu markieren, wenn die exakte Bestimmung des Zeitpunkts der Neubildung von Zellen für das Studiendesign keine Relevanz hat (Barnea und Pravosudov, 2011). So erfolgte in dem vorliegenden Studiendesign eine Applikation an drei aufeinander folgenden Tagen.

Darüber hinaus bietet die Verwendung von BrdU im Gegensatz zu seinem Vorgänger  $H^3$ -Thymidin die Möglichkeit, gleichzeitig andere Marker zu nutzen, ohne diese zu überdecken

und somit Informationen zur Art der neu entstandenen Zellen zu erhalten (Barnea und Pravosudov, 2011). Dies ermöglicht eine Identifizierung der neu entstandenen Zellen aufgrund der spezifischen Zellexpression in z.B. neugeborene Neurone und neugeborene Gliazellen. Immunhistochemisch können die markierten Zellen dann mit monoklonalen Antikörpern sichtbar gemacht werden (Gratzner, 1982).

Aufgrund der Integration des Markers in die DNA ist bei der Applikation des Antikörpers bei der Aufbereitung der Gewebeproben eine Denaturierung mit Salzsäure notwendig, die gegebenenfalls mit einer Gewebeschädigung und Unregelmäßigkeiten in der Färbeintensität einhergehen kann (Barnea und Pravosudov, 2011; Gould, 2007). Diese Unregelmäßigkeiten in der Färbeintensität gehen mit einem Auswerter-Bias einher, da verschiedene Personen diese unterschiedlich wahrnehmen.

Wie bereits beschrieben wirkt BrdU aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften mutagen und mitogen und könnte daher auch die AN beeinflussen. Tatsächlich verändert *in vitro* die Integration von BrdU die Stabilität der DNA und erhöht damit das Risiko von Mutationen und Doppelstrangbrüchen (Ishii und Bender, 1978; Taupin, 2007). Darüber hinaus wird die Zellproliferation durch BrdU gesteigert und die Differenzierung in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst (Keoffler et al., 1983). Dennoch konnten Cattani et al. zeigen, dass die Verwendung von BrdU als *in vivo* Marker für die AN das Outcome nicht beeinflusst (Cattani et al., 2015). Dies zeigt umso mehr die Relevanz der adäquaten Dosis und des Applikationsschemas. Während besonders hohe Dosen zu neuronalem Zelltod führen können, kann bei zu niedrigen Dosen keine ausreichende Zellmarkierung erreicht werden (Taupin, 2007).

#### **4.1.2 Verteilung der BrdU-positiven Zellen**

Die BrdU-positiven Zellen umfassen alle neu entstandenen Zellen, wobei neben Neurone oder Gliazellen auch Zellen markiert werden, deren Typ und/oder Funktion noch teilweise unbekannt sind. Die Anzahl der BrdU-positiven Zellen pro mm<sup>2</sup> in der KG übersteigt in allen Regionen mit Ausnahme der Region VI die Anzahl der markierten Zellen in den Trainingsgruppen. Eine spezifische Aufgabe und dementsprechendes Training könnten also dazu beitragen, dass mehr spezifische neugeborene Zellen und weniger Zellen, die weder Gliazellen noch Neurone sind, gebildet werden. Umgekehrt könnte dies auch bedeuten, dass die unspezifischen Erkundungsflüge der Tauben aus der KG einen hohen Anteil an neuen Zellen erfordern, deren Funktion wir an dieser Stelle nicht weiter bestimmen können und die ein interessanter Aspekt weiterer Forschung sein könnten.

Beim Vergleich der regionalen Verteilung der einfach markierten BrdU-positiven Zellen zeigte sich in beiden Trainingsgruppen ein analoges Verteilungsmuster im Verhältnis zur Anzahl

doppelt markierter BrdU-NeuN-positiver Zellen. Dementsprechend scheinen diese Zellen auch dort zu entstehen bzw. genutzt zu werden, wo reife neugeborene Neurone ihren Platz in den lokalen Netzwerken einnehmen, was Hinweise auf die Funktion dieser unbestimmten Zellen geben könnte. Gleiches zeigt sich auch bei der Betrachtung des Verteilungsmusters entlang der anterior-posterioren Achse.

## **4.2 Adulte Gliogenese in der Hippocampusformation (BrdU-S100 $\beta$ -positive Zellen)**

### **4.2.1 Vergleich der Gliazellmarker S100 $\beta$ und GFAP**

Die Untersuchung des Einflusses verschiedener Lernbedingungen auf die Gliogenese bietet nicht nur Aufschluss über die Reaktion der HF auf diverse Stimuli, sondern sollte auch im Hinblick auf den Einfluss von Astrozyten auf die Neurogenese in die Untersuchung mit einbezogen werden.

Die Quantifizierung der neugeborenen Gliazellen erfolgte in dieser Studie mit dem Marker S100 $\beta$ . In der KG von Herold et al. (2019) und Mehlhorn et al. (2022) wurden Gliazellen hingegen mit dem Marker GFAP markiert (Herold et al., 2019). Das Protein S100 $\beta$  gehört zur S100-Proteinfamilie und ist ein spezifischer Marker für Astrozyten (Savchenko et al., 2000; von Bohlen und Halbach, 2011b). Das Protein wird nicht nur von postmitotischen Astrozyten exprimiert, sondern auch von Schwannzellen des peripheren Nervensystems (Raponi et al., 2007; Seri et al., 2004; Steiner et al., 2004; von Bohlen und Halbach, 2011b). In einigen Studien wurde S100 $\beta$  auch in Oligodendrozyten-Vorläufern gefunden (Deloulme et al., 2004; Hachem et al., 2005; Ihrie und Alvarez-Buylla, 2008). Das Intermediärfilament Protein GFAP markiert im Gegensatz zu S100 $\beta$  horizontale und radiale Glia und neben Astrozyten auch radiale Glia-ähnliche Vorläuferzellen (Kempermann et al., 2004; Seri et al., 2004; von Bohlen und Halbach, 2011b). Eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Gliogenese mit den Ergebnissen der KG ist somit schwierig, da möglicherweise unterschiedliche Zellarten markiert wurden. Auch in einer Studie von Savchenko et al. wurde auf die fehlende Vergleichbarkeit der beiden Marker hingewiesen (Savchenko et al., 2000). Dies stellt eine Erklärungsmöglichkeit für die durchweg höhere Anzahl BrdU-GFAP-positiver Zellen in der KG im Gegensatz zur Anzahl BrdU-S100 $\beta$ -positiver Zellen in den Trainingsgruppen dar.

### **4.2.2 Entstehung neuer Gliazellen**

Über den Ursprung neugeborener Gliazellen gibt es in der Literatur konträre Meinungen. Einerseits wird vermutet, dass sowohl neue Neurone als auch Gliazellen aus denselben Vorläuferzellen entstehen (Bonaguidi et al., 2011; Suh et al., 2007). Auf der anderen Seite

deuten Ergebnissen von Studien darauf hin, dass es sich dabei um zwei verschiedene Arten von Vorläuferzellen handeln könnte (Lam et al., 2019).

#### **4.2.3 Einfluss von Gliazellen auf die Neurogenese**

Astrozyten verfügen über ein ausgedehntes Netzwerk, das ihnen die Möglichkeit gibt, auf umgebende Faktoren adäquat zu reagieren und ihre Rolle bei der Sicherstellung der Homöostase der Umgebung auszuüben (Allaman et al., 2011). Eine Störung der Astrozytenfunktion kann mit einer Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder einhergehen, darunter Depressionen, Morbus Alzheimer, Epilepsien, der hepatischen Enzephalopathie und Multipler Sklerose (Allaman et al., 2011).

Zu den Gliazellen zählen allerdings nicht nur Makroglia wie Astrozyten und Oligodendrozyten, sondern auch Mikroglia, die in der vorliegenden Studie allerdings nicht weiter untersucht wurden.

Mikroglia scheinen einen fördernden Einfluss auf die Neurogenese durch Phagozytose abgestorbener unreifer Neurone, Freisetzung von immunmodulierenden Faktoren und Förderung der Stammzellproliferation zu haben (Battista et al., 2006; Sierra et al., 2010; Ziv et al., 2006, diskutiert in (Cope und Gould, 2019)). So zeigt sich bei gestörter mikroglialer Phagozytose eine Induktion von Astroglie, welche im Zusammenhang mit vielen neurodegenerativen Erkrankungen steht (Konishi et al., 2020; Terreros-Roncal et al., 2021). Die regionale Verteilung von Mikro- und Makroglia unterscheidet sich im adulten Rattengehirn (Savchenko et al., 2000). Während die mit *Lipocortin 1* (LC1) markierte Mikroglia die höchste Anzahl Zellen pro mm<sup>2</sup> an der *Fissura hippocampi* gefolgt von CA1 und dem GD in der Ratte aufwies, zeigten die mit S100 $\beta$  markierten Zellen die höchste Anzahl pro mm<sup>2</sup> im GD gefolgt von CA1 auf (Savchenko et al., 2000). Allerdings wurden in dieser Studie nicht nur adult geborene, sondern auch juvenil geborene Astrozyten gezählt.

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten regionalen Unterschiede in der Anzahl neugeborener Astrozyten innerhalb der Trainingsgruppen gefunden werden. Auch die Verteilung der neugebildeten Astrozyten entlang der Achse von anterior nach posterior zeigte keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in der Region DMd zeigte sich in der FT in der anterioren HF eine höhere Anzahl neugeborener Astrozyten als in der posterioren HF. Die Verteilung der BrdU-S100 $\beta$ -positiven Zellen unterschied sich nicht zwischen den beiden Trainingsgruppen. Somit scheint die Bildung neuer Astrozyten in der adulten HF homogen zu erfolgen, was darauf hindeuten könnte, dass Astrozyten in der gesamten HF gleich notwendig sind, um ein optimales Klima für die Bildung und das Überleben neuer Neurone in der gesamten HF sicherzustellen. Z.B. könnten Astrozyten durch die Produktion von knochenmorphogenem

Protein (BMP) eine hemmende Wirkung auf die Neurogenese haben (Doetsch und Scharff, 2001; Lim et al., 2000).

So eine enge Wechselwirkung von Neurogenese und Gliogenese im erwachsenen Gehirn konnte in einer Studie von Steiner et al. nicht gezeigt werden, da eine Anreicherung der Umwelt, im Gegensatz zu körperlicher Bewegung, die Anzahl GFAP-S100 $\beta$ -positiver Zellen nicht erhöhen konnte, obwohl beide Faktoren die AHN fördern (Steiner et al., 2004). Im sich entwickelnden Gehirn hingegen scheinen Astrogenese und Neurogenese parallel abzulaufen (Bond et al., 2020).

#### **4.2.4 Einfluss von Gliazellen auf die Synaptogenese neugeborener Neurone**

Astrozyten scheinen u.a. durch Sezernierung verschiedener Faktoren, wie Thrombospondin, ein Protein der Extrazellulärmatrix (EZM), das die Synaptogenese fördert und auch durch die Synthese von Apolipoprotein E und Cholesterol, die ebenfalls die Synaptogenese unterstützen, das neuronale Überleben und die synaptische Reifung und ihre Aktivität zu steuern (Allaman et al., 2011; Christopherson et al., 2005; Elmariah et al., 2005; Kucukdereli et al., 2011; Liauw et al., 2008; Parpura und Zorec, 2010; Pfrieger, 2010; Vance et al., 2005).

In der DG von Säugetieren zeigten Astrozyten eine Beteiligung an der Reifung und synaptischen Integration von Körnerzellen (Sultan et al., 2015). Umgekehrt führt die Blockierung der Freisetzung von Faktoren, die von Astrozyten gesteuert werden, zu einem verminderten neuronalen Überleben und einem eingeschränkten Dendritenwachstum (Sultan et al., 2015). Die Modulation der Synaptogenese kann u.a. durch glutamaterge Signale im Sinne der Gliotransmission erfolgen (Parpura und Zorec, 2010).

Ein wichtiger Aspekt dabei ist die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, die konzentrationsabhängig die neuronale Zellproliferation fördern oder hemmen (Luk et al., 2003). Eine Blockierung von NMDA-Rezeptoren führt so zu einer Verringerung der Rate der Neurogenese (Mochizuki et al., 2007). Zudem zeigt die Expression von NMDA auch Zusammenhänge zur Langzeitpotenzierung im HC und könnte somit einen wichtigen Beitrag zur Gedächtnisbildung leisten (Adamsky et al., 2018).

In der Vogel-HF scheint diese Langzeitpotenzierung aber weniger von NMDA-Rezeptoren abhängig zu sein (Herold et al., 2022). Umgekehrt lässt sich auch in der Vogel-HF ein Anstieg der NMDA-Expression als Reaktion auf assoziative Lernaufgaben nachweisen, wobei die Expression spezifischer Rezeptoruntereinheiten gefördert bzw. minimiert wird (Herold et al., 2022). Die NMDA-Rezeptorexpression scheint sich zwischen verschiedenen Hirnarealen zu unterscheiden (Zilles et al., 2015; Zilles und Amunts, 2009). Verschiedene Hirnregionen scheinen unterschiedlich auf die gleichen Stimuli zu reagieren, so zeigte sich in der Studie von

Herold et al. eine unterschiedliche Zunahme der NMDA-Rezeptoren in der HF und dem NCL (Herold et al., 2022). NMDA-Rezeptoren lassen sich sowohl im sich entwickelnden als auch im adulten Gehirn in zahlreicher Form nachweisen, wobei sich die vorkommenden Rezeptor-Subtypen unterscheiden (Behar et al., 1999; Bendel et al., 2005; Henson et al., 2008; LoTurco et al., 1991; Monyer et al., 1994, 1992). Im adulten Gehirn konnte eine Modulation von NMDA-Rezeptoren durch Astrozyten, um die Migration zum BO zu steuern, beobachtet werden (Platel et al., 2010).

Der Zusammenhang der NMDA-Rezeptor Expression und der AHN könnte somit auch weitere Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Gliogenese und Neurogenese sowie deren unterschiedliches Ansprechen auf die Stimuli geben, denen die Versuchstiere in dieser Studie ausgesetzt waren. Hinsichtlich der regionalen Verteilung der NMDA-Rezeptor Expression zeigt sich eine besonders hohe Dichte in den Regionen VI und Tr (Herold et al., 2019). Die Rate an AHN ist jedoch in der Region VI deutlich höher als in der Region Tr. Da jedoch in in-vitro Untersuchungen Zellen mit verstärkter Migration auf eine Stimulation mit NMDA auch auf eine Stimulation mit GABA geantwortet haben, könnte die in Herold et al. beobachtete gleichzeitige starke Expression von GABA-Rezeptoren in VI im Gegensatz zu Tr eine Erklärung für die unterschiedliche AHN Rate in diesen beiden Regionen sein (Herold et al., 2014).

GABA-Rezeptoren scheinen für verhaltenspsychologische Aspekte, wie z.B. räumliches Lernen, eine Rolle zu spielen und die AHN zu fördern (Earnheart et al., 2007; Kittler et al., 2008; Tretter et al., 2009). Daher hätten wir in diesen Regionen auch eine stärkere Gliogenese erwartet. Die homogene Verteilung neu gebildeter Astrozyten in der vorliegenden Studie könnte somit darauf hindeuten, dass diese Komponente nicht relevant genug ist, um die generelle Verteilung neuer Astrozyten zu steuern und anderen Faktoren unterliegt oder könnte auch Hinweise darauf geben, dass Mikroglia, die ebenso glutamaterge Rezeptoren exprimieren, stärker auf diese Stimuli reagieren. Dityatev und Rusakov sprechen daher von einer vierteiligen Synapse bestehend aus prä- und postsynaptischen Neurone, der EZM und Gliazellen (Dityatev und Rusakov, 2011).

### **4.3 Adulte Neurogenese in der Hippocampusformation**

#### **4.3.1 NeuN als Marker der Neurogenese**

NeuN ist ein neuronenspezifisches nukleäres Protein, das häufig als anerkannter Marker für postmitotische Neurone verwendet wird (Abb.31) (Duan et al., 2016; Kempermann et al., 2004;

Mullen et al., 1992; von Bohlen und Halbach, 2011b). Ursprünglich wurde es als korrespondierendes Antigen des Antikörpers A60 entdeckt und dient neben der Neurone-Markierung auch der histopathologischen Unterscheidung von undifferenzierten neuronalen Tumorzellen und gesunden reifen differenzierten Neurone (Lind et al., 2005; Wolf et al., 1996). Zuletzt wurde NeuN auch als der *Splicingfaktor* RNA-bindendes FOX Protein 3 (Rbfox-3) identifiziert (Kim et al., 2009).

NeuN lässt sich nicht nur im Zellkern, sondern auch im Zellplasma fast aller Neurone mit wenigen Ausnahmen, wie *Purkinje*-Zellen des *Cerebellums* und Mitralzellen des BO in Wirbeltieren, finden (Lind et al., 2005; Mullen et al., 1992). Dabei kommen verschiedene Isoformen des Proteins vor, die sich im Grad ihrer Phosphorylierung unterscheiden und die Intensivität der Immunreaktivität beeinflussen (Lind et al., 2005).

Da es sich bei dem Protein um ein endogenes Produkt handelt, können auch körpereigene Einflussfaktoren wie Stoffwechselentgleisungen, z.B. Ischämien, die Immunreaktivität beeinflussen, ohne dass es zu einem Verlust oder Absterben von Neurone beziehungsweise einer Minderung der NeuN-Konzentration kommt (Unal-Cevik et al., 2004).

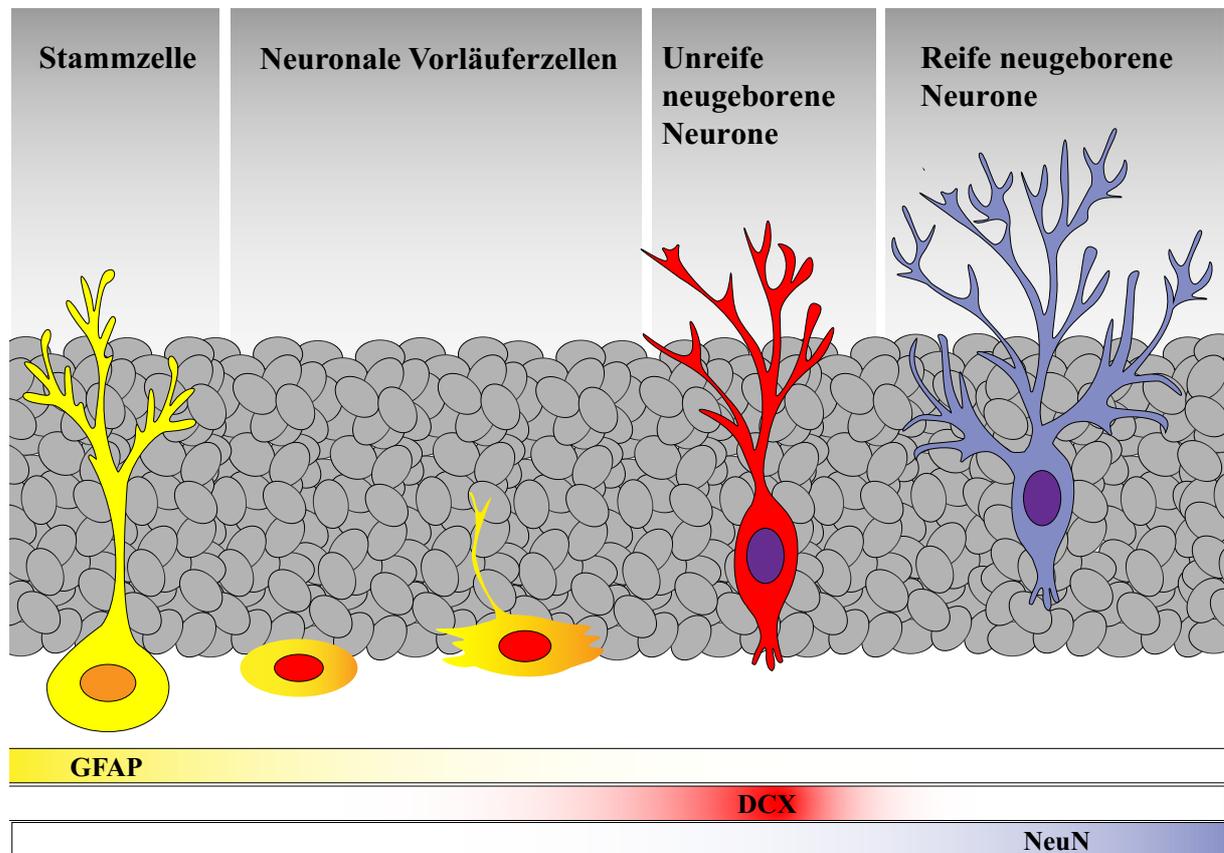
#### **4.3.2 DCX als Marker der Neurogenese**

DCX ist ein nur im Gehirn vorkommendes Mikrotubuli-assoziiertes Protein, dessen Funktion vermutlich in der Mikrotubuli-Polymerisation von wandernden neuronalen Vorläuferzellen und unreifen Neurone liegt (Abb.31) (Francis et al., 1999; Gleeson et al., 1999; Kempermann, 2012; Meyer et al., 2002; Rao and Shetty, 2004; von Bohlen und Halbach, 2011b). Die DCX-Expression ist zudem mit dem Dendritenwachstum und der Synaptogenese assoziiert, da DCX-positive Neurone in geringem Ausmaß auch in Regionen gefunden werden konnten, in denen in der Regel keine Neurogenese stattfindet (Brown et al., 2003; Klempin et al., 2011; Lipp und Bonfanti, 2016; Melleu et al., 2013; Nacher et al., 2001; Yang et al., 2004). Eine Deletion des Gens führt bei Säugetieren zu verschiedenen kortikalen Erkrankungen (Brown et al., 2003, 2003; Corbo et al., 2002; des Portes et al., 1998; Gleeson et al., 1998).

Die Zunahme der Expression von NeuN korreliert mit der Abnahme der DCX-Expression, wobei sich die Expression beider Marker in postmitotischen Neurone, die mit der Bildung eines dendritischen Netzwerkes beginnen, überlappt (Brown et al., 2003; Couillard-Despres et al., 2006; Kempermann et al., 2004; Mehlhorn et al., 2022; von Bohlen und Halbach, 2011b).

Zudem sind bipolare bzw. ovoide oder multipolare bzw. trianguläre DCX-positive Zellen zu unterscheiden, wobei ovoide DCX-positive Zellen vor allem in den Spitzen der lateralen Ventrikelwänden zu finden sind und wandernde Neurone repräsentieren und die triangulären

Zellen vor allem in den pallialen Regionen vorkommen und bereits in Schaltkreise integriert sind (Mehlhorn et al., 2022; Melleu et al., 2013).



**Abb.3: Expression der verwendeten neuronalen Marker in den Phasen der Neurogenese**

Aus den GFAP-exprimierenden neuronalen Stammzellen entstehen neuronale Vorläuferzellen, die sich schließlich zu unreifen Neuronen weiter entwickeln können. In diesem Stadium exprimieren die neugeborenen Neurone DCX. Im Verlauf reifen diese zu reifen NeuN-exprimierenden Neuronen heran. Die Abbildung ist angelehnt an Gonçalves et al. (Gonçalves et al., 2016) und wurde freundlicherweise von Elsevier zur Verfügung gestellt (Lizenznummer: 5656470455693).

#### 4.3.3 Adulte Neurogenese entlang der anterior-posterior Achse

Die klassische Vorstellung einer unterschiedlichen Funktionalität entlang der anterior-posterioren Achse findet sich vor allem in der Literatur zum Säugetier-HC (Anacker et al., 2018; Colombo et al., 1998; Fanselow und Dong, 2010; Ohara et al., 2013; Strange et al., 2014; Witter et al., 2017). Dabei wird dem posterioren bzw. septalen Teil des HC vor allem eine Rolle für das Gedächtnis sowie die räumliche Orientierung zugeschrieben und dem anterioren bzw. temporalen Teil des HC eine Rolle bei der emotionalen Verarbeitung insbesondere von Angst (Strange et al., 2014). Eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die HF in Vögeln ist dabei weniger intensiv untersucht und wird diesbezüglich stärker diskutiert.

## **Adulte Neurogenese entlang der anterior-posterior Achse in der HF von Vögeln**

Bei genauerer Betrachtung der extrahippocampalen Konnektivität der HF in Tauben, zeigen sich vor allem Verbindungen von der anterioren HF zum rostralen Septum, dem Nucleus des diagonalen Bandes von *Broca* (NBD) sowie zu Fasern, die sich dem *Tractus septomesencephalicus* (TSM) anschließen (Herold et al., 2019).

Störungen des diagonalen Bandes von *Broca*, das Funktionen für das Gedächtnis übernimmt, werden dabei in Pathologien wie der *Lewy-Body*-Demenz oder auch der *Alzheimer*-Demenz sichtbar (Liu und Gentleman, 2021). Der TSM scheint hingegen an der Verarbeitung visueller und somatosensorischer Informationen beteiligt zu sein (Levine und Zeigler, 1981).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die anteriore HF bei Vögeln stärker in die räumliche Verarbeitung von Informationen integriert sein könnte. Auch wurden in einer Studie von Barnea und Nottebohm eine höhere Anzahl neu geborener Zellen in der anterioren HF von wilden Schwarzkopfmäusen im Gegensatz zu in Gefangenschaft gehaltenen Mäusen gefunden (Barnea und Nottebohm, 1994).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich sowohl in der FT als auch in der BT in der am weitesten posterior gelegenen Ebene A.4.25 eine geringere Anzahl neugeborener unreifer Neurone, nicht jedoch neugeborener reifer Neurone, im Vergleich zu den anderen Ebenen. Im Vergleich zur KG zeigt sich in den beiden Trainingsgruppen eine höhere Anzahl neugeborener reifer Neurone in der weiter anterior gelegenen Ebene A.8.50, was die Sichtweise auf die Funktionalität der anterioren HF für Aufgaben der räumlichen Orientierung unterstützen könnte. Die Art des Trainings scheint diesen Faktor dabei unterschiedlich zu beeinflussen.

So zeigt sich in der FT in der Ebene A.8.25 eine höhere Anzahl DCX-positiver Zellen und damit eine mögliche stärkere Beanspruchung der anterioren HF durch das individuelle Flugtraining. Interessanterweise zeigt sich in der BT eine gleichmäßigere Verteilung dieser Zellen. In der FT zeigten sich jedoch neben der geringeren Anzahl DCX-positiver Zellen in der posterioren Ebene keine Unterschiede zur KG in den weiter anterior gelegenen Ebenen A.8.25 und A.5.50. So könnte einerseits die Erfahrung im Freien, andererseits aber auch das Fliegen selbst in diesen Ebenen die Bildung neuer, noch migrierender (ovoidaler) Neurone fördern, um sie bei Bedarf in entsprechende Schaltkreise integrieren zu können, wobei sie zu triangulären Neurone werden. Für die Anzahl neugeborener Gliazellen hingegen scheint es keine Unterschiede entlang der anterior-posterior Achse zu geben.

Der posteriore Teil der HF scheint vor allem an der sozialen Interaktion von Vögeln beteiligt zu sein (Barnea et al., 2006). Dieser Teil der HF ist mit dem *post-kommissuralen Septum*, dem *Nucleus taenia* und dem *Nucleus posterioris amygdallopalli* verknüpft (Herold et al., 2019).

Der *Nucleus taenia* gilt als Äquivalent der *Amygdala* bei Säugetieren und beeinflusst das Sozialverhalten (Cheng et al., 1999).

Entlang des Verlaufs von anterior nach posterior konnten wir keinen durchgehend erhaltenen Gradienten in der Verteilung der neu gebildeten Neurone feststellen. Lediglich in der Region VI zeigt sich ein Trend im Sinne eines signifikant relevanten Abfalls der Anzahl unreifer Neurone pro mm<sup>2</sup> in der FT, gleiches gilt für die Region DMv in der BT. Jedoch zeigt sich in der posterioren Ebene A.4.25 eine deutlich geringere Anzahl neuer Neurone im Vergleich zu den restlichen Ebenen, wie dies auch Herold et al. für die KG festgestellt wurde (Herold et al., 2019). Eine Veränderung in der Verteilung entlang dieser Achse in der Vogel-HF war bereits Gegenstand einiger Studien. Dabei zeigte sich eine Variabilität der Verteilung neuer Neurone entlang des Verlaufs von anterior nach posterior durch Einflussfaktoren wie saisonale Veränderungen, Subspezies und Haltungsform (Barkan et al., 2016; Barnea et al., 2006; Barnea und Nottebohm, 1994; Hoshooley et al., 2007).

#### **Adulte Neurogenese entlang der anterior-posterior Achse im HC von Säugetieren**

Der anteriore bzw. temporale Teil des Säugetier-HC scheint insbesondere in die emotionale Verarbeitung von Informationen integriert zu sein, was durch die enge Vernetzung des anterioren Teils mit der *Amygdala* erklärt werden könnte (Cenquizca und Swanson, 2007; Kishi et al., 2006; Maren und Holt, 2004; Petrovich et al., 2001; Pitkänen et al., 2000; Roberts et al., 2007). Darüber hinaus führen sowohl Stress als auch Alterung als Einflussfaktoren zu einer Reduktion der AHN in den ventralen Teilen des DG (Amrein et al., 2015; Bekiari et al., 2015; Boldrini et al., 2018; Hawley et al., 2012; Jinno, 2011; Kheirbek et al., 2013; Lowe et al., 2015; Moreno-Jiménez et al., 2019; Spalding et al., 2013; Tobin et al., 2019).

Beim Menschen spielen die temporalen Anteile des HC auch eine Rolle in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen, die auf einer fehlerhaften Verarbeitung affektiver Reaktionen basieren. Schizophrenien scheinen teilweise auf einer abnormalen Funktion des anterioren HC zu beruhen (O'Reilly et al., 2014; Small et al., 2011). Zudem zeigt sich bei dem Gebrauch von Antidepressiva eine gesteigerte AHN im ventralen HC (Boldrini et al., 2009).

Es zeigt sich eine Beanspruchung des posterioren bzw. septalen HC bei Aufgaben der räumlichen Orientierung und angereicherten Umgebung (Fanselow und Dong, 2010). Bei Ratten weist dabei der septale Teil des HC ein ausgedehntes neuronales Netzwerk auf, das an der Verarbeitung räumlicher Informationen beteiligt ist (Moser und Moser, 1998a, 1998b). Auch die Verteilung von Platzzellen zeigt in dem dorsalen HC ein kleineres Feld und damit auch eine höhere Selektivität (Kjelstrup et al., 2008). Diese funktionelle Besonderheit könnte mit der engen Verschaltung des posterioren HC mit dem *retrosplenialen* und anterioren *Gyrus*

*cinguli* zusammenhängen, der sowohl für die Navigation als auch für das Erkundungsverhalten und die visuelle Information wichtig ist (Herold et al., 2019).

Darüber hinaus zeigt sich im dorsalen Teil im GD eine höhere Anzahl DCX-positiver Zellen (Amrein et al., 2015; Anacker & Hen, 2017). Somit könnte es auch im Säugetier HC eine funktionelle Aufteilung entlang des longitudinalen Verlaufs des HC geben (Thompson et al., 2008). Einige Studien widersprechen jedoch dieser Hypothese (Ferbinteanu et al., 2003; Rudy und Matus-Amat, 2005).

### **Vergleich der adulten hippocampalen Neurogenese entlang der anterior-posterior Achse zwischen Säugetieren und Vögeln**

Die anteriore HF des Vogels könnte somit funktional dem posterioren bzw. septalen HC des Säugetiers und die posteriore HF des Vogels dem anterioren bzw. temporalen HC des Säugetiers entsprechen (Smulders, 2017a). Es gibt jedoch auch einige Faktoren, die gegen diese direkte Homologie sprechen. So wirkt sich Stress, je nach Art und Kontext, negativ auf die AHN der anterioren HF bei Vögeln, aber auch auf den anterioren HC von Nagetieren aus (Anacker et al., 2018; Hawley et al., 2012; Ho und Wang, 2010; Robertson et al., 2017).

Darüber hinaus ist es schwierig die verschiedenen Anteile des HC für sich und funktional unabhängig voneinander zu betrachten und somit klare Bereiche zu definieren, die trotz des verzweigten Netzwerks intra- sowie extrahippocampal, eine bestimmte Funktion ausüben. Beispielsweise ist für die Navigationsfähigkeit von Tieren nicht nur das räumliche Gedächtnis wichtig, sondern auch die Verarbeitung von vielen, sich schnell ändernder Reize. Daraus resultieren dementsprechend regelmäßige Entscheidungsprozesse und Reevaluationen z.B. über die Richtung.

So stellt sich die Frage, ob es tatsächlich eine klare Grenze zwischen den Funktionen des anterioren und posterioren HF gibt oder ob der Übergang eher graduell verläuft. Letzteres wird durch Konnektivitäts- und Genexpressionsstudien in Nagetieren unterstützt (Strange et al., 2014). Ein Blick auf einen möglichen funktionell unabhängigen intermediären Abschnitt des HCs, der die Subfunktionen der Anteile miteinander verbindet, scheint daher in dieser Diskussion unumgänglich (Bast et al., 2009; Fanselow und Dong, 2010; Strange et al., 2014). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben Hinweise darauf, dass bestimmte Orientierungsaufgaben, die die Involvierung unterschiedlicher Funktionen verlangen, die Neurogenese in diesem intermediären Abschnitt fördern könnten. Dies zeigt sich auch in der medial gelegenen Ebene A.6.75, in welcher in der BT mehr reife neugeborene Neurone als in der KG zu finden sind. Allerdings zeigt sich dieser Effekt in den FT, die ein Flugtraining absolviert haben, nicht.

Umso interessanter ist daher auch die Betrachtung der Veränderungen der zellulären Prozesse in den einzelnen Unterregionen und deren Verlauf entlang der longitudinalen Achse.

#### **4.3.4 Adulte Neurogenese innerhalb der einzelnen Regionen der HF und entlang der anterior-posterior Achse innerhalb dieser Regionen**

Die Verteilung der neu gebildeten Neurone innerhalb der verschiedenen Regionen der HF zeigt gruppenübergreifend die höchste Anzahl pro mm<sup>2</sup> in den Regionen VI und DLv. Für die Gesamtzahl der DCX-positiven Zellen beider Trainingsgruppen, sowie für die triangulären und ovoiden DCX-positiven Zellen zeigt sich eine signifikant höhere Anzahl in der VI-Region im Gegensatz zur DLv-Region.

Auch Melleu et al. sowie Mazengnya et al., die die Verteilung der AHN im Taubengehirn untersuchten, beobachteten insbesondere im Hinblick auf die ventrale Region eine höhere Dichte DCX-positiver Zellen in der Region VI im Vergleich zu der Region Vm (Mazengnya et al., 2017; Melleu et al., 2013). Mazengnya et al. fanden die höchste Anzahl DCX-positiver Zellen in der Tr-Region und, unseren Ergebnissen sowie der Studie von Melleu et al. ähnlich, die wenigsten Zellen in der anterioren Region (Mazengnya et al., 2017; Melleu et al., 2013). In der FT konnte die geringste Anzahl reifer und unreifer neugeborener Neurone in der Region Tr gefunden werden, in der BT und KG war die Zahl der neugeborenen Neurone in DMd noch geringer. Die Anzahl der neugeborenen Neurone in der dorsolateralen Region ist zudem höher als in der dorsomedialen Region. Im Hinblick auf die Untereinheiten dieser Regionen zeigt sich in der BT eine höhere Anzahl reifer Neurone und noch migrierender unreifer Neurone bzw. die gleiche Anzahl unreifer, bereits in Netzwerke integrierter Neurone in der Region DMv, als in der Region DLd. In der FT hingegen zeigt die Region DLd eine höhere Anzahl sowohl reifer als auch unreifer Neurone auf als die Region DMv. So könnten die Regionen Tr und DMv stärker in die Aufgaben des Boxtrainings und die Regionen DMd sowie DLd stärker in die Aufgaben des Freiflugtrainings integriert sein.

#### **Adulte Neurogenese innerhalb der ventralen Regionen (Vm, VI, Tr)**

Die ventralen Regionen Vm und VI sind sowohl mit der Region DM als auch mit der Region Tr reziprok verschaltet und erhalten aus der Region DL lediglich Afferenzen. Zudem lässt sich in diesen Regionen eine hohe Dichte an intrinsischen Neurone finden (Atoji und Wild, 2004). Der gesamte V-Komplex weist eine hohe Dichte an den Aminomethylphosphonsäure (AMPA)-Rezeptoruntereinheiten Glutamat-Rezeptor 1 (GluR1) und Glutamat-Rezeptor 2/3 (GluR2/3) auf (Herold et al., 2014). Darüber hinaus findet sich in den Regionen VI und Tr die höchste Dichte an NMDA-Rezeptoren in der gesamten HF (Herold et al., 2014).

Da die Expression von NMDA-Rezeptoren eine bedeutende Rolle für die kontextuelle Integration von Informationen spielt, könnte dies eine Komponente dafür sein, dass in der Region VI die höchste Dichte an neugeborenen Neurone gefunden werden konnte (Fanselow und Dong, 2010; Stote und Fanselow, 2004; Young et al., 1994).

Der V-Komplex könnte das Pendant zum GD im Vogelgehirn sein (Atoji et al., 2016; Atoji und Wild, 2006, 2004b; Coultrap et al., 2005; Herold et al., 2014). Andere Studien hingegen weisen auf neurochemische und elektrophysiologische Ähnlichkeiten des V-Komplexes mit dem Ammonshorn hin (Erichsen et al., 1991; Kahn et al., 2003; Krebs et al., 1991; Siegel et al., 2002; Székely, 1999). Sowohl in der KG als auch in den Trainingsgruppen wurde die höchste Rate der AHN in der Region VI festgestellt, was ebenfalls eine mögliche Analogie zum GD des Säugetiers unterstützt. Außerdem konnten in Vm und VI, aber auch in der Region DMd in den Trainingsgruppen mehr neugeborene reife Neurone als in der KG gefunden werden. In diesen Regionen scheinen also durch das Training, unabhängig von der Art des Trainings, neue Neurone benötigt zu werden. Interessanterweise zeigt die Verteilung der unreifen Neurone in den Regionen Vm, Tr und DMd keine signifikant höhere Anzahl pro mm<sup>2</sup> in der KG als in der FT. Während die Anzahl unreifer Neurone in den Regionen Vm, Tr und DMd in den Gruppen KG und FT keine Unterschiede zeigt, übersteigt die Anzahl der DCX-positiven Zellen der FT die der KG in diesen Arealen. Dies könnte darauf hinweisen, dass diese Areale eine geringere Bedeutung für die Neuronebildung bei Erkundungserfahrungen haben. In genauerer Betrachtung der Verteilung der neugeborenen Zellen im V-Komplex entlang der longitudinalen Achse lassen sich weitere Unterschiede durch die unterschiedlichen Trainingsmodi nachweisen. So zeigt sich in der BT im Vergleich zur KG eine höhere Anzahl neugeborener reifer Neurone in Vm und VI in der Ebene A.5.50, weshalb in dieser Ebene des V-Komplexes für das Boxtraining relevante neue Neurone benötigt werden könnten. Die Verteilung der neu gebildeten unreifen Neurone unterscheidet sich stark zwischen den beiden Regionen Vm und VI. In Vm zeigen sich dabei wenige Unterschiede zwischen der KG und der FT, also den Gruppen, die die Möglichkeit hatten, frei am Schlag zu fliegen. Hier zeigt die FT im Gruppenvergleich eine besonders hohe Anzahl ovoid geformter DCX-positiver Neurone in der Ebene A.5.50, die KG imponiert hingegen durch eine hohe Anzahl triangulär geformter DCX-positiver Zellen in der Ebene A.4.25. Das Fliegen oder auch die verschiedenen Eindrücke bei der Erkundung der Umgebung könnten also vor allem die Region Vm beanspruchen.

Die unterschiedliche Verteilung der unreifen Neurone entlang der Achsen könnte Einblicke in die sich unterscheidenden Rekrutierungsmuster der beiden fliegenden Gruppen geben, mit dem Endresultat einer ähnlichen Verteilung der reifen neugeborenen Neurone entlang der Achse in dieser Region.

In der Region VI hingegen zeigen sich starke Unterschiede in der Verteilung der verschiedenen Zelltypen, wobei die Anzahl der DCX-positiven Zellen in der BT am geringsten ist, in der FT mehr ovoide DCX-positive Zellen und in der KG mehr trianguläre DCX-positive Zellen zu finden sind. Die Anzahl der schon in lokale Netzwerke integrierten Neurone in VI ist in allen Ebenen in der KG höher als in den Trainingsgruppen und in der FT höher als in der BT.

Die Verteilung der noch wandernden Neurone unterscheidet sich entlang der Achse in unterschiedlicher Weise. Während die Anzahl ovoider DCX-positiver Zellen pro mm<sup>2</sup> in der anterioren Ebene in der FT am höchsten ist, ist sie in der KG in der posterioren Ebene am höchsten und zeigt keine Unterschiede zwischen der FT und KG in den medial gelegenen Ebenen. Somit scheint das vorangegangene Training, das die beiden Gruppen unterscheidet, eher migrierende Neurone, die sich womöglich in einer Art Bereitschaftsmodus befinden, in der anterioren VI-Region zu fördern. In dieser Region zeigt auch die Verteilung der unreifen Neurone sowohl in der FT als auch in der BT eine deutlich geringere Anzahl in der posterioren Ebene.

Da es sich bei beiden Versuchsdesigns um Orientierungsaufgaben handelt, die, wie bereits diskutiert, eher von der ventralen HF gesteuert werden, könnte die Region VI eine sehr wichtige Rolle für Orientierungsprozesse spielen. Daher wäre eine Folgestudie, in der die Versuchstiere keine Orientierungsaufgaben oder Freiflugmöglichkeiten haben, wichtig, um diese Hypothese weiter zu diskutieren.

Die Tr-Region zeigt nicht nur eine ausgeprägte Verbindung zur kontralateralen HF, sondern scheint auch mit den Regionen DM und DL verschaltet zu sein (Atoji et al., 2002). In den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich dabei die niedrigste Rate an Neurogenese in der Region Tr in der FT feststellen. In der BT hingegen ist die Rate an neugeborenen Neurone in der Region DMd geringer, wobei dieser Unterschied nur für die Anzahl unreifer neugeborener Neurone signifikant ist. Dementsprechend scheinen für die verschiedenen Trainingsmodi der beiden Versuchsgruppen die Regionen Tr und DMd unterschiedlich stark benötigt zu werden. Auch dies könnte eine Antwort der unterschiedlichen Beanspruchung der beiden Trainingsgruppen für die kontextuelle Integration von Informationen sein, die möglicherweise in der BT höher ist und dementsprechend von der höheren Dichte an NMDA-Rezeptoren in der Region Tr profitiert (Fanselow und Dong, 2010). Ein Unterschied in der Anzahl der neugeborenen Neurone zwischen den beiden Trainingsmodi findet sich in der Region Tr in der Ebene A.5.50, wo die Anzahl der reifen neugeborenen Zellen in der BT höher ist als in der FT, sowie in den anderen Ebenen, in denen die Anzahl der unreifen neugeborenen Neurone in der FT höher ist als in der BT. Dies deutet auf eine besondere Rolle des medialen Abschnitts der Region Tr für das Box-Training hin.

Zwischen der FT und KG gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung reifer und unreifer Neurone in dieser Region entlang der anterior-posterioren Achse, was zusammen mit der Gesamtverteilung der neugeborenen Neurone in den einzelnen Regionen möglicherweise auf eine funktionelle Verteilung entlang dieser Achse in der Region Tr hinweist, die für Flugerfahrungen oder neue Erkundungen von geringer Bedeutung sein könnte.

### **Adulte Neurogenese innerhalb der dorsomedialen Region (DMd, DMv)**

Die dorsomediale Region empfängt nicht nur olfaktorische Informationen aus der APH, sondern aus allen Sinnesbereichen und steht sowohl mit der V-Region und der Region DL als auch mit dem *Arcopallium* in Verbindung und zeichnet sich durch ihre starke Projektion in die lateralen Septumkerne aus, die ihrerseits in den Hypothalamus projizieren (Atoji und Wild, 2006, 2004a). Womöglich besteht ein Schaltkreis mit der Region DL, wobei Signale aus der DM-Region zunächst über DLd und anschließend DLv zurück zur DM-Region gesendet werden (Atoji und Wild, 2004; Hough et al., 2002; Kahn et al., 2003; Siegel et al., 2002). Die Injektion von Kainsäure in die HF führte in einer Studie von Atoji und Wild nur zu einer Zerstörung der DM Region (Atoji und Wild, 2004). Zuvor war diese Besonderheit bereits für CA3 festgestellt worden, was auf eine Homologie hindeuten könnte (Atoji und Wild, 2004a; Nadler et al., 1980). Die beiden Untereinheiten DMd und DMv unterscheiden sich zudem aufgrund ihrer Neurotransmitter-Rezeptorexpression voneinander, wobei u.a. die Expression von Kainat-Rezeptoren in der Region DMd höher ist als in der Region DMv (Herold et al., 2014). Des Weiteren imponiert die Region DMd mit einer sehr niedrigen Dichte an cholinergen und glutamatergen Rezeptoren sowie GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren (Herold et al., 2014).

Auf der Grundlage der Rezeptorexpressionen des V-Komplexes und einer in der Studie durchgeführten Zink-Markierung, schlagen Herold et al. den Komplex aus den Regionen Vl, Tr und DMv als Homologie zu GD und CA1 sowie die Regionen Vm und DMd als Homolog zu CA2 und CA3 vor (Herold et al., 2014). Kahn et al. hingegen schlagen die Region DMv als Äquivalent zum *Subiculum* und die Region DMd als Äquivalent zum GD im Säuger-HC vor (Kahn et al., 2003). Sowohl das Ammonshorn als auch das *Subiculum* weisen eine ausgeprägte Projektion in die lateralen Septumkerne auf und zeigen somit auch auf der Ebene der hippocampalen Verschaltungen Ähnlichkeiten zu der DM-Region (Atoji und Wild, 2004; Namura et al., 1994; O'Mara et al., 2001; Risold und Swanson, 1997a, 1997b; Swanson und Cowan, 1979; Witter et al., 1990). Unterstützt wird dies durch die Verbindung der posterioren DM-Region mit dem *Nucleus periventricularis magnocellularis*, der dem *Nucleus paraventricularis* (PVN) im Säugetiergehirn entspricht und dort über Umwege mit dem ventralen *Subiculum* und CA1 verschaltet ist (Berk, 1987; Herold et al., 2019). Diese

Verschaltung spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Cortison-Plasmaspiegels bei Tauben (Bouillé und Baylé, 1973). Auch im menschlichen HC spielt das temporale Subiculum des HC eine Rolle bei der Cortisol Regulation, indem er genau wie der PFC die *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse* negativ reguliert (Smulders, 2021, 2017b; Ulrich-Lai und Herman, 2009).

Die AHN-Rate ist sowohl in der Region DMd als auch in der Region DMv niedrig. Nur in der Verteilung der unreifen neugeborenen Neurone zeigt sich dabei ein Unterschied zwischen den beiden Teilen der dorsomedialen Region, wobei die Anzahl DCX-positiver Zellen nur in der BT signifikant geringer in der Region DMd ist als in der Region DMv. Das Training in der Box könnte also Prozesse verursachen, die eine hohe Dichte an verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptoren benötigen, welche in der Region DMd aber nur spärlich zu finden sind. Auf der anderen Seite könnten die kognitiven Herausforderungen des Flugtrainings eine hohe Dichte an Kainat-Rezeptoren in DMd erfordern, die vermutlich insbesondere für unreife Neurone wichtig sind. Unabhängig von der tatsächlichen neurophysiologischen Ursache dieses Unterschieds unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Existenz einer Spezialisierung der dorsomedialen Region, die sich in einen dorsalen und ventralen Teil unterscheidet. Die Vernetzung der DM-Region mit wichtigen extrahippocampalen Stationen untermauert diese Hypothese. Die bereits beschriebenen sensorischen Afferenzen könnten beim Flugtraining durch die größere Menge an wechselnden Sinneseindrücken eine größere Rolle spielen als beim Boxtraining. Andererseits könnte die starke Verbindung zu den Septumkernen eine Erklärung für die unterschiedliche Verteilung der DCX-positiven Zellen pro mm<sup>2</sup> sein. Auch innerhalb der Regionen zeigt sich ein unterschiedliches Verteilungsmuster entlang des Verlaufs von anterior nach posterior. In der Region DMd zeigt sich der Trainingseffekt in einer höheren Anzahl BrdU-NeuN-positiver Zellen pro mm<sup>2</sup> in den Trainingsgruppen gegenüber der KG in der Ebene A.5.50 und in der Region DMv in der Ebene A.8.25. Für die unreifen neugeborenen Neurone lässt sich in der Region DMd ebenso eine höhere Anzahl pro mm<sup>2</sup> in der FT als in der KG finden, jedoch zeigt die BT eine genauso geringe Anzahl DCX-positiver Zellen pro mm<sup>2</sup> wie die KG. Dies könnte darauf hindeuten, dass das Box-Training nur in der Anfangsphase neue Neurone in dem Abschnitt dieser Region benötigt und daher zum Zeitpunkt der Perfusion nur eine hohe Zahl reifer, aber nicht unreifer Neurone in diesem Abschnitt gefunden werden konnten. Für die FT zeigt sich zudem eine signifikant geringere Anzahl unreifer Neurone in der posterioren Ebene A.4.25 im Vergleich zu der anterioren Ebene und der Ebene A.5.50 in der Region DMd. Die Verteilung der unreifen Neurone in der Region DMv zeigt ein ganz anderes Muster. Während sich bezüglich der Anzahl der gesamten DCX-positiven Zellen durchweg eine höhere Anzahl pro mm<sup>2</sup> in der KG als in den Trainingsgruppen

und in der FT als in der BT zeigt, unterscheiden sich die ovoiden und triangulären DCX-positiven Zellen in verschiedenen Ebenen auf eine andere Weise. So unterscheidet sich die Anzahl der schon in lokale Netzwerke integrierten Neurone zwischen den beiden Trainingsgruppen in den posterioren Ebenen und der anterioren Ebene A.9.50 nicht und ist geringer als in der KG, was darauf hindeuten könnte, dass das Training die Integration neugeborener Neurone in der Region DMv eher in den medial gelegenen Ebenen fördern könnte. Der Blick auf die Verteilung der noch migrierenden Neurone in der Region DMv zeigt hingegen keine Unterschiede zwischen den ovoid geformten DCX-positiven Zellen pro mm<sup>2</sup> in den Ebenen A.9.50, A.6.25 und A.5.50. Bei genauerer Betrachtung der Verteilung innerhalb der Gruppe, zeigt die Verteilung der gesamten und der ovoiden DCX-positiven Zellen in der Region DMv der BT eine Tendenz zur Abnahme der Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> von anterior nach posterior, was in der FT nicht zu beobachten ist. Die anteriore DMv-Region scheint also eine höhere Anzahl unreifer Neurone für das Boxtraining zu benötigen.

Dieses besondere Verteilungsmuster deutet auf eine funktionale Verteilung nicht nur zwischen den verschiedenen Regionen, sondern auch entlang der longitudinalen Achse der HF und zeigt, dass gewisse gemeinsame Teilfunktionen, die für die einzelnen Trainingsaufgaben von Nöten sind, sich auf dieser Achse widerspiegeln könnten.

#### **Adulte Neurogenese innerhalb der dorsolateralen Regionen (DLd, DLv)**

Die dorsolaterale Region, die von der dorsomedialen Region durch den *Sulcus parahippocampalis* abgegrenzt wird, ist insbesondere mit dem olfaktorischen und visuellen Reizsystemen verschaltet (Atoji und Wild, 2004; Benowitz und Karten, 1976). Dabei erhält diese Region Afferenzen aus dem *Hyperpallium densocellulare* (HD), *Nidopallium frontolaterale* (NFL), *Hyperpallium laterale* (HL) und dem *Nucleus dorsolateralis anterior thalami pars medialis* (DLM) (Atoji et al., 2018; Atoji and Wild, 2019, 2004a). Die weitere Verarbeitung dieser Informationen könnte von der DL-Region in die V-Region, weiter in die Region DMv und von dort in extrahippocampale Areale erfolgen (Kahn et al., 2003). Im Gegensatz zu der Region DM scheint die Verbindung ins laterale Septum eher schwach zu sein. Dafür werden von der DL-Region Efferenzen in die DM, Tr und V-Region gesendet (Atoji und Wild, 2004). Besonders die hohe Dichte an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, AMPA-Rezeptoren und den muskarinergen Acetylcholinrezeptoren M<sub>1</sub> und M<sub>2</sub> imponieren in dieser Region (Herold et al., 2014). Die meisten Studien legen eine Homologie zum EC des Säugetiergehirns nahe, auch wenn das elektrophysiologische Muster eine Ähnlichkeit zu *Subiculum* Neurone zeigt (Atoji und Wild, 2004; Bingman et al., 2006; Herold et al., 2015, 2014; Hough und Bingman, 2004; Kahn et al., 2003; N. C. Rattenborg und Martinez-Gonzalez, 2011; Siegel et al., 2002).

Der visuelle und olfaktorische Input könnte ein Grund für die hohe Anzahl neugeborener Neurone in der DLv Region sein. Während sich sowohl in der BT als auch in der FT die Anzahl der BrdU-positiven und BrdU-NeuN-positiven Zellen pro mm<sup>2</sup> in den zellreichsten Regionen VI und DLv nicht unterscheiden, zeigt sich ein Unterschied im Hinblick auf die Verteilung der neugeborenen unreifen Neurone. Hier zeigt sich in der FT eine höhere Anzahl DCX-positiver Zellen in der Region VI als in der Region DLv. Das Boxtraining scheint also stärker von dem Input aus den verschiedenen Bereichen des Hyperpalliums und dem DLM abhängig zu sein. Gemeinsam ist den beiden Regionen aber die hohe Dichte an GABA-Rezeptoren, die möglicherweise eine entscheidende Rolle für die Entstehung und Integration neuer Neurone hat (Literaturangabe fehlt, Du hast ja keine GABA Rezeptoren untersucht). Die individuellen Ansprüche, die mit bestimmten Aufgaben einhergehen, könnten dann aber nicht nur durch entsprechende Verknüpfungen in extrahippocampale Bereiche, sondern auch aufgrund der unterschiedlichen Rezeptorexpression die AHN in verschiedenen Arealen unterstützen. Außerdem zeigt sich in der Region DLd, ähnlich zu der Verteilung innerhalb der Region DMv, eine höhere Anzahl reifer neugeborener Neurone in der Ebene A.8.25 in den Trainingsgruppen als in der KG. Auffallend ist zudem eine homogene Verteilung der unreifen Neurone entlang der longitudinalen Achse in den beiden dorsolateralen Regionen, die zum einen weitgehend keine Unterschiede zwischen den einzelnen Ebenen innerhalb der Gruppe aufweisen, zum anderen aber auch im Gruppenvergleich durchweg in der KG eine höhere Anzahl DCX-positiver Neurone als in den Trainingsgruppen und in der FT eine höhere Anzahl als in der BT zeigen. Damit scheint insbesondere die Region DLv in allen Ebenen eine ähnliche Funktion zu erfüllen. Angesichts der insgesamt hohen Anzahl neugeborener Zellen in allen Gruppen könnte die Region DLv eine Funktion haben, die einen gemeinsamen Faktor der Versuchsgruppen widerspiegelt. Dieser könnte z.B. in nicht weiter spezifizierten Orientierungserfahrungen an sich oder auch in sozialen Interaktionen liegen, die bei gleichen Haltungsbedingungen in allen Versuchsgruppen in ähnlichem Ausmaß stattfanden.

#### **4.3.5 Funktion der adulten hippocampalen Neurogenese**

Speziesübergreifend scheint die AHN ausgewählte hippocampale Funktionen zu unterstützen (Drapeau et al., 2003; Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 1999). Dabei scheint AHN neben kontextueller Angstkondition vor allem das räumliche Lernen zu verbessern (Übersicht in (Cameron und Glover, 2015)). Die frühe Axonbildung von neugeborenen Neurone deutet dabei auf eine frühe Integration dieser neuen Zellen in Netzwerke hin (Hastings und Gould, 1999; Schinder und Gage, 2004). Auch die hohe Expression von *Immediate early gene* (IEGp) von neugeborenen Neurone, die nach bis zu fünf Wochen ähnlich hoch ist wie die von alten

Körnerzellen im GD von Nagetieren während der Trainingsphase für eine räumliche Orientierungsaufgabe, weist auf einen frühen funktionell bedeutenden Beitrag der neugeborenen Neurone hin (Jessberger und Kempermann, 2003). Allerdings scheinen nicht alle hippocampalen Funktionen von einer Reduktion der AHN beeinträchtigt zu werden (Groves et al., 2013; Saxe et al., 2006). Lernen an sich scheint auch ohne AHN möglich zu sein (Jaholkowski et al., 2009). Möglicherweise ist der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe entscheidend dafür, ob AHN für gewisse Lernprozesse benötigt wird (Cameron und Glover, 2015; Kempermann, 2002). Kempermann et al. schlagen daher vor, dass Lernen die AHN lediglich stimuliert und dass neue Neurone für verschiedene Aufgaben in unterschiedlichem Maße benötigt werden (Kempermann, 2002). Ein ähnliches Fazit lässt sich auch aus den vorliegenden Ergebnissen ziehen. Da sich die beiden Trainingsgruppen in der Anzahl reifer neugeborener Neurone nicht voneinander, hingegen aber von der KG unterscheiden, könnte das Training und damit das intensive Lernen die AHN angeregt haben. Welche Lernmethode verwendet wird, scheint dabei nur im Hinblick auf die mögliche funktionelle Verteilung in den einzelnen Regionen und zum Teil entlang der anterior-posterioren Achse von Bedeutung zu sein.

Nach Gehirnschädigungen oder Eingriffen, die mit dem Untergang von Neurone einhergehen, wie z.B. Schlaganfällen, kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg der AN (diskutiert in (Cope und Gould, 2019; Doetsch und Scharff, 2001). Interessanterweise scheinen diese neuen Neurone jedoch negative Auswirkungen auf kognitive Prozesse zu haben, was auf eine gestörte synaptische Integration der neuen Neurone in das geschädigte Gewebe hinweisen könnte (Cuartero et al., 2019).

AHN könnte somit wichtig sein, um Informationen lebenslang stabil zu erhalten (Duque et al., 2022). Dies könnte durch den Ersatz alter geschädigter Neurone durch neue Neurone erfolgen (Wilbrecht und Kirn, 2004). Allerdings erschweren stabile neuronale Netzwerke die Integration neuer Informationen (Kempermann, 2012). Neugeborene Neurone könnten daher eine Lösung für dieses Problem darstellen, da so neue Informationen in neuen Neurone gespeichert werden könnten, ohne bestehende Netzwerke zu beeinträchtigen (Deng et al., 2010; Kempermann, 2012; Wilbrecht und Kirn, 2004; Wiskott et al., 2006). Damit würde die AHN einen wichtigen Beitrag zur kognitiven Flexibilität leisten (Kempermann, 2012). Dies könnte ein evolutionärer Anpassungsvorteil gewesen sein (Bateson und Gluckman, 2012). Damit ließe sich auch eine altersabhängige Abnahme von Fähigkeiten, die ein hohes Maß an kognitiver Flexibilität erfordern, wie z.B. das Erlernen einer Fremdsprache, mit einer Abnahme der AN im Alter erklären (Birdsong, 2018). Ähnliches gilt auch für das Gesangserlernen von Singvögeln, bei denen beispielsweise erwachsene Zebrafinken (*Taeniopygia*) keine neuen Gesangselemente

mehr erlernen (Wilbrecht und Kirn, 2004). Dass neue Informationen flexibel integriert werden können, könnte insbesondere die Funktion kontextbasierter Aufgaben, wie z.B. die Mustertrennung, ermöglichen (Aimone et al., 2009; Cameron und Glover, 2015; Deng et al., 2010). Auch räumliche Gedächtnisaufgaben könnten von dieser Flexibilität profitieren, vor allem bei Veränderungen der Ausgangsposition (Garthe et al., 2009). So könnte insbesondere die FT von der AHN profitiert haben, da sie im Laufe des Trainings immer wieder von verschiedenen Orten freigelassen wurde und somit neue Informationen in die bereits bestehenden Landkarten integrieren musste. Die Aufgabe der BT in der Skinner-Box erforderte eine Unterscheidung verschiedener Symbole auch im Kontext zu variierenden Konstellationen und stellt damit nicht nur eine Repräsentation der Orientierungsleistung, sondern auch der Fähigkeit zur Mustertrennung dar. Dies ist ein weiterer möglicher Ansatzpunkt dafür, dass sich keine Unterschiede zwischen den Trainingsgruppen in der Anzahl der reifen neugeborenen Neurone finden lassen.

Zwischen den beiden Trainingsgruppen sind aber auch die verschiedenen Orientierungsmechanismen zu berücksichtigen, die in den unterschiedlichen Designs gefordert wurden. Während sich die FT in den Flügen an Landmarken, olfaktorische Informationen, dem Sonnenkompass und Magnetfeldinformationen orientieren musste, musste sich die BT in der Skinner-Box an der zweidimensionalen geometrischen Anordnung der Umgebung orientieren. Auch die Orientierung an geometrischen Informationen scheint HF-abhängig zu sein (Vargas et al., 2004). Im Vergleich dieser beiden Orientierungsmöglichkeiten konnten Mehlhorn und Rehkämper zeigen, dass sich Tauben bei der Orientierung vorzugsweise an Landmarken orientierten (Mehlhorn und Rehkaemper, 2017). In dieser Studie wurde ebenso untersucht, ob sich Navigationserfahrungen auf die Verarbeitung geometrischer Formen auswirken könnten. Auch wenn sich dies nicht zeigen lies, benötigten die unerfahrenen Tauben eine längere Zeit, um das vorangegangene Training zu absolvieren und sich an die neue Situation zu adaptieren (Mehlhorn und Rehkaemper, 2017). Dies könnte durch eine erhöhte kognitive Flexibilität der HF durch die Navigationserfahrungen und eine dementsprechende Stärkung der weiteren Hippocampusfunktionen erklärt werden.

Eine Möglichkeit, diese kognitive Flexibilität zu gewährleisten, könnte eine neurogene Reserve sein (Kempermann, 2008). Fraglich ist jedoch, wie genau die Bereitstellung aus dieser Reserve ablaufen könnte. Ein Großteil der neugeborenen Neurone stirbt innerhalb der ersten Wochen nach Entstehung zumindest bei Nagetieren ab (Lu et al., 2011; Pilz et al., 2018; Sierra et al., 2010). 60 Prozent dieser Zellen sterben dabei in den ersten zwei Tagen nach ihrer Geburt (Sierra et al., 2010). Dies würde erklären, warum in allen Versuchsgruppen die Zahl der unreifen noch migrierenden Neurone kleiner ist als die Zahl der unreifen Neurone, die bereits in neuronale

Schaltkreise integriert sind. Somit könnte es durch verschiedene Faktoren zur Anregung der Bildung neuer Neurone kommen, die jedoch bei Ausbleiben der Verwendung und damit der funktionellen Integration absterben. Beim Vergleich der Anzahl unreifer Neurone zeigt sich, dass die KG und FT durchweg mehr dieser DCX-positiven Zellen aufweisen als die BT. Sowohl die KG als auch die FT durften außerhalb der Unterbringung fliegen. Möglicherweise spiegelt die hohe Anzahl unreifer Neurone eine Reaktion auf die Erkundungsflüge wider, die der HF möglicherweise als eine Reserve oder zur Vorbereitung auf die mögliche Integration neuer Informationen dienen könnte. Diese Annahme spiegelt sich auch in Studien wider, die zeigen konnten, dass Erkundungsflüge im jungen Alter gepaart mit einem speziellen Flugtraining die Fähigkeit von Tauben zurück zum Schlag zu finden verbessert (Lipp et al., 2004; Matthews, 1963, 1953; Wallraff, 2005). Außerdem zeigten Tauben, die außerhalb des Taubenschlages frei fliegen durften und im ersten Lebensjahr durch Wettflüge viel Navigationserfahrung sammeln konnten, größere HF (Cnotka et al., 2008). Diese Rekrutierung auf Reserve zeigt sich auch darin, dass die MW der neugeborenen unreifen Neurone in der KG und FT größer sind als die MW der neugeborenen reifen Neurone und sich dieses Verhältnis in der BT genau umgekehrt darstellt. Die KG weist in den Regionen VI, DMv, DLd und DLv mehr unreife Neurone als die FT auf. Möglicherweise deutet dies daraufhin, dass durch das vorangegangene Training der FT bereits spezifischere neuronale Netzwerke bestanden, die eine geringere Bereitschaft neuer Neurone erfordern.

## 4.4 Zukunftsperspektiven

### 4.4.1 Unbeantwortete Forschungsfragen

#### Weitere Navigationsmechanismen

Die räumliche Orientierung der Tauben erfolgt mittels verschiedener Navigationsmechanismen, die bereits in Kapitel «Räumliche Orientierung und Navigationsfähigkeit der Taube» erläutert wurden. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Teilmechanismen sich stärker auf die AHN auswirken als andere. Insbesondere das olfaktorische System scheint eine wichtige Rolle für die Navigationsfähigkeit an unbekanntem Orten zu spielen (Gagliardo et al., 2008, 2001). So könnten verschiedenen Regionen der HF sensibler auf olfaktorische Reize reagieren und andere wiederum sensibler auf visuelle Informationen. Weitere Untersuchungen, die sich auf spezifische Teilfunktionen des komplexen Navigationsmechanismus von Tauben fokussieren, könnten daher die Spezialisierung der sieben HF-Regionen detaillierter aufschlüsseln und die vorliegende Studie dahingehend ergänzen.

#### Lateralisation

Bei vielen Spezies konnte bereits eine funktionelle Aufteilung zwischen den beiden Gehirnhälften gefunden werden (Vallortigara und Rogers, 2005). Eine seitendifferente Auswertung der Einflüsse verschiedener Lernbedingungen auf die AHN der Taube, die in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt wurde, könnte ebenfalls weitere Erkenntnisse über spezifische Reaktionen in der HF liefern. In vergangenen Studien zur Lateralisation der aviären HF konnten Unterschiede zwischen den beiden HF-Seiten gefunden werden (Gagliardo et al., 2005, 2001; Jonckers et al., 2015; Mehlhorn et al., 2010; Nardi und Bingman, 2007).

#### Mikroglia

Doch nicht nur auf makroskopischer, sondern auch auf mikroskopischer Ebene könnten weitere Studien die vorliegende Untersuchung ergänzen. Wie bereits erläutert, wurde im Rahmen dieser Studie keine Quantifizierung der Mikroglia vorgenommen, die ebenfalls einen Einfluss auf das Ausmaß der AHN haben könnte. Darüber hinaus bietet auch die Untersuchung der Veränderungen der EZM Möglichkeiten, die AHN in ihren einzelnen Prozessen detaillierter nachzuvollziehen. So scheint beispielsweise die Anreicherung der Umwelt sich auf den Gehalt der *Chondroitinsulfat-Proteoglykane* auszuwirken (Yamada et al., 2018). Auch weitere Proteine der EZM wie *Reelin*, aber auch *Matrix-Metalloproteinasen* scheinen die hippocampale synaptische Plastizität und die Migrationsfähigkeit von Neuronen zu beeinflussen (Ferrer-Ferrer und Dityatev, 2018; Lee und D’Arcangelo, 2016; Pujadas et al., 2010). Durch perineuronale Netze bestehend aus *Chondroitinsulfat-Proteoglykane*, *Hyaluron*, Verbindungsproteinen und

*Tenascin*, ein weiteres Protein der EZM mit Relevanz für die Entstehung neuer Neurone im HC, wird die kognitive Plastizität maßgeblich beeinflusst (Sorg et al., 2016). Daher könnten verschiedene Lerneinflüsse die Verteilung der Mikoglia beeinflussen und weitere Hinweise auf die Prozesse der AHN im Taubengehirn geben, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden.

#### **4.4.2 Empfehlung zur weiteren Forschung**

Obwohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie wichtige Hinweise auf eine dreidimensionale funktionelle Aufteilung der HF geben, ist weitere Forschung notwendig, um die genauen Unterfunktionen verschiedener Aufgaben spezifischen Loci zuzuordnen. Insbesondere Aufgabentypen mit spezifischem Fokus auf hippocampus-abhängigen Funktionen könnten ein Mapping der HF ermöglichen, wie es bereits für den menschlichen HC gelungen ist (Amunts und Zilles, 2015). Diese Grundlage würde einen genaueren Vergleich der Vogel HF mit dem Säugetier HC ermöglichen und damit vielleicht auch eine genauere Identifizierung möglicher Äquivalente zum DG und Ammonshorn. Die starke Ausprägung der AHN im Gehirn der Taube könnte so besser genutzt werden, um z.B. die Auswirkungen verschiedener Lernmodi auch auf den Menschen zu übertragen. Gerade aufgrund der Entwicklung der letzten Jahre hin zum intensiveren digitalen Lernen in Schulen, Universitäten und auch in den meisten Arbeitssektoren, ist eine genauere Untersuchung des Einflusses auf die Effektivität des Lernens von großer Bedeutung.

Die Erforschung der genauen Prozesse der AHN, bietet nicht nur Vorteile auf der Ebene der physiologischen Veränderungen, sondern auch die Möglichkeit, bestimmte für den menschlichen Organismus relevante Pathologien besser zu verstehen und damit die Entwicklung möglicher Therapieansätze zu fördern. Sowohl psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen, neurologische Erkrankungen, wie Epilepsien, als auch neurodegenerative Erkrankungen wie die Amyotrophe Lateralsklerose, Chorea Huntington, Morbus Parkinson und verschiedene Demenzformen, sind mit einer gestörten AHN assoziiert (Becker et al., 2009; Blümcke et al., 2001; D'Alessio et al., 2010; Terreros-Roncal et al., 2021). Der Zusammenhang zwischen Depressionen und der AHN spiegelt sich einerseits in einer verminderten kognitiven Flexibilität bei Depressionen wider (Murphy et al., 2012). Zum anderen scheinen auch Aufgaben mit einem Delayed-match-to-sample-Design betroffen zu sein, die im Tiermodell einen Einfluss von AN zeigten (Becker et al., 2009). Des Weiteren zeigten AN-blockierte Nagetiere in entsprechenden Experimenten ein depressionsähnliches Verhalten (Zhou 2013). Ein möglicher Zusammenhang könnte in der daraus resultierenden inadäquaten Stressverarbeitung durch den HC sein. Umgekehrt scheinen Antidepressiva die AN zu fördern (Malberg et al., 2000). Aus pharmakologischer Sicht scheint insbesondere der

Effekt von Medikamenten auf die AHN für die positiven Aspekte auf die Stressresistenz und die Verbesserung der kognitiven Leistungen verantwortlich zu sein (Carli 2021).

Histologisch zeigen sich bei neurodegenerativen Erkrankungen nicht nur morphologische Veränderungen der Körnerzellen des GD, sondern auch Veränderungen der Expression von Differenzierungsmarkern (Terrerós-Roncal et al., 2021). Auch die Homöostase scheint sich im Rahmen dieser Erkrankungen, aber auch im Alter, zu verändern und es scheint zu einer verminderten Phagozytose durch Mikroglia und einer fortschreitender Astroglieose zu kommen (Terrerós-Roncal et al., 2021). Auch frühere räumliche Lerndefizite bei Chorea Huntington könnten auf die frühe Veränderungen im HC zurückzuführen sein (Harris et al., 2019). PatientInnen mit Morbus Parkinson scheinen zudem eine hohe Anzahl unreifer Körnerzellen im GD bei einer niedrigen Anzahl reifer Körnerzellen aufzuweisen (Terrerós-Roncal et al., 2021). Einen besonderen Fokus stellt der HC bei der Alzheimer-Demenz dar und zeigt bei fortschreitender Erkrankung ebenfalls eine gestörte Neurogenese (Moreno-Jiménez et al., 2019).

Daraus resultiert, dass weitere Erkenntnisse über die Beeinflussung der AHN bzw. die Möglichkeiten die AHN zu fördern, in mögliche therapeutischen Maßnahmen resultieren könnten. Gerade die weitere Untersuchung zum Einfluss der unterschiedlichen Lern- und Umweltbedingungen auf die AHN könnten die Effektivität von rehabilitativen Programmen maßgeblich beeinflussen und die Effektivität verschiedener Lernmodi in einer sich stetig entwickelnden Welt, die eine schnelle Aufnahme von einer großen Anzahl neuer Informationen erfordert, bewerten.

So bietet die vorliegende Forschungsarbeit neue Erkenntnisse über mögliche Spezialisierungen der HF entlang der anterior-posterior Achse und verschiedener Regionen. Welche genauen Funktionen die verschiedenen Bereiche der HF haben, muss jedoch noch weiter erforscht werden.

## 5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aberg, M.A., Aberg, N.D., Hedbäcker, H., Oscarsson, J., Eriksson, P.S., 2000. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20, 2896–2903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-08-02896.2000>
- Able, K., Able, M., 1996. The flexible migratory orientation system of the savannah sparrow (*Passerculus sandwichensis*). *J Exp Biol* 199, 3–8. <https://doi.org/10.1242/jeb.199.1.3>
- Aboitiz, F., Morales, D., Montiel, J., 2003. The evolutionary origin of the mammalian isocortex: towards an integrated developmental and functional approach. *Behav Brain Sci* 26, 535–552; discussion 552-585. <https://doi.org/10.1017/s0140525x03000128>
- Adamsky, A., Kol, A., Kreisel, T., Doron, A., Ozeri-Engelhard, N., Melcer, T., Refaeli, R., Horn, H., Regev, L., Groysman, M., London, M., Goshen, I., 2018. Astrocytic Activation Generates De Novo Neuronal Potentiation and Memory Enhancement. *Cell* 174, 59-71.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.002>
- Agarwal, A., Sarel, A., Derdikman, D., Ulanovsky, N., Gutfreund, Y., 2023. Spatial coding in the hippocampus and hyperpallium of flying owls. *Proc Natl Acad Sci U S A* 120, e2212418120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2212418120>
- Agis-Balboa, R.C., Fischer, A., 2014. Generating new neurons to circumvent your fears: the role of IGF signaling. *Cell Mol Life Sci* 71, 21–42. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1316-2>
- Aimone, J.B., Deng, W., Gage, F.H., 2011. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron* 70, 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.010>
- Aimone, J.B., Li, Y., Lee, S.W., Clemenson, G.D., Deng, W., Gage, F.H., 2014. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev* 94, 991–1026. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2014>
- Aimone, J.B., Wiles, J., Gage, F.H., 2009. Computational influence of adult neurogenesis on memory encoding. *Neuron* 61, 187–202. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.026>
- Allaman, I., Bélanger, M., Magistretti, P.J., 2011. Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. *Trends Neurosci* 34, 76–87. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.12.001>
- Altman, J., 1962. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 135, 1127–1128. <https://doi.org/10.1126/science.135.3509.1127>
- Altman, J., Das, G.D., 1965. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 124, 319–335. <https://doi.org/10.1002/cne.901240303>
- Alvarez-Buylla, A., García-Verdugo, J.M., Mateo, A.S., Merchant-Larios, H., 1998. Primary

- neural precursors and intermitotic nuclear migration in the ventricular zone of adult canaries. *J Neurosci* 18, 1020–1037. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-03-01020.1998>
- Alvarez-Buylla, A., Lim, D.A., 2004. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 41, 683–686. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00111-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00111-4)
- Alvarez-Buylla, A., Nottebohm, F., 1988. Migration of young neurons in adult avian brain. *Nature* 335, 353–354. <https://doi.org/10.1038/335353a0>
- Amaral, D.G., Scharfman, H.E., Lavenex, P., 2007. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog Brain Res* 163, 3–22. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63001-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63001-5)
- Ambrogini, P., Cuppini, R., Cuppini, C., Ciaroni, S., Cecchini, T., Ferri, P., Sartini, S., Del Grande, P., 2000. Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 286, 21–24. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01074-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01074-0)
- Amrein, I., Dechmann, D.K.N., Winter, Y., Lipp, H.-P., 2007. Absent or low rate of adult neurogenesis in the hippocampus of bats (Chiroptera). *PLoS One* 2, e455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000455>
- Amrein, I., Isler, K., Lipp, H.-P., 2011. Comparing adult hippocampal neurogenesis in mammalian species and orders: influence of chronological age and life history stage. *Eur J Neurosci* 34, 978–987. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07804.x>
- Amrein, I., Nossowitz, M., Slomianka, L., van Dijk, R.M., Engler, S., Klaus, F., Raineteau, O., Azim, K., 2015. Septo-temporal distribution and lineage progression of hippocampal neurogenesis in a primate (*Callithrix jacchus*) in comparison to mice. *Front Neuroanat* 9, 85. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00085>
- Amrein, I., Slomianka, L., Poletaeva, I.I., Bologova, N.V., Lipp, H.-P., 2004. Marked species and age-dependent differences in cell proliferation and neurogenesis in the hippocampus of wild-living rodents. *Hippocampus* 14, 1000–1010. <https://doi.org/10.1002/hipo.20018>
- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N.J., Habel, U., Schneider, F., Zilles, K., 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)* 210, 343–352. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0025-5>
- Amunts, K., Zilles, K., 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron* 88, 1086–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Anacker, C., Luna, V.M., Stevens, G.S., Millette, A., Shores, R., Jimenez, J.C., Chen, B., Hen, R., 2018a. Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature* 559, 98–102. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0262-4>
- Anderson, M.J., Waxman, S.G., 1985. Neurogenesis in adult vertebrate spinal cord in situ and in vitro: a new model system. *Ann N Y Acad Sci* 457, 213–233. [140](https://doi.org/10.1111/j.1749-</a></p></div><div data-bbox=)

Armstrong, E.A., Richards-Rios, P., Addison, L., Sandilands, V., Guy, J.H., Wigley, P., Boswell, T., Smulders, T.V., 2022. Poor body condition is associated with lower hippocampal plasticity and higher gut methanogen abundance in adult laying hens from two housing systems. *Sci Rep* 12, 15505. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18504-1>

Armstrong, E.A., Voelkl, B., Voegeli, S., Gebhardt-Henrich, S.G., Guy, J.H., Sandilands, V., Boswell, T., Toscano, M.J., Smulders, T.V., 2020. Cell Proliferation in the Adult Chicken Hippocampus Correlates With Individual Differences in Time Spent in Outdoor Areas and Tonic Immobility. *Front Vet Sci* 7, 587. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00587>

Atoji, Y., Sarkar, S., Wild, J.M., 2018. Differential projections of the densocellular and intermediate parts of the hyperpallium in the pigeon (*Columba livia*). *J Comp Neurol* 526, 146–165. <https://doi.org/10.1002/cne.24328>

Atoji, Y., Sarkar, S., Wild, J.M., 2016. Proposed homology of the dorsomedial subdivision and V-shaped layer of the avian hippocampus to Ammon's horn and dentate gyrus, respectively. *Hippocampus* 26, 1608–1617. <https://doi.org/10.1002/hipo.22660>

Atoji, Y., Wild, J.M., 2019. Projections of the densocellular part of the hyperpallium in the rostral Wulst of pigeons (*Columba livia*). *Brain Res* 1711, 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.01.001>

Atoji, Y., Wild, J.M., 2006. Anatomy of the avian hippocampal formation. *Rev Neurosci* 17, 3–15. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2006.17.1-2.3>

Atoji, Y., Wild, J.M., 2004. Fiber connections of the hippocampal formation and septum and subdivisions of the hippocampal formation in the pigeon as revealed by tract tracing and kainic acid lesions. *J Comp Neurol* 475, 426–461. <https://doi.org/10.1002/cne.20186>

Atoji, Y., Wild, J.M., Yamamoto, Y., Suzuki, Y., 2002. Intratelencephalic connections of the hippocampus in pigeons (*Columba livia*). *J Comp Neurol* 447, 177–199. <https://doi.org/10.1002/cne.10239>

Augusto-Oliveira, M., Arrifano, G.P.F., Malva, J.O., Crespo-Lopez, M.E., 2019. Adult Hippocampal Neurogenesis in Different Taxonomic Groups: Possible Functional Similarities and Striking Controversies. *Cells* 8, 125. <https://doi.org/10.3390/cells8020125>

Baik, S.-H., Rajeev, V., Fann, D.Y.-W., Jo, D.-G., Arumugam, T.V., 2020. Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav* 10, e01444. <https://doi.org/10.1002/brb3.1444>

Balthazart, J., Boseret, G., Konkle, A.T.M., Hurley, L.L., Ball, G.F., 2008. Doublecortin as a marker of adult neuroplasticity in the canary song control nucleus HVC. *Eur J Neurosci* 27, 801–817. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06059.x>

Barkan, S., Roll, U., Yom-Tov, Y., Wassenaar, L.I., Barnea, A., 2016. Possible linkage between

- neuronal recruitment and flight distance in migratory birds. *Sci Rep* 6, 21983. <https://doi.org/10.1038/srep21983>
- Barnea, A., Mishal, A., Nottebohm, F., 2006. Social and spatial changes induce multiple survival regimes for new neurons in two regions of the adult brain: An anatomical representation of time? *Behav Brain Res* 167, 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.08.018>
- Barnea, A., Nottebohm, F., 1996. Recruitment and replacement of hippocampal neurons in young and adult chickadees: an addition to the theory of hippocampal learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 714–718. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.2.714>
- Barnea, A., Nottebohm, F., 1994. Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 11217–11221. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.11217>
- Barnea, A., Pravosudov, V., 2011. Birds as a model to study adult neurogenesis: bridging evolutionary, comparative and neuroethological approaches. *Eur J Neurosci* 34, 884–907. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07851.x>
- Bast, T., Wilson, I.A., Witter, M.P., Morris, R.G.M., 2009. From rapid place learning to behavioral performance: a key role for the intermediate hippocampus. *PLoS Biol* 7, e1000089. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000089>
- Bateson, P., Gluckman, P., 2012. Plasticity and robustness in development and evolution. *Int J Epidemiol* 41, 219–223. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr240>
- Battista, D., Ferrari, C.C., Gage, F.H., Pitossi, F.J., 2006. Neurogenic niche modulation by activated microglia: transforming growth factor beta increases neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 23, 83–93. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04539.x>
- Becker, S., Macqueen, G., Wojtowicz, J.M., 2009. Computational modeling and empirical studies of hippocampal neurogenesis-dependent memory: Effects of interference, stress and depression. *Brain Res* 1299, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.095>
- Behar, T.N., Scott, C.A., Greene, C.L., Wen, X., Smith, S.V., Maric, D., Liu, Q.Y., Colton, C.A., Barker, J.L., 1999. Glutamate acting at NMDA receptors stimulates embryonic cortical neuronal migration. *J Neurosci* 19, 4449–4461. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-11-04449.1999>
- Bekiari, C., Giannakopoulou, A., Siskos, N., Grivas, I., Tsingotjidou, A., Michaloudi, H., Papadopoulos, G.C., 2015. Neurogenesis in the septal and temporal part of the adult rat dentate gyrus. *Hippocampus* 25, 511–523. <https://doi.org/10.1002/hipo.22388>
- Bendel, O., Meijer, B., Hurd, Y., von Euler, G., 2005. Cloning and expression of the human NMDA receptor subunit NR3B in the adult human hippocampus. *Neurosci Lett* 377, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.064>
- Benowitz, L.I., Karten, H.J., 1976. The tractus infundibuli and other afferents to the

parahippocampal region of the pigeon. *Brain Res* 102, 174–180. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90584-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90584-9)

Ben-Tov, M., Gutfreund, Y., 2022. Spatial cognition in birds. *Curr Biol* 32, R1085–R1089. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.080>

Benvenuti, S., Fiaschi, V., Fiore, L., Papi, F., 1973. Homing performances of inexperienced and directionally trained pigeons subjected to olfactory nerve section. *Journal of comparative physiology* 83, 81–92. <https://doi.org/10.1007/BF00694575>

Ben-Yishay, E., Krivoruchko, K., Ron, S., Ulanovsky, N., Derdikman, D., Gutfreund, Y., 2021. Directional tuning in the hippocampal formation of birds. *Curr Biol* 31, 2592-2602.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.04.029>

Berk, M.L., 1987. Projections of the lateral hypothalamus and bed nucleus of the stria terminalis to the dorsal vagal complex in the pigeon. *J Comp Neurol* 260, 140–156. <https://doi.org/10.1002/cne.902600111>

Bhardwaj, R.D., Curtis, M.A., Spalding, K.L., Buchholz, B.A., Fink, D., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Gage, F.H., Druid, H., Eriksson, P.S., Frisén, J., 2006. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 12564–12568. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605177103>

Bian, X.-L., Qin, C., Cai, C.-Y., Zhou, Y., Tao, Y., Lin, Y.-H., Wu, H.-Y., Chang, L., Luo, C.-X., Zhu, D.-Y., 2019. Anterior Cingulate Cortex to Ventral Hippocampus Circuit Mediates Contextual Fear Generalization. *J Neurosci* 39, 5728–5739. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2739-18.2019>

Bingman, V.P., Gagliardo, A., Hough, G.E., Ioalé, P., Kahn, M.C., Siegel, J.J., 2005. The avian hippocampus, homing in pigeons and the memory representation of large-scale space. *Integr Comp Biol* 45, 555–564. <https://doi.org/10.1093/icb/45.3.555>

Bingman, V.P., Gagliardo, A., Ioalé, P., 1996. Hippocampal participation in the sun compass orientation of phase-shifted homing pigeons. *J Comp Physiol A* 179, 695–702. <https://doi.org/10.1007/BF00216133>

Bingman, V.P., Ioalé, P., Casini, G., Bagnoli, P., 1988. Unimpaired acquisition of spatial reference memory, but impaired homing performance in hippocampal-ablated pigeons. *Behav Brain Res* 27, 179–187. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90043-5](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90043-5)

Bingman, V.P., Ioalé, P., Casini, G., Bagnoli, P., 1987. Impaired retention of preoperatively acquired spatial reference memory in homing pigeons following hippocampal ablation. *Behav Brain Res* 24, 147–156. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(87\)90252-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(87)90252-x)

Bingman, V.P., Jones, T.J., 1994. Sun compass-based spatial learning impaired in homing pigeons with hippocampal lesions. *J Neurosci* 14, 6687–6694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-11-06687.1994>

Bingman, V.P., Mench, J.A., 1990. Homing behavior of hippocampus and parahippocampus lesioned pigeons following short-distance releases. *Behav Brain Res* 40, 227–238. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90079-t](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90079-t)

Bingman, V.P., Muzio, R.N., 2017. Reflections on the Structural-Functional Evolution of the Hippocampus: What Is the Big Deal about a Dentate Gyrus? *Brain Behav Evol* 90, 53–61. <https://doi.org/10.1159/000475592>

Bingman, V.P., Siegel, J.J., Gagliardo, A., Erichsen, J.T., 2006. Representing the richness of avian spatial cognition: properties of a lateralized homing pigeon hippocampus. *Rev Neurosci* 17, 17–28. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2006.17.1-2.17>

Birdsong, D., 2018. Plasticity, Variability and Age in Second Language Acquisition and Bilingualism. *Front Psychol* 9, 81. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00081>

Biro, D., Freeman, R., Meade, J., Roberts, S., Guilford, T., 2007. Pigeons combine compass and landmark guidance in familiar route navigation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 7471–7476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701575104>

Biro, D., Meade, J., Guilford, T., 2004. Familiar route loyalty implies visual pilotage in the homing pigeon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 17440–17443. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406984101>

Blümcke, I., Schewe, J.C., Normann, S., Brüstle, O., Schramm, J., Elger, C.E., Wiestler, O.D., 2001. Increase of nestin-immunoreactive neural precursor cells in the dentate gyrus of pediatric patients with early-onset temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 11, 311–321. <https://doi.org/10.1002/hipo.1045>

Bock, H.H., Jossin, Y., Liu, P., Förster, E., May, P., Goffinet, A.M., Herz, J., 2003. Phosphatidylinositol 3-kinase interacts with the adaptor protein Dab1 in response to Reelin signaling and is required for normal cortical lamination. *J Biol Chem* 278, 38772–38779. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306416200>

Boldrini, M., Fulmore, C.A., Tartt, A.N., Simeon, L.R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G.B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A.J., Hen, R., Mann, J.J., 2018. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell* 22, 589–599.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>

Boldrini, M., Hen, R., Underwood, M.D., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., Mann, J.J., Arango, V., 2012. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biol Psychiatry* 72, 562–571. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.024>

Boldrini, M., Underwood, M.D., Hen, R., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., John Mann, J., Arango, V., 2009. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 34, 2376–2389. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.75>

Bonaguidi, M.A., Wheeler, M.A., Shapiro, J.S., Stadel, R.P., Sun, G.J., Ming, G., Song, H.,

2011. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics. *Cell* 145, 1142–1155. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.05.024>
- Bond, A.M., Berg, D.A., Lee, S., Garcia-Epelboim, A.S., Adusumilli, V.S., Ming, G.-L., Song, H., 2020. Differential Timing and Coordination of Neurogenesis and Astrogenesis in Developing Mouse Hippocampal Subregions. *Brain Sci* 10, 909. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120909>
- Bonfanti, L., 2016. Adult Neurogenesis 50 Years Later: Limits and Opportunities in Mammals. *Front Neurosci* 10, 44. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00044>
- Bonfanti, L., Ponti, G., 2008. Adult mammalian neurogenesis and the New Zealand white rabbit. *Vet J* 175, 310–331. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.01.023>
- Boseret, G., Ball, G.F., Balthazart, J., 2007. The microtubule-associated protein doublecortin is broadly expressed in the telencephalon of adult canaries. *J Chem Neuroanat* 33, 140–154. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2007.02.002>
- Bouillé, C., Baylé, J.D., 1973. Effects of limbic stimulations or lesions on basal and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in the pigeon. *Neuroendocrinology* 13, 264–277. <https://doi.org/10.1159/000122211>
- Brenowitz, E.A., Larson, T.A., 2015. Neurogenesis in the adult avian song-control system. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019000>
- Brown, J.P., Couillard-Després, S., Cooper-Kuhn, C.M., Winkler, J., Aigner, L., Kuhn, H.G., 2003. Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. *J Comp Neurol* 467, 1–10. <https://doi.org/10.1002/cne.10874>
- Brown, P.L., Jenkins, H.M., 1968. Auto-Shaping of the Pigeon's Key-Peck1. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 11, 1–8. <https://doi.org/10.1901/jeab.1968.11-1>
- Brus, M., Keller, M., Lévy, F., 2013. Temporal features of adult neurogenesis: differences and similarities across mammalian species. *Front Neurosci* 7, 135. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00135>
- Burwell, R.D., Amaral, D.G., 1998. Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *J Comp Neurol* 398, 179–205. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980824\)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y)
- Cameron, H.A., Glover, L.R., 2015. Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu Rev Psychol* 66, 53–81. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015006>
- Cameron, H.A., Gould, E., 1994. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 61, 203–209. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90224-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90224-0)
- Casini, G., Bingman, V.P., Bagnoli, P., 1986. Connections of the pigeon dorsomedial forebrain studied with WGA-HRP and 3H-proline. *J Comp Neurol* 245, 454–470. <https://doi.org/10.1002/cne.902450403>

- Cattan, A., Ayali, A., Barnea, A., 2015. The cell birth marker BrdU does not affect recruitment of subsequent cell divisions in the adult avian brain. *Biomed Res Int* 2015, 126078. <https://doi.org/10.1155/2015/126078>
- Cayre, M., Strambi, C., Charpin, P., Augier, R., Meyer, M.R., Edwards, J.S., Strambi, A., 1996. Neurogenesis in adult insect mushroom bodies. *J Comp Neurol* 371, 300–310. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960722\)371:2<300::AID-CNE9>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960722)371:2<300::AID-CNE9>3.0.CO;2-6)
- Cenquizca, L.A., Swanson, L.W., 2007. Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain Res Rev* 56, 1–26. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.002>
- Chancey, J.H., Adlaf, E.W., Sapp, M.C., Pugh, P.C., Wadiche, J.I., Overstreet-Wadiche, L.S., 2013. GABA depolarization is required for experience-dependent synapse unsilencing in adult-born neurons. *J Neurosci* 33, 6614–6622. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0781-13.2013>
- Chawana, R., Patzke, N., Kaswera, C., Gilissen, E., Ihunwo, A.O., Manger, P.R., 2013. Adult neurogenesis in eight Megachiropteran species. *Neuroscience* 244, 159–172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.020>
- Chen, C.-C., Winkler, C.M., Pfenning, A.R., Jarvis, E.D., 2013. Molecular profiling of the developing avian telencephalon: regional timing and brain subdivision continuities. *J Comp Neurol* 521, 3666–3701. <https://doi.org/10.1002/cne.23406>
- Cheng, M., Chaiken, M., Zuo, M., Miller, H., 1999. Nucleus taenia of the amygdala of birds: anatomical and functional studies in ring doves (*Streptopelia risoria*) and European starlings (*Sturnus vulgaris*). *Brain Behav Evol* 53, 243–270. <https://doi.org/10.1159/000006597>
- Chowdhury, A., Luchetti, A., Fernandes, G., Filho, D.A., Kastellakis, G., Tzilivaki, A., Ramirez, E.M., Tran, M.Y., Poirazi, P., Silva, A.J., 2022. A locus coeruleus-dorsal CA1 dopaminergic circuit modulates memory linking. *Neuron* 110, 3374–3388.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.08.001>
- Christian, K.M., Song, H., Ming, G., 2014. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis. *Annu Rev Neurosci* 37, 243–262. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014134>
- Christopherson, K.S., Ullian, E.M., Stokes, C.C.A., Mullowney, C.E., Hell, J.W., Agah, A., Lawler, J., Mosher, D.F., Bornstein, P., Barres, B.A., 2005. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 120, 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.020>
- Clayton, N.S., Krebs, J.R., 1994. Hippocampal growth and attrition in birds affected by experience. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 7410–7414. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7410>
- Clelland, C.D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G.D., Fragniere, A., Tyers, P., Jessberger, S., Saksida, L.M., Barker, R.A., Gage, F.H., Bussey, T.J., 2009. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science* 325, 210–213.

<https://doi.org/10.1126/science.1173215>

Cnotka, J., Mohle, M., Rehkamper, G., 2008. Navigational experience affects hippocampus size in homing pigeons. *Brain Behav Evol* 72, 233–238. <https://doi.org/10.1159/000165102>

Colombo, M., Broadbent, N., 2000. Is the avian hippocampus a functional homologue of the mammalian hippocampus? *Neurosci Biobehav Rev* 24, 465–484. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00016-6)

Colombo, M., Fernandez, T., Nakamura, K., Gross, C.G., 1998. Functional differentiation along the anterior-posterior axis of the hippocampus in monkeys. *J Neurophysiol* 80, 1002–1005. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.2.1002>

Cope, E.C., Gould, E., 2019. Adult Neurogenesis, Glia, and the Extracellular Matrix. *Cell Stem Cell* 24, 690–705. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.03.023>

Corbo, J.C., Deuel, T.A., Long, J.M., LaPorte, P., Tsai, E., Wynshaw-Boris, A., Walsh, C.A., 2002. Doublecortin is required in mice for lamination of the hippocampus but not the neocortex. *J Neurosci* 22, 7548–7557. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-17-07548.2002>

Couillard-Despres, S., Winner, B., Karl, C., Lindemann, G., Schmid, P., Aigner, R., Laemke, J., Bogdahn, U., Winkler, J., Bischofberger, J., Aigner, L., 2006. Targeted transgene expression in neuronal precursors: watching young neurons in the old brain. *European Journal of Neuroscience* 24, 1535–1545. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05039.x>

Coultrap, S.J., Nixon, K.M., Alvestad, R.M., Valenzuela, C.F., Browning, M.D., 2005. Differential expression of NMDA receptor subunits and splice variants among the CA1, CA3 and dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res Mol Brain Res* 135, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.12.005>

Cremer, C.M., Palomero-Gallagher, N., Bidmon, H.-J., Schleicher, A., Speckmann, E.-J., Zilles, K., 2009. Pentylentetrazole-induced seizures affect binding site densities for GABA, glutamate and adenosine receptors in the rat brain. *Neuroscience* 163, 490–499. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.068>

Cuartero, M.I., de la Parra, J., Pérez-Ruiz, A., Bravo-Ferrer, I., Durán-Laforet, V., García-Culebras, A., García-Segura, J.M., Dhaliwal, J., Frankland, P.W., Lizasoain, I., Moro, M.Á., 2019. Abolition of aberrant neurogenesis ameliorates cognitive impairment after stroke in mice. *J Clin Invest* 129, 1536–1550. <https://doi.org/10.1172/JCI120412>

D'Alessio, L., Konopka, H., Escobar, E., Acuña, A., Oddo, S., Solís, P., Seoane, E., Kochen, S., 2015. Dentate gyrus expression of nestin-immunoreactivity in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Seizure* 27, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.008>

D'Alessio, L., Konopka, H., López, E.M., Seoane, E., Consalvo, D., Oddo, S., Kochen, S., López-Costa, J.J., 2010. Doublecortin (DCX) immunoreactivity in hippocampus of chronic refractory temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Seizure* 19, 567–572.

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.09.004>

de Moraes Magalhães, N.G., Guerreiro Diniz, C., Guerreiro Diniz, D., Pereira Henrique, E., Corrêa Pereira, P.D., Matos Moraes, I.A., Damasceno de Melo, M.A., Sherry, D.F., Wanderley Picanço Diniz, C., 2017. Hippocampal neurogenesis and volume in migrating and wintering semipalmated sandpipers (*Calidris pusilla*). *PLoS One* 12, e0179134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179134>

Deloulme, J.C., Raponi, E., Gentil, B.J., Bertacchi, N., Marks, A., Labourdette, G., Baudier, J., 2004. Nuclear expression of S100B in oligodendrocyte progenitor cells correlates with differentiation toward the oligodendroglial lineage and modulates oligodendrocytes maturation. *Mol Cell Neurosci* 27, 453–465. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.07.008>

Delpire, E., 2000. Cation-Chloride Cotransporters in Neuronal Communication. *News Physiol Sci* 15, 309–312. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.6.309>

Deng, W., Aimone, J.B., Gage, F.H., 2010. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 11, 339–350. <https://doi.org/10.1038/nrn2822>

Denoth-Lippuner, A., Jessberger, S., 2021. Formation and integration of new neurons in the adult hippocampus. *Nat Rev Neurosci* 22, 223–236. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00433-z>

des Portes, V., Pinard, J.M., Billuart, P., Vinet, M.C., Koulakoff, A., Carrié, A., Gelot, A., Dupuis, E., Motte, J., Berwald-Netter, Y., Catala, M., Kahn, A., Beldjord, C., Chelly, J., 1998. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 92, 51–61. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80898-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80898-3)

Dityatev, A., Rusakov, D.A., 2011. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse. *Curr Opin Neurobiol* 21, 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.12.006>

Ditz, H.M., Kupferman, J.K., Nieder, A., 2018. Neurons in the Hippocampus of Crows Lack Responses to Non-spatial Abstract Categories. *Front Syst Neurosci* 12, 33. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00033>

Doetsch, F., Scharff, C., 2001. Challenges for brain repair: insights from adult neurogenesis in birds and mammals. *Brain Behav Evol* 58, 306–322. <https://doi.org/10.1159/000057572>

Drapeau, E., Mayo, W., Arousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P.-V., Abrous, D.N., 2003. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 14385–14390. <https://doi.org/10.1073/pnas.2334169100>

Duan, W., Zhang, Y.-P., Hou, Z., Huang, C., Zhu, H., Zhang, C.-Q., Yin, Q., 2016. Novel Insights into NeuN: from Neuronal Marker to Splicing Regulator. *Mol Neurobiol* 53, 1637–1647. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9122-5>

- Duff, M.C., Warren, D.E., Gupta, R., Vidal, J.P.B., Tranel, D., Cohen, N.J., 2012. Teasing apart tangrams: testing hippocampal pattern separation with a collaborative referencing paradigm. *Hippocampus* 22, 1087–1091. <https://doi.org/10.1002/hipo.20967>
- Duque, A., Arellano, J.I., Rakic, P., 2022. An assessment of the existence of adult neurogenesis in humans and value of its rodent models for neuropsychiatric diseases. *Mol Psychiatry* 27, 377–382. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01314-8>
- Earnheart, J.C., Schweizer, C., Crestani, F., Iwasato, T., Itohara, S., Mohler, H., Lüscher, B., 2007. GABAergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states. *J Neurosci* 27, 3845–3854. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3609-06.2007>
- Eichenbaum, H., 2017. The role of the hippocampus in navigation is memory. *J Neurophysiol* 117, 1785–1796. <https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017>
- Eichenbaum, H., 2000. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1, 41–50. <https://doi.org/10.1038/35036213>
- Eichenbaum, H., Cohen, N.J., 2014. Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron* 83, 764–770. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.032>
- Ekdahl, C.T., Claassen, J.-H., Bonde, S., Kokaia, Z., Lindvall, O., 2003. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 13632–13637. <https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100>
- Ekström, P., Johnsson, C.M., Ohlin, L.M., 2001. Ventricular proliferation zones in the brain of an adult teleost fish and their relation to neuromeres and migration (secondary matrix) zones. *J Comp Neurol* 436, 92–110.
- Elmariah, S.B., Oh, E.J., Hughes, E.G., Balice-Gordon, R.J., 2005. Astrocytes regulate inhibitory synapse formation via Trk-mediated modulation of postsynaptic GABAA receptors. *J Neurosci* 25, 3638–3650. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3980-04.2005>
- Englund, C., Fink, A., Lau, C., Pham, D., Daza, R.A.M., Bulfone, A., Kowalczyk, T., Hevner, R.F., 2005. Pax6, Tbr2, and Tbr1 are expressed sequentially by radial glia, intermediate progenitor cells, and postmitotic neurons in developing neocortex. *J Neurosci* 25, 247–251. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2899-04.2005>
- Erichsen, J.T., Bingman, V.P., Krebs, J.R., 1991. The distribution of neuropeptides in the dorsomedial telencephalon of the pigeon (*Columba livia*): a basis for regional subdivisions. *J Comp Neurol* 314, 478–492. <https://doi.org/10.1002/cne.903140306>
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A., Gage, F.H., 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4, 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/3305>

- Fanselow, M.S., Dong, H.-W., 2010. Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 65, 7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Favaro, R., Valotta, M., Ferri, A.L.M., Latorre, E., Mariani, J., Giachino, C., Lancini, C., Tosetti, V., Ottolenghi, S., Taylor, V., Nicolis, S.K., 2009. Hippocampal development and neural stem cell maintenance require Sox2-dependent regulation of Shh. *Nat Neurosci* 12, 1248–1256. <https://doi.org/10.1038/nn.2397>
- Feigenbaum, J.D., Polkey, C.E., Morris, R.G., 1996. Deficits in spatial working memory after unilateral temporal lobectomy in man. *Neuropsychologia* 34, 163–176. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00107-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00107-7)
- Felix-Ortiz, A.C., Tye, K.M., 2014. Amygdala Inputs to the Ventral Hippocampus Bidirectionally Modulate Social Behavior. *J Neurosci* 34, 586–595. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4257-13.2014>
- Ferbinteanu, J., Ray, C., McDonald, R.J., 2003. Both dorsal and ventral hippocampus contribute to spatial learning in Long-Evans rats. *Neurosci Lett* 345, 131–135. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00473-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00473-7)
- Fernandes, C., Rocha, N.B.F., Rocha, S., Herrera-Solís, A., Salas-Pacheco, J., García-García, F., Murillo-Rodríguez, E., Yuan, T.-F., Machado, S., Arias-Carrión, O., 2015. Detrimental role of prolonged sleep deprivation on adult neurogenesis. *Front Cell Neurosci* 9, 140. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00140>
- Ferrer-Ferrer, M., Dityatev, A., 2018. Shaping Synapses by the Neural Extracellular Matrix. *Front Neuroanat* 12, 40. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00040>
- Ferretti, P., 2011. Is there a relationship between adult neurogenesis and neuron generation following injury across evolution? *Eur J Neurosci* 34, 951–962. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07833.x>
- Font, E., Desfilis, E., Pérez-Cañellas, M.M., García-Verdugo, J.M., 2001. Neurogenesis and neuronal regeneration in the adult reptilian brain. *Brain Behav Evol* 58, 276–295. <https://doi.org/10.1159/000057570>
- Francis, F., Koulakoff, A., Boucher, D., Chafey, P., Schaar, B., Vinet, M.C., Friocourt, G., McDonnell, N., Reiner, O., Kahn, A., McConnell, S.K., Berwald-Netter, Y., Denoulet, P., Chelly, J., 1999. Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron* 23, 247–256. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80777-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80777-1)
- Frankland, P.W., Bontempi, B., Talton, L.E., Kaczmarek, L., Silva, A.J., 2004. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science* 304, 881–883. <https://doi.org/10.1126/science.1094804>
- Frost, B.J., Mouritsen, H., 2006. The neural mechanisms of long distance animal navigation. *Curr Opin Neurobiol* 16, 481–488. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.06.005>

- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2004. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258–1264. <https://doi.org/10.1126/science.1099901>
- Gagliardo, A., Colombo, S., Pollonara, E., Casini, G., Rossino, M.G., Wikelski, M., Bingman, V.P., 2021. GPS-profiling of retrograde navigational impairments associated with hippocampal lesion in homing pigeons. *Behav Brain Res* 412, 113408. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113408>
- Gagliardo, A., Ioalé, P., Bingman, V.P., 1999. Homing in pigeons: the role of the hippocampal formation in the representation of landmarks used for navigation. *J Neurosci* 19, 311–315. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-01-00311.1999>
- Gagliardo, A., Ioalé, P., Odetti, F., Bingman, V.P., Siegel, J.J., Vallortigara, G., 2001. Hippocampus and homing in pigeons: left and right hemispheric differences in navigational map learning. *Eur J Neurosci* 13, 1617–1624. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01522.x>
- Gagliardo, A., Ioalé, P., Odetti, F., Kahn, M.C., Bingman, V.P., 2004. Hippocampal lesions do not disrupt navigational map retention in homing pigeons under conditions when map acquisition is hippocampal dependent. *Behav Brain Res* 153, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.032>
- Gagliardo, A., Ioalé, P., Savini, M., Lipp, H.-P., Dell’Omo, G., 2007. Finding home: the final step of the pigeons’ homing process studied with a GPS data logger. *J Exp Biol* 210, 1132–1138. <https://doi.org/10.1242/jeb.003244>
- Gagliardo, A., Ioalé, P., Savini, M., Wild, J.M., 2009. Olfactory navigation in homing pigeons: the last challenge. *Ann N Y Acad Sci* 1170, 434–437. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03886.x>
- Gagliardo, A., Ioalé, P., Savini, M., Wild, M., 2008. Navigational abilities of homing pigeons deprived of olfactory or trigeminally mediated magnetic information when young. *J Exp Biol* 211, 2046–2051. <https://doi.org/10.1242/jeb.017608>
- Gagliardo, A., Pollonara, E., Coppola, V.J., Santos, C.D., Wikelski, M., Bingman, V.P., 2014. Evidence for perceptual neglect of environmental features in hippocampal-lesioned pigeons during homing. *Eur J Neurosci* 40, 3102–3110. <https://doi.org/10.1111/ejn.12680>
- Gagliardo, A., Vallortigara, G., Nardi, D., Bingman, V.P., 2005. A lateralized avian hippocampus: preferential role of the left hippocampal formation in homing pigeon sun compass-based spatial learning. *Eur J Neurosci* 22, 2549–2559. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04444.x>
- García-Moreno, F., Anderton, E., Jankowska, M., Begbie, J., Encinas, J.M., Irimia, M., Molnár, Z., 2018. Absence of Tangentially Migrating Glutamatergic Neurons in the Developing Avian Brain. *Cell Rep* 22, 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.032>
- García-Verdugo, J.M., Doetsch, F., Wichterle, H., Lim, D.A., Alvarez-Buylla, A., 1998.

Architecture and cell types of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. *J Neurobiol* 36, 234–248. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(199808\)36:2<234::aid-neu10>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(199808)36:2<234::aid-neu10>3.0.co;2-e)

Garrett, L., Zhang, J., Zimprich, A., Niedermeier, K.M., Fuchs, H., Gailus-Durner, V., Hrabě de Angelis, M., Vogt Weisenhorn, D., Wurst, W., Hölder, S.M., 2015. Conditional Reduction of Adult Born Doublecortin-Positive Neurons Reversibly Impairs Selective Behaviors. *Front Behav Neurosci* 9, 302. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00302>

Garthe, A., Behr, J., Kempermann, G., 2009. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PLoS One* 4, e5464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005464>

Ge, S., Goh, E.L.K., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G., Song, H., 2006. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439, 589–593. <https://doi.org/10.1038/nature04404>

Ge, S., Pradhan, D.A., Ming, G.-L., Song, H., 2007. GABA sets the tempo for activity-dependent adult neurogenesis. *Trends Neurosci* 30, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.11.001>

Gilbert, P.E., Kesner, R.P., DeCoteau, W.E., 1998. Memory for spatial location: role of the hippocampus in mediating spatial pattern separation. *J Neurosci* 18, 804–810. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-02-00804.1998>

Gilbert, P.E., Kesner, R.P., Lee, I., 2001. Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 11, 626–636. <https://doi.org/10.1002/hipo.1077>

Glasper, E.R., Gould, E., 2013. Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function. *Hippocampus* 23, 303–312. <https://doi.org/10.1002/hipo.22090>

Gleeson, J.G., Allen, K.M., Fox, J.W., Lamperti, E.D., Berkovic, S., Scheffer, I., Cooper, E.C., Dobyns, W.B., Minnerath, S.R., Ross, M.E., Walsh, C.A., 1998. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 92, 63–72. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80899-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80899-5)

Gleeson, J.G., Lin, P.T., Flanagan, L.A., Walsh, C.A., 1999. Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. *Neuron* 23, 257–271. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80778-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80778-3)

Goldman, S.A., Nottebohm, F., 1983. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80, 2390–2394. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.8.2390>

Gonçalves, J.T., Schafer, S.T., Gage, F.H., 2016. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell* 167, 897–914. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.021>

- Good, M., Honey, R.C., 1997. Dissociable effects of selective lesions to hippocampal subsystems on exploratory behavior, contextual learning, and spatial learning. *Behav Neurosci* 111, 487–493. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.111.3.487>
- Good, M., Honey, R.C., 1991. Conditioning and contextual retrieval in hippocampal rats. *Behav Neurosci* 105, 499–509. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.105.4.499>
- Gould, E., 2007. How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nat Rev Neurosci* 8, 481–488. <https://doi.org/10.1038/nrn2147>
- Gould, E., Gross, C.G., 2002. Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *J Neurosci* 22, 619–623. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00619.2002>
- Gould, E., Reeves, A.J., Fallah, M., Tanapat, P., Gross, C.G., Fuchs, E., 1999a. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 5263–5267. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.5263>
- Gould, E., Reeves, A.J., Graziano, M.S., Gross, C.G., 1999b. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 286, 548–552. <https://doi.org/10.1126/science.286.5439.548>
- Gratzner, H.G., 1982. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science* 218, 474–475. <https://doi.org/10.1126/science.7123245>
- Groves, J.O., Leslie, I., Huang, G.-J., McHugh, S.B., Taylor, A., Mott, R., Munafò, M., Bannerman, D.M., Flint, J., 2013. Ablating adult neurogenesis in the rat has no effect on spatial processing: evidence from a novel pharmacogenetic model. *PLoS Genet* 9, e1003718. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003718>
- Guigueno, M.F., 2023. Place-cell coding in flying birds. *Learn Behav.* <https://doi.org/10.3758/s13420-023-00599-9>
- Guilford, T., Biro, D., 2014. Route following and the pigeon’s familiar area map. *J Exp Biol* 217, 169–179. <https://doi.org/10.1242/jeb.092908>
- Guitar, N.A., Sherry, D.F., 2018. Decreased Neurogenesis Increases Spatial Reversal Errors in Chickadees (*Parus atricapillus*). *Dev Neurobiol* 78, 1206–1217. <https://doi.org/10.1002/dneu.22641>
- Güntürkün, O., 2005. The avian “prefrontal cortex” and cognition. *Curr Opin Neurobiol* 15, 686–693. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.003>
- Güntürkün, O., Stüttgen, M.C., Manns, M., 2014. Pigeons as a model species for cognitive neuroscience. *e-Neuroforum* 20, 86–92. <https://doi.org/doi:10.1515/s13295-014-0057-5>
- Hachem, S., Aguirre, A., Vives, V., Marks, A., Gallo, V., Legraverend, C., 2005. Spatial and temporal expression of S100B in cells of oligodendrocyte lineage. *Glia* 51, 81–97. <https://doi.org/10.1002/glia.20184>

- Hall, Z.J., Delaney, S., Sherry, D.F., 2014. Inhibition of cell proliferation in black-capped chickadees suggests a role for neurogenesis in spatial learning. *Dev Neurobiol* 74, 1002–1010. <https://doi.org/10.1002/dneu.22180>
- Harris, K.L., Armstrong, M., Swain, R., Erzinclioglu, S., Das, T., Burgess, N., Barker, R.A., Mason, S.L., 2019. Huntington’s disease patients display progressive deficits in hippocampal-dependent cognition during a task of spatial memory. *Cortex* 119, 417–427. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.07.014>
- Hasselmo, M.E., Schnell, E., Barkai, E., 1995. Dynamics of learning and recall at excitatory recurrent synapses and cholinergic modulation in rat hippocampal region CA3. *J Neurosci* 15, 5249–5262. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-07-05249.1995>
- Hastings, N.B., Gould, E., 1999. Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. *J Comp Neurol* 413, 146–154. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19991011\)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19991011)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b)
- Hawley, D.F., Morch, K., Christie, B.R., Leasure, J.L., 2012. Differential response of hippocampal subregions to stress and learning. *PLoS One* 7, e53126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053126>
- Healy, S.D., Gwinner, E., Krebs, J.R., 1996. Hippocampal volume in migratory and non-migratory warblers: effects of age and experience. *Behav Brain Res* 81, 61–68. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(96\)00044-7](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(96)00044-7)
- Henson, M.A., Roberts, A.C., Salimi, K., Vadlamudi, S., Hamer, R.M., Gilmore, J.H., Jarskog, L.F., Philpot, B.D., 2008. Developmental regulation of the NMDA receptor subunits, NR3A and NR1, in human prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 18, 2560–2573. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn017>
- Hernández-Núñez, I., Robledo, D., Mayeur, H., Mazan, S., Sánchez, L., Adrio, F., Barreiro-Iglesias, A., Candal, E., 2021. Loss of Active Neurogenesis in the Adult Shark Retina. *Front Cell Dev Biol* 9, 628721. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628721>
- Herold, C., Bingman, V.P., Ströckens, F., Letzner, S., Sauvage, M., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K., Güntürkün, O., 2014. Distribution of neurotransmitter receptors and zinc in the pigeon (*Columba livia*) hippocampal formation: A basis for further comparison with the mammalian hippocampus. *J Comp Neurol* 522, 2553–2575. <https://doi.org/10.1002/cne.23549>
- Herold, C., Coppola, V.J., Bingman, V.P., 2015. The maturation of research into the avian hippocampal formation: Recent discoveries from one of the nature’s foremost navigators. *Hippocampus* 25, 1193–1211. <https://doi.org/10.1002/hipo.22463>
- Herold, C., Ockermann, P.N., Amunts, K., 2022. Behavioral Training Related Neurotransmitter Receptor Expression Dynamics in the Nidopallium Caudolaterale and the Hippocampal Formation of Pigeons. *Front Physiol* 13, 883029. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.883029>
- Herold, C., Palomero-Gallagher, N., Hellmann, B., Kröner, S., Theiss, C., Güntürkün, O.,

- Zilles, K., 2011. The receptor architecture of the pigeons' nidopallium caudolaterale: an avian analogue to the mammalian prefrontal cortex. *Brain Struct Funct* 216, 239–254. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0301-5>
- Herold, C., Paulitschek, C., Palomero-Gallagher, N., Güntürkün, O., Zilles, K., 2018. Transmitter receptors reveal segregation of the arcopallium/amygdala complex in pigeons (*Columba livia*). *J Comp Neurol* 526, 439–466. <https://doi.org/10.1002/cne.24344>
- Herold, C., Schlömer, P., Mafoppa-Fomat, I., Mehlhorn, J., Amunts, K., Axer, M., 2019. The hippocampus of birds in a view of evolutionary connectomics. *Cortex* 118, 165–187. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.09.025>
- Hevner, R.F., 2016. Evolution of the mammalian dentate gyrus. *J Comp Neurol* 524, 578–594. <https://doi.org/10.1002/cne.23851>
- Hill, A.S., Sahay, A., Hen, R., 2015. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology* 40, 2368–2378. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.85>
- Hirota, Y., Nakajima, K., 2017. Control of Neuronal Migration and Aggregation by Reelin Signaling in the Developing Cerebral Cortex. *Front Cell Dev Biol* 5, 40. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00040>
- Hitchcock, P., Ochocinska, M., Sieh, A., Otteson, D., 2004. Persistent and injury-induced neurogenesis in the vertebrate retina. *Prog Retin Eye Res* 23, 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.01.001>
- Ho, Y.C., Wang, S., 2010. Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior. *Neuroscience* 171, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.062>
- Hodge, R.D., Kowalczyk, T.D., Wolf, S.A., Encinas, J.M., Rippey, C., Enikolopov, G., Kempermann, G., Hevner, R.F., 2008. Intermediate progenitors in adult hippocampal neurogenesis: *Tbr2* expression and coordinate regulation of neuronal output. *J Neurosci* 28, 3707–3717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4280-07.2008>
- Hoshooley, J.S., Phillmore, L.S., Sherry, D.F., Macdougall-Shackleton, S.A., 2007. Annual cycle of the black-capped chickadee: seasonality of food-storing and the hippocampus. *Brain Behav Evol* 69, 161–168. <https://doi.org/10.1159/000096984>
- Hough, G.E., Bingman, V.P., 2004. Spatial response properties of homing pigeon hippocampal neurons: correlations with goal locations, movement between goals, and environmental context in a radial-arm arena. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 190, 1047–1062. <https://doi.org/10.1007/s00359-004-0562-z>
- Hough, G.E., Pang, K.C.H., Bingman, V.P., 2002. Intrahippocampal connections in the pigeon (*Columba livia*) as revealed by stimulation evoked field potentials. *J Comp Neurol* 452, 297–309. <https://doi.org/10.1002/cne.10409>

- Hsieh, J., Aimone, J.B., Kaspar, B.K., Kuwabara, T., Nakashima, K., Gage, F.H., 2004. IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes. *J Cell Biol* 164, 111–122. <https://doi.org/10.1083/jcb.200308101>
- Ihrle, R.A., Alvarez-Buylla, A., 2008. Cells in the astroglial lineage are neural stem cells. *Cell Tissue Res* 331, 179–191. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0461-z>
- Ikebuchi, M., Nanbu, S., Okanoya, K., Suzuki, R., Bischof, H.-J., 2013. Very early development of nucleus taeniae of the amygdala. *Brain Behav Evol* 81, 12–26. <https://doi.org/10.1159/000342785>
- Ioalè, P., Gagliardo, A., Bingman, V.P., 2000. Hippocampal participation in navigational map learning in young homing pigeons is dependent on training experience. *Eur J Neurosci* 12, 742–750. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00937.x>
- Ioalè, P., Nozzolini, M., Papi, F., 1990. Homing pigeons do extract directional information from olfactory stimuli. *Behav Ecol Sociobiol* 26, 301–305. <https://doi.org/10.1007/BF00171094>
- Ishii, Y., Bender, M.A., 1978. Factors influencing the frequency of mitomycin C-induced sister-chromatid exchanges in 5-bromodeoxyuridine-substituted human lymphocytes in culture. *Mutat Res* 51, 411–418. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(78\)90129-x](https://doi.org/10.1016/0027-5107(78)90129-x)
- Jaholkowski, P., Kiryk, A., Jedynek, P., Ben Abdallah, N.M., Knapska, E., Kowalczyk, A., Piechal, A., Blecharz-Klin, K., Figiel, I., Liudyno, V., Widy-Tyszkiewicz, E., Wilczynski, G.M., Lipp, H.-P., Kaczmarek, L., Filipkowski, R.K., 2009. New hippocampal neurons are not obligatory for memory formation; cyclin D2 knockout mice with no adult brain neurogenesis show learning. *Learn Mem* 16, 439–451. <https://doi.org/10.1101/lm.1459709>
- Janis, L.S., Bishop, T.W., Dunbar, G.L., 1994. Medial septal lesions in rats produce permanent deficits for strategy selection in a spatial memory task. *Behav Neurosci* 108, 892–898. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.108.5.892>
- Jarvis, E.D., Yu, J., Rivas, M.V., Horita, H., Feenders, G., Whitney, O., Jarvis, S.C., Jarvis, E.R., Kubikova, L., Puck, A.E.P., Siang-Bakshi, C., Martin, S., McElroy, M., Hara, E., Howard, J., Pfenning, A., Mouritsen, H., Chen, C.-C., Wada, K., 2013. Global view of the functional molecular organization of the avian cerebrum: mirror images and functional columns. *J Comp Neurol* 521, 3614–3665. <https://doi.org/10.1002/cne.23404>
- Jessberger, S., Clark, R.E., Broadbent, N.J., Clemenson, G.D., Consiglio, A., Lie, D.C., Squire, L.R., Gage, F.H., 2009. Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem* 16, 147–154. <https://doi.org/10.1101/lm.1172609>
- Jessberger, S., Kempermann, G., 2003. Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness. *Eur J Neurosci* 18, 2707–2712. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.02986.x>
- Jessberger, S., Toni, N., Clemenson, G.D., Ray, J., Gage, F.H., 2008. Directed differentiation

- of hippocampal stem/progenitor cells in the adult brain. *Nat Neurosci* 11, 888–893. <https://doi.org/10.1038/nn.2148>
- Jimenez, J.C., Su, K., Goldberg, A.R., Luna, V.M., Biane, J.S., Ordek, G., Zhou, P., Ong, S.K., Wright, M.A., Zweifel, L., Paninski, L., Hen, R., Kheirbek, M.A., 2018. Anxiety Cells in a Hippocampal-Hypothalamic Circuit. *Neuron* 97, 670–683.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.016>
- Jinno, S., 2011. Decline in adult neurogenesis during aging follows a topographic pattern in the mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 519, 451–466. <https://doi.org/10.1002/cne.22527>
- Johns, P.R., 1977. Growth of the adult goldfish eye. III. Source of the new retinal cells. *J Comp Neurol* 176, 343–357. <https://doi.org/10.1002/cne.901760304>
- Johnson, K.M., Boonstra, R., Wojtowicz, J.M., 2010. Hippocampal neurogenesis in food-storing red squirrels: the impact of age and spatial behavior. *Genes Brain Behav* 9, 583–591. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00589.x>
- Johnston, M., Scarf, D., Wilson, A., Millar, J., Bartonicek, A., Colombo, M., 2021. The effects of hippocampal and area parahippocampalis lesions on the processing and retention of serial-order behavior, autoshaping, and spatial behavior in pigeons. *Hippocampus* 31, 261–280. <https://doi.org/10.1002/hipo.23287>
- Jonckers, E., Güntürkün, O., De Groof, G., Van der Linden, A., Bingman, V.P., 2015. Network structure of functional hippocampal lateralization in birds. *Hippocampus* 25, 1418–1428. <https://doi.org/10.1002/hipo.22462>
- Julian, D., Ennis, K., Korenbrot, J.I., 1998. Birth and fate of proliferative cells in the inner nuclear layer of the mature fish retina. *J Comp Neurol* 394, 271–282.
- Jung, M.W., McNaughton, B.L., 1993. Spatial selectivity of unit activity in the hippocampal granular layer. *Hippocampus* 3, 165–182. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030209>
- Kahn, M.C., Bingman, V.P., 2004. Lateralization of spatial learning in the avian hippocampal formation. *Behav Neurosci* 118, 333–344. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.333>
- Kahn, M.C., Hough, G.E., Ten Eyck, G.R., Bingman, V.P., 2003. Internal connectivity of the homing pigeon (*Columba livia*) hippocampal formation: an anterograde and retrograde tracer study. *J Comp Neurol* 459, 127–141. <https://doi.org/10.1002/cne.10601>
- Kang, W., Hébert, J.M., 2015. FGF Signaling Is Necessary for Neurogenesis in Young Mice and Sufficient to Reverse Its Decline in Old Mice. *J Neurosci* 35, 10217–10223. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1469-15.2015>
- Kanno, M., Takeda, Y., Nakamura, S., 1992. [Application of bromodeoxyuridine (BrdU) and anti-BrdU monoclonal antibody for the analysis of tumor cell kinetics by flow cytometry]. *Nihon Rinsho* 50, 2333–2337.
- Karten, H., Hodos, W., 1967. A STEREOTAXIC ATLAS OF THE BRAIN OF THE PIGEON.

- Kaslin, J., Ganz, J., Brand, M., 2008. Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363, 101–122. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.2015>
- Kazemi, A., Coughlin, C.A., DeMaster, D.M., Ghetti, S., 2022. Contextual features in the developing hippocampus: A representational similarity analysis. *Hippocampus* 32, 286–297. <https://doi.org/10.1002/hipo.23405>
- Kee, N., Sivalingam, S., Boonstra, R., Wojtowicz, J.M., 2002. The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis. *J Neurosci Methods* 115, 97–105. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(02\)00007-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(02)00007-9)
- Kempermann, G., 2012. New neurons for “survival of the fittest”. *Nat Rev Neurosci* 13, 727–736. <https://doi.org/10.1038/nrn3319>
- Kempermann, G., 2008. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends Neurosci* 31, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.01.002>
- Kempermann, G., 2002. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 22, 635–638. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00635.2002>
- Kempermann, G., Brandon, E.P., Gage, F.H., 1998. Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Curr Biol* 8, 939–942. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(07\)00377-6](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(07)00377-6)
- Kempermann, G., Jessberger, S., Steiner, B., Kronenberg, G., 2004. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 27, 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.013>
- Kempermann, G., Kuhn, H.G., Gage, F.H., 1997. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386, 493–495. <https://doi.org/10.1038/386493a0>
- Keoffler, H.P., Yen, J., Carlson, J., 1983. The study of human myeloid differentiation using bromodeoxyuridine (BrdU). *J Cell Physiol* 116, 111–117. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041160117>
- Kheirbek, M.A., Drew, L.J., Burghardt, N.S., Costantini, D.O., Tannenholz, L., Ahmari, S.E., Zeng, H., Fenton, A.A., Hen, R., 2013. Differential control of learning and anxiety along the dorso-ventral axis of the dentate gyrus. *Neuron* 77, 955–968. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.038>
- Kim, J.-I., Lee, J.W., Lee, Y.A., Lee, D.-H., Han, N.S., Choi, Y.-K., Hwang, B.R., Kim, H.J., Han, J.S., 2013. Sexual activity counteracts the suppressive effects of chronic stress on adult hippocampal neurogenesis and recognition memory. *Brain Res* 1538, 26–40. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.09.007>

- Kim, K.K., Adelstein, R.S., Kawamoto, S., 2009. Identification of neuronal nuclei (NeuN) as Fox-3, a new member of the Fox-1 gene family of splicing factors. *J Biol Chem* 284, 31052–31061. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.052969>
- Kirn, J., O’Loughlin, B., Kasparian, S., Nottebohm, F., 1994. Cell death and neuronal recruitment in the high vocal center of adult male canaries are temporally related to changes in song. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 7844–7848. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.17.7844>
- Kirn, J.R., Alvarez-Buylla, A., Nottebohm, F., 1991. Production and survival of projection neurons in a forebrain vocal center of adult male canaries. *J Neurosci* 11, 1756–1762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-06-01756.1991>
- Kishi, T., Tsumori, T., Yokota, S., Yasui, Y., 2006. Topographical projection from the hippocampal formation to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 496, 349–368. <https://doi.org/10.1002/cne.20919>
- Kittler, J.T., Chen, G., Kukhtina, V., Vahedi-Faridi, A., Gu, Z., Tretter, V., Smith, K.R., McAinsh, K., Arancibia-Carcamo, I.L., Saenger, W., Haucke, V., Yan, Z., Moss, S.J., 2008. Regulation of synaptic inhibition by phospho-dependent binding of the AP2 complex to a YECL motif in the GABAA receptor gamma2 subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 3616–3621. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707920105>
- Kjelstrup, K.B., Solstad, T., Brun, V.H., Hafting, T., Leutgeb, S., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2008. Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science* 321, 140–143. <https://doi.org/10.1126/science.1157086>
- Klempin, F., Kronenberg, G., Cheung, G., Kettenmann, H., Kempermann, G., 2011. Properties of Doublecortin-(DCX)-Expressing Cells in the Piriform Cortex Compared to the Neurogenic Dentate Gyrus of Adult Mice. *PLoS One* 6, e25760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025760>
- Knobloch, M., Braun, S.M.G., Zurkirchen, L., von Schoultz, C., Zamboni, N., Araúzo-Bravo, M.J., Kovacs, W.J., Karalay, O., Suter, U., Machado, R.A.C., Roccio, M., Lutolf, M.P., Semenkovich, C.F., Jessberger, S., 2013. Metabolic control of adult neural stem cell activity by Fasn-dependent lipogenesis. *Nature* 493, 226–230. <https://doi.org/10.1038/nature11689>
- Knoth, R., Singec, I., Ditter, M., Pantazis, G., Capetian, P., Meyer, R.P., Horvat, V., Volk, B., Kempermann, G., 2010. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One* 5, e8809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008809>
- Kohler, S.J., Williams, N.I., Stanton, G.B., Cameron, J.L., Greenough, W.T., 2011. Maturation time of new granule cells in the dentate gyrus of adult macaque monkeys exceeds six months. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 10326–10331. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017099108>
- Konishi, H., Okamoto, T., Hara, Y., Komine, O., Tamada, H., Maeda, M., Osako, F., Kobayashi, M., Nishiyama, A., Kataoka, Y., Takai, T., Udagawa, N., Jung, S., Ozato, K., Tamura, T., Tsuda, M., Yamanaka, K., Ogi, T., Sato, K., Kiyama, H., 2020. Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction. *EMBO J* 39, e104464.

<https://doi.org/10.15252/embj.2020104464>

Kornack, D.R., Rakic, P., 1999. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 5768–5773. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.10.5768>

Kraemer, M., Zilles, K., Schleicher, A., Gebhard, R., Robbins, T.W., Everitt, B.J., Divac, I., 1995. Quantitative receptor autoradiography of eight different transmitter-binding sites in the hippocampus of the common marmoset, *Callithrix jacchus*. *Anat Embryol (Berl)* 191, 213–225. <https://doi.org/10.1007/BF00187820>

Krayniak, P.F., Siegel, A., 1978. Efferent connections of the septal area in the pigeon. *Brain Behav Evol* 15, 389–404. <https://doi.org/10.1159/000123789>

Krebs, J.R., Erichsen, J.T., Bingman, V.P., 1991. The distribution of neurotransmitters and neurotransmitter-related enzymes in the dorsomedial telencephalon of the pigeon (*Columba livia*). *J Comp Neurol* 314, 467–477. <https://doi.org/10.1002/cne.903140305>

Krebs, J.R., Sherry, D.F., Healy, S.D., Perry, V.H., Vaccarino, A.L., 1989. Hippocampal specialization of food-storing birds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 1388–1392. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.4.1388>

Kröner, S., Güntürkün, O., 1999. Afferent and efferent connections of the caudolateral neostriatum in the pigeon (*Columba livia*): a retro- and anterograde pathway tracing study. *J Comp Neurol* 407, 228–260. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19990503\)407:2<228::aid-cne6>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990503)407:2<228::aid-cne6>3.0.co;2-2)

Kucukdereli, H., Allen, N.J., Lee, A.T., Feng, A., Ozlu, M.I., Conatser, L.M., Chakraborty, C., Workman, G., Weaver, M., Sage, E.H., Barres, B.A., Eroglu, C., 2011. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, E440–449. <https://doi.org/10.1073/pnas.1104977108>

Kuhn, H.G., Dickinson-Anson, H., Gage, F.H., 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 16, 2027–2033. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-06-02027.1996>

Kurutas, S., Mehlhorn, J., Herold, C., 2023. Einfluss verschiedener Umweltbedingungen auf die adulte Neurogenese im Hyperpallium and Mesopallium der Taube (*Columba livia* f.d.). Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Kuwabara, T., Hsieh, J., Muotri, A., Yeo, G., Warashina, M., Lie, D.C., Moore, L., Nakashima, K., Asashima, M., Gage, F.H., 2009. Wnt-mediated activation of NeuroD1 and retro-elements during adult neurogenesis. *Nat Neurosci* 12, 1097–1105. <https://doi.org/10.1038/nn.2360>

LaDage, L.D., Roth, T.C., Pravosudov, V.V., 2011. Hippocampal neurogenesis is associated with migratory behaviour in adult but not juvenile sparrows (*Zonotrichia leucophrys* ssp.). *Proc Biol Sci* 278, 138–143. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.0861>

- Lam, M., Sanosaka, T., Lundin, A., Imaizumi, K., Etal, D., Karlsson, F.H., Clausen, M., Cairns, J., Hicks, R., Kohyama, J., Kele, M., Okano, H., Falk, A., 2019. Single-cell study of neural stem cells derived from human iPSCs reveals distinct progenitor populations with neurogenic and gliogenic potential. *Genes Cells* 24, 836–847. <https://doi.org/10.1111/gtc.12731>
- Laplagne, D.A., Espósito, M.S., Piatti, V.C., Morgenstern, N.A., Zhao, C., van Praag, H., Gage, F.H., Schinder, A.F., 2006. Functional Convergence of Neurons Generated in the Developing and Adult Hippocampus. *PLoS Biol* 4, e409. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040409>
- Lavenex, P., Steele, M.A., Jacobs, L.F., 2000. The seasonal pattern of cell proliferation and neuron number in the dentate gyrus of wild adult eastern grey squirrels. *Eur J Neurosci* 12, 643–648. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00949.x>
- Le Maître, T.W., Dhanabalan, G., Bogdanovic, N., Alkass, K., Druid, H., 2018. Effects of Alcohol Abuse on Proliferating Cells, Stem/Progenitor Cells, and Immature Neurons in the Adult Human Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 43, 690–699. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.251>
- Lee, G.H., D’Arcangelo, G., 2016. New Insights into Reelin-Mediated Signaling Pathways. *Front Cell Neurosci* 10, 122. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00122>
- Lee, J.-H., Kim, W.B., Park, E.H., Cho, J.-H., 2023. Neocortical synaptic engrams for remote contextual memories. *Nat Neurosci* 26, 259–273. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01223-1>
- Leiter, O., Zhuo, Z., Rust, R., Wasielewska, J.M., Grönnert, L., Kowal, S., Overall, R.W., Adusumilli, V.S., Blackmore, D.G., Southon, A., Ganio, K., McDevitt, C.A., Rund, N., Brici, D., Mudiyan, I.A., Sykes, A.M., Rünker, A.E., Zocher, S., Ayton, S., Bush, A.I., Bartlett, P.F., Hou, S.-T., Kempermann, G., Walker, T.L., 2022. Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metab* 34, 408-423.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.005>
- Leuner, B., Glasper, E.R., Gould, E., 2010. Sexual experience promotes adult neurogenesis in the hippocampus despite an initial elevation in stress hormones. *PLoS One* 5, e11597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011597>
- Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315, 961–966. <https://doi.org/10.1126/science.1135801>
- Leutgeb, S., Husband, S., Ritters, L.V., Shimizu, T., Bingman, V.P., 1996. Telencephalic afferents to the caudolateral neostriatum of the pigeon. *Brain Res* 730, 173–181. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00444-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00444-1)
- Levine, R.R., Zeigler, H.P., 1981. Extratelencephalic pathways and feeding behavior in the pigeon (*Columba livia*). *Brain Behav Evol* 19, 56–92. <https://doi.org/10.1159/000121634>
- Liau, J., Hoang, S., Choi, Michael, Eroglu, C., Choi, Matthew, Sun, G., Percy, M., Wildman-Tobriner, B., Bliss, T., Guzman, R.G., Barres, B.A., Steinberg, G.K., 2008. Thrombospondins

- 1 and 2 are necessary for synaptic plasticity and functional recovery after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 28, 1722–1732. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.65>
- Lim, D.A., Tramontin, A.D., Trevejo, J.M., Herrera, D.G., García-Verdugo, J.M., Alvarez-Buylla, A., 2000. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron* 28, 713–726. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00148-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00148-3)
- Lind, D., Franken, S., Kappler, J., Jankowski, J., Schilling, K., 2005. Characterization of the neuronal marker NeuN as a multiply phosphorylated antigen with discrete subcellular localization. *Journal of Neuroscience Research* 79, 295–302. <https://doi.org/10.1002/jnr.20354>
- Ling, C., Zuo, M., Alvarez-Buylla, A., Cheng, M.F., 1997. Neurogenesis in juvenile and adult ring doves. *J Comp Neurol* 379, 300–312.
- Lipkind, D., Nottebohm, F., Rado, R., Barnea, A., 2002. Social change affects the survival of new neurons in the forebrain of adult songbirds. *Behav Brain Res* 133, 31–43. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00416-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00416-8)
- Lipp, H.-P., Bonfanti, L., 2016. Adult Neurogenesis in Mammals: Variations and Confusions. *Brain Behav Evol* 87, 205–221. <https://doi.org/10.1159/000446905>
- Lipp, H.-P., Vyssotski, A.L., Wolfer, D.P., Renaudineau, S., Savini, M., Tröster, G., Dell’Omo, G., 2004. Pigeon homing along highways and exits. *Curr Biol* 14, 1239–1249. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.07.024>
- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C., Redish, A.D., 2017. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci* 20, 1434–1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>
- Liu, A.K.L., Gentleman, S.M., 2021. The diagonal band of Broca in health and disease. *Handb Clin Neurol* 179, 175–187. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00009-1>
- Liu, Y.W.J., Curtis, M.A., Gibbons, H.M., Mee, E.W., Bergin, P.S., Teoh, H.H., Connor, B., Dragunow, M., Faull, R.L.M., 2008. Doublecortin expression in the normal and epileptic adult human brain. *Eur J Neurosci* 28, 2254–2265. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06518.x>
- Lopez-Garcia, C., Molowny, A., Garcia-Verdugo, J.M., Ferrer, I., 1988. Delayed postnatal neurogenesis in the cerebral cortex of lizards. *Brain Res* 471, 167–174. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(88\)90096-x](https://doi.org/10.1016/0165-3806(88)90096-x)
- LoTurco, J.J., Blanton, M.G., Kriegstein, A.R., 1991. Initial expression and endogenous activation of NMDA channels in early neocortical development. *J Neurosci* 11, 792–799. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-03-00792.1991>
- Lowe, A., Dalton, M., Sidhu, K., Sachdev, P., Reynolds, B., Valenzuela, M., 2015. Neurogenesis and precursor cell differences in the dorsal and ventral adult canine hippocampus. *Neurosci Lett* 593, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.017>

- Lu, Z., Elliott, M.R., Chen, Y., Walsh, J.T., Klibanov, A.L., Ravichandran, K.S., Kipnis, J., 2011. Phagocytic activity of neuronal progenitors regulates adult neurogenesis. *Nat Cell Biol* 13, 1076–1083. <https://doi.org/10.1038/ncb2299>
- Luk, K.C., Kennedy, T.E., Sadikot, A.F., 2003. Glutamate promotes proliferation of striatal neuronal progenitors by an NMDA receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 23, 2239–2250. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-06-02239.2003>
- Ma, C.-L., Ma, X.-T., Wang, J.-J., Liu, H., Chen, Y.-F., Yang, Y., 2017. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res* 317, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.067>
- Maguire, E.A., Frackowiak, R.S., Frith, C.D., 1997. Recalling routes around london: activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci* 17, 7103–7110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-18-07103.1997>
- Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., Duman, R.S., 2000. Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. *J Neurosci* 20, 9104–9110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-24-09104.2000>
- Manganas, L.N., Zhang, X., Li, Y., Hazel, R.D., Smith, S.D., Wagshul, M.E., Henn, F., Benveniste, H., Djuric, P.M., Enikolopov, G., Maletic-Savatic, M., 2007. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 318, 980–985. <https://doi.org/10.1126/science.1147851>
- Marchioro, M., Nunes, J.-M. de A.M., Ramalho, A.M.R., Molowny, A., Perez-Martinez, E., Ponsoda, X., Lopez-Garcia, C., 2005. Postnatal neurogenesis in the medial cortex of the tropical lizard *Tropidurus hispidus*. *Neuroscience* 134, 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.014>
- Marcus, R.C., Delaney, C.L., Easter, S.S., 1999. Neurogenesis in the visual system of embryonic and adult zebrafish (*Danio rerio*). *off. Vis Neurosci* 16, 417–424. <https://doi.org/10.1017/s095252389916303x>
- Maren, S., Holt, W.G., 2004. Hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats: muscimol infusions into the ventral, but not dorsal, hippocampus impair the acquisition of conditional freezing to an auditory conditional stimulus. *Behav Neurosci* 118, 97–110. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.1.97>
- Matthews, G.V.T., 1963. The orientation of pigeons as affected by the learning of landmarks and by the distance of displacement. *Animal Behaviour* 11, 310–317. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(63\)80117-7](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(63)80117-7)
- Matthews, G.V.T., 1953. The Orientation of Untrained Pigeons: a Dichotomy in the Homing Process. *Journal of Experimental Biology* 30, 268–276. <https://doi.org/10.1242/jeb.30.2.268>
- Mayer, U., Watanabe, S., Bischof, H.-J., 2013. Spatial memory and the avian hippocampus: research in zebra finches. *J Physiol Paris* 107, 2–12.

<https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2012.05.002>

Mazengenya, P., Bhagwandin, A., Nkomozepe, P., Manger, P.R., Ihunwo, A.O., 2017. Putative adult neurogenesis in two domestic pigeon breeds (*Columba livia domestica*): racing homer versus utility carneau pigeons. *Neural Regen Res* 12, 1086–1096. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.211187>

Medina, L., Abellán, A., 2009. Development and evolution of the pallium. *Semin Cell Dev Biol* 20, 698–711. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.04.008>

Mehlhorn, J., Haastert, B., Rehkämper, G., 2010. Asymmetry of different brain structures in homing pigeons with and without navigational experience. *J Exp Biol* 213, 2219–2224. <https://doi.org/10.1242/jeb.043208>

Mehlhorn, J., Niski, N., Liu, K., Caspers, S., Amunts, K., Herold, C., 2022. Regional Patterning of Adult Neurogenesis in the Homing Pigeon's Brain. *Front Psychol* 13, 889001. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.889001>

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

Mehlhorn, J., Rehkaemper, G., 2016. The Influence of Social Parameters on the Homing Behavior of Pigeons. *PLoS One* 11, e0166572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166572>

Mehlhorn, J., Rehkämper, G., 2009. Neurobiology of the homing pigeon--a review. *Naturwissenschaften* 96, 1011–1025. <https://doi.org/10.1007/s00114-009-0560-7>

Melleu, F.F., Pinheiro, M.V., Lino-de-Oliveira, C., Marino-Neto, J., 2016. Defensive behaviors and prosencephalic neurogenesis in pigeons (*Columba livia*) are affected by environmental enrichment in adulthood. *Brain Struct Funct* 221, 2287–2301. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1043-6>

Melleu, F.F., Santos, T.S., Lino-de-Oliveira, C., Marino-Neto, J., 2013. Distribution and characterization of doublecortin-expressing cells and fibers in the brain of the adult pigeon (*Columba livia*). *J Chem Neuroanat* 47, 57–70. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2012.10.006>

Mercer, A., Thomson, A.M., 2017. Cornu Ammonis Regions-Antecedents of Cortical Layers? *Front Neuroanat* 11, 83. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00083>

Meskenaite, V., Krackow, S., Lipp, H.-P., 2016. Age-Dependent Neurogenesis and Neuron Numbers within the Olfactory Bulb and Hippocampus of Homing Pigeons. *Front Behav Neurosci* 10, 126. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00126>

Meyer, G., Perez-Garcia, C.G., Gleeson, J.G., 2002. Selective expression of doublecortin and LIS1 in developing human cortex suggests unique modes of neuronal movement. *Cereb Cortex* 12, 1225–1236. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.12.1225>

Mezey, S., Krivokuca, D., Bálint, E., Adorján, A., Zachar, G., Csillag, A., 2012. Postnatal

- changes in the distribution and density of neuronal nuclei and doublecortin antigens in domestic chicks (*Gallus domesticus*). *J Comp Neurol* 520, 100–116. <https://doi.org/10.1002/cne.22696>
- Mirescu, C., Gould, E., 2006. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* 16, 233–238. <https://doi.org/10.1002/hipo.20155>
- Mochizuki, N., Takagi, N., Kurokawa, K., Kawai, T., Besshoh, S., Tanonaka, K., Takeo, S., 2007. Effect of NMDA receptor antagonist on proliferation of neurospheres from embryonic brain. *Neurosci Lett* 417, 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.066>
- Montagnese, C.M., Geneser, F.A., Krebs, J.R., 1993. Histochemical distribution of zinc in the brain of the zebra finch (*Taenopygia guttata*). *Anat Embryol* 188, 173–187. <https://doi.org/10.1007/BF00186251>
- Montagnese, C.M., Székely, A.D., Adám, A., Csillag, A., 2004. Efferent connections of septal nuclei of the domestic chick (*Gallus domesticus*): an anterograde pathway tracing study with a bearing on functional circuits. *J Comp Neurol* 469, 437–456. <https://doi.org/10.1002/cne.11018>
- Monteiro, B.M.M., Moreira, F.A., Massensini, A.R., Moraes, M.F.D., Pereira, G.S., 2014. Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice. *Hippocampus* 24, 239–248. <https://doi.org/10.1002/hipo.22218>
- Monyer, H., Burnashev, N., Laurie, D.J., Sakmann, B., Seeburg, P.H., 1994. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 12, 529–540. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(94\)90210-0](https://doi.org/10.1016/0896-6273(94)90210-0)
- Monyer, H., Sprengel, R., Schoepfer, R., Herb, A., Higuchi, M., Lomeli, H., Burnashev, N., Sakmann, B., Seeburg, P.H., 1992. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science* 256, 1217–1221. <https://doi.org/10.1126/science.256.5060.1217>
- Mora, C.V., Ross, J.D., Gorsevski, P.V., Chowdhury, B., Bingman, V.P., 2012. Evidence for discrete landmark use by pigeons during homing. *J Exp Biol* 215, 3379–3387. <https://doi.org/10.1242/jeb.071225>
- Moreno-Jiménez, E.P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., Llorens-Martín, M., 2019. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. *Nat Med* 25, 554–560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>
- Moreno-Jiménez, E.P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., Llorens-Martín, M., 2021. Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J Neurosci* 41, 2541–2553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020>
- Morris, R., 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 11, 47–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
- Morris, R.G., Garrud, P., Rawlins, J.N., O’Keefe, J., 1982. Place navigation impaired in rats

- with hippocampal lesions. *Nature* 297, 681–683. <https://doi.org/10.1038/297681a0>
- Moser, M.B., Moser, E.I., 1998a. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* 8, 608–619. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7)
- Moser, M.B., Moser, E.I., 1998b. Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *J Neurosci* 18, 7535–7542. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-18-07535.1998>
- Mouritsen, H., Feenders, G., Liedvogel, M., Kropp, W., 2004. Migratory birds use head scans to detect the direction of the earth's magnetic field. *Curr Biol* 14, 1946–1949. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.10.025>
- Mouritsen, H., Heyers, D., Güntürkün, O., 2016. The Neural Basis of Long-Distance Navigation in Birds. *Annu Rev Physiol* 78, 133–154. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105054>
- Mullen, R.J., Buck, C.R., Smith, A.M., 1992. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development* 116, 201–211. <https://doi.org/10.1242/dev.116.1.201>
- Muller, R.U., Kubie, J.L., 1987. The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J Neurosci* 7, 1951–1968. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-07-01951.1987>
- Murphy, F.C., Michael, A., Sahakian, B.J., 2012. Emotion modulates cognitive flexibility in patients with major depression. *Psychol Med* 42, 1373–1382. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002418>
- Nacher, J., Crespo, C., McEwen, B.S., 2001. Doublecortin expression in the adult rat telencephalon. *Eur J Neurosci* 14, 629–644. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01683.x>
- Nadel, L., Moscovitch, M., 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7, 217–227. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(97\)80010-4](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80010-4)
- Nadler, J.V., Perry, B.W., Gentry, C., Cotman, C.W., 1980. Degeneration of hippocampal CA3 pyramidal cells induced by intraventricular kainic acid. *J Comp Neurol* 192, 333–359. <https://doi.org/10.1002/cne.901920209>
- Nair-Roberts, R.G., Erichsen, J.T., Reboreda, J.C., Kacelnik, A., 2006. Distribution of substance P reveals a novel subdivision in the hippocampus of parasitic South American cowbirds. *J Comp Neurol* 496, 610–626. <https://doi.org/10.1002/cne.20915>
- Namura, S., Takada, M., Kikuchi, H., Mizuno, N., 1994. Topographical organization of subicular neurons projecting to subcortical regions. *Brain Res Bull* 35, 221–231. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90126-0](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90126-0)
- Nardi, D., Bingman, V.P., 2007. Asymmetrical participation of the left and right hippocampus

for representing environmental geometry in homing pigeons. *Behav Brain Res* 178, 160–171. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.12.010>

Nelson, B.R., Hodge, R.D., Daza, R.A., Tripathi, P.P., Arnold, S.J., Millen, K.J., Hevner, R.F., 2020. Intermediate progenitors support migration of neural stem cells into dentate gyrus outer neurogenic niches. *Elife* 9, e53777. <https://doi.org/10.7554/eLife.53777>

Nemati, S.S., Sadeghi, L., Dehghan, G., Sheibani, N., 2023. Lateralization of the hippocampus: A review of molecular, functional, and physiological properties in health and disease. *Behav Brain Res* 454, 114657. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114657>

Ngwenya, A., Patzke, N., Herculano-Houzel, S., Manger, P.R., 2018. Potential Adult Neurogenesis in the Telencephalon and Cerebellar Cortex of the Nile Crocodile Revealed with Doublecortin Immunohistochemistry. *Anat Rec (Hoboken)* 301, 659–672. <https://doi.org/10.1002/ar.23738>

Nilsson, M., Perfilieva, E., Johansson, U., Orwar, O., Eriksson, P.S., 1999. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 39, 569–578. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(19990615\)39:4<569::aid-neu10>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(19990615)39:4<569::aid-neu10>3.0.co;2-f)

Nkomozezi, P., Mazengenya, P., Ihunwo, A.O., 2019. Quantitative analysis of age and life-history stage related changes in DCX expression in the male Japanese quail (*Coturnix japonica*) telencephalon. *Int J Dev Neurosci* 74, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.03.003>

Noonan, M.A., Bulin, S.E., Fuller, D.C., Eisch, A.J., 2010. Reduction of adult hippocampal neurogenesis confers vulnerability in an animal model of cocaine addiction. *J Neurosci* 30, 304–315. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4256-09.2010>

Nottebohm, F., 2005. The neural basis of birdsong. *PLoS Biol* 3, e164. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030164>

Ohara, S., Sato, S., Tsutsui, K.-I., Witter, M.P., Iijima, T., 2013. Organization of multisynaptic inputs to the dorsal and ventral dentate gyrus: retrograde trans-synaptic tracing with rabies virus vector in the rat. *PLoS One* 8, e78928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078928>

O'Keefe, J., Burgess, N., 1996. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature* 381, 425–428. <https://doi.org/10.1038/381425a0>

O'Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34, 171–175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)

O'Keefe, J.M., Nadel, L., O'Keefe, J., 1978. *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press, Oxford.

O'Mara, S.M., Commins, S., Anderson, M., Gigg, J., 2001. The subiculum: a review of form, physiology and function. *Prog Neurobiol* 64, 129–155. <https://doi.org/10.1016/s0301->

O'Reilly, K.C., Kao, H.-Y., Lee, H., Fenton, A.A., 2014. Converging on a core cognitive deficit: the impact of various neurodevelopmental insults on cognitive control. *Front Neurosci* 8, 153. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00153>

Ormerod, B.K., Galea, L.A., 2001. Reproductive status influences cell proliferation and cell survival in the dentate gyrus of adult female meadow voles: a possible regulatory role for estradiol. *Neuroscience* 102, 369–379. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00474-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00474-7)

Overstreet-Wadiche, L.S., Bensen, A.L., Westbrook, G.L., 2006. Delayed development of adult-generated granule cells in dentate gyrus. *J Neurosci* 26, 2326–2334. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4111-05.2006>

Parpura, V., Zorec, R., 2010. Gliotransmission: Exocytotic release from astrocytes. *Brain Res Rev* 63, 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.008>

Patel, S.N., Clayton, N.S., Krebs, J.R., 1997. Spatial learning induces neurogenesis in the avian brain. *Behav Brain Res* 89, 115–128. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)00051-x](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)00051-x)

Patzke, N., Manns, M., Güntürkün, O., 2011. Telencephalic organization of the olfactory system in homing pigeons (*Columba livia*). *Neuroscience* 194, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.001>

Patzke, N., Manns, M., Güntürkün, O., Ioalè, P., Gagliardo, A., 2010. Navigation-induced ZENK expression in the olfactory system of pigeons (*Columba livia*). *Eur J Neurosci* 31, 2062–2072. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07240.x>

Patzke, N., Spocter, M.A., Karlsson, K.Æ., Bertelsen, M.F., Haagensen, M., Chawana, R., Streicher, S., Kaswera, C., Gilissen, E., Alagaili, A.N., Mohammed, O.B., Reep, R.L., Bennett, N.C., Siegel, J.M., Ihunwo, A.O., Manger, P.R., 2015. In contrast to many other mammals, cetaceans have relatively small hippocampi that appear to lack adult neurogenesis. *Brain Struct Funct* 220, 361–383. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0660-1>

Payne, H.L., Lynch, G.F., Aronov, D., 2021. Neural representations of space in the hippocampus of a food-caching bird. *Science* 373, 343–348. <https://doi.org/10.1126/science.abg2009>

Petrovich, G.D., Canteras, N.S., Swanson, L.W., 2001. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res Brain Res Rev* 38, 247–289. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(01\)00080-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(01)00080-7)

Pfrieger, F.W., 2010. Role of glial cells in the formation and maintenance of synapses. *Brain Res Rev* 63, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.002>

Pham, K., McEwen, B.S., Ledoux, J.E., Nader, K., 2005. Fear learning transiently impairs hippocampal cell proliferation. *Neuroscience* 130, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.015>

- Pilz, G.-A., Bottes, S., Betizeau, M., Jörg, D.J., Carta, S., April, S., Simons, B.D., Helmchen, F., Jessberger, S., 2018. Live imaging of neurogenesis in the adult mouse hippocampus. *Science* 359, 658–662. <https://doi.org/10.1126/science.aao5056>
- Pitkänen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., Ylinen, A., 2000. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Ann N Y Acad Sci* 911, 369–391. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06738.x>
- Platel, J.-C., Dave, K.A., Gordon, V., Lacar, B., Rubio, M.E., Bordey, A., 2010. NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron* 65, 859–872. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.009>
- Polenov, A.L., Chetverukhin, V.K., 1993. Ultrastructural radioautographic analysis of neurogenesis in the hypothalamus of the adult frog, *Rana temporaria*, with special reference to physiological regeneration of the preoptic nucleus. II. Types of neuronal cells produced. *Cell Tissue Res* 271, 351–362. <https://doi.org/10.1007/BF00318622>
- Pujadas, L., Gruart, A., Bosch, C., Delgado, L., Teixeira, C.M., Rossi, D., de Lecea, L., Martínez, A., Delgado-García, J.M., Soriano, E., 2010. Reelin regulates postnatal neurogenesis and enhances spine hypertrophy and long-term potentiation. *J Neurosci* 30, 4636–4649. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5284-09.2010>
- Rangel, L.M., Alexander, A.S., Aimone, J.B., Wiles, J., Gage, F.H., Chiba, A.A., Quinn, L.K., 2014. Temporally selective contextual encoding in the dentate gyrus of the hippocampus. *Nat Commun* 5, 3181. <https://doi.org/10.1038/ncomms4181>
- Rao, M.S., Hattiangady, B., Shetty, A.K., 2006. The window and mechanisms of major age-related decline in the production of new neurons within the dentate gyrus of the hippocampus. *Aging Cell* 5, 545–558. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00243.x>
- Rao, M.S., Shetty, A.K., 2004. Efficacy of doublecortin as a marker to analyse the absolute number and dendritic growth of newly generated neurons in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 19, 234–246. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816x.2003.03123.x>
- Raponi, E., Agenes, F., Delphin, C., Assard, N., Baudier, J., Legraverend, C., Deloulme, J.-C., 2007. S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem cell potential and acquire a more mature developmental stage. *Glia* 55, 165–177. <https://doi.org/10.1002/glia.20445>
- Rattenborg, N.C., Martinez-Gonzalez, D., 2011. A bird-brain view of episodic memory. *Behavioural Brain Research* 222, 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.030>
- Reilly, S., Good, M., 1989. Hippocampal lesions and associative learning in the pigeon. *Behav Neurosci* 103, 731–742. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.103.4.731>
- Reiner, A., Karten, H.J., 1985. Comparison of olfactory bulb projections in pigeons and turtles.

Brain Behav Evol 27, 11–27. <https://doi.org/10.1159/000118717>

Revest, J.-M., Dupret, D., Koehl, M., Funk-Reiter, C., Grosjean, N., Piazza, P.-V., Abrous, D.N., 2009. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry* 14, 959–967. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.15>

Richmond, J., Colombo, M., 2002. Hippocampal lesions, contextual retrieval, and autoshaping in pigeons. *Brain Research* 928, 60–68. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03355-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03355-8)

Riedel, G., Micheau, J., 2001. Function of the hippocampus in memory formation: desperately seeking resolution. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25, 835–853. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00153-1](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00153-1)

Risold, P.Y., Swanson, L.W., 1997a. Chemoarchitecture of the rat lateral septal nucleus. *Brain Res Brain Res Rev* 24, 91–113. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(97\)00008-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(97)00008-8)

Risold, P.Y., Swanson, L.W., 1997b. Connections of the rat lateral septal complex. *Brain Res Brain Res Rev* 24, 115–195. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(97\)00009-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(97)00009-x)

Roberts, A.C., Tomic, D.L., Parkinson, C.H., Roeling, T.A., Cutter, D.J., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 2007. Forebrain connectivity of the prefrontal cortex in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): an anterograde and retrograde tract-tracing study. *J Comp Neurol* 502, 86–112. <https://doi.org/10.1002/cne.21300>

Robertson, B.-A., Rathbone, L., Cirillo, G., D'Eath, R.B., Bateson, M., Boswell, T., Wilson, P.W., Dunn, I.C., Smulders, T.V., 2017. Food restriction reduces neurogenesis in the avian hippocampal formation. *PLoS One* 12, e0189158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189158>

Rodríguez, F., López, J.C., Vargas, J.P., Gómez, Y., Broglio, C., Salas, C., 2002. Conservation of spatial memory function in the pallial forebrain of reptiles and ray-finned fishes. *J Neurosci* 22, 2894–2903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02894.2002>

Rolando, C., Erni, A., Grison, A., Beattie, R., Engler, A., Gokhale, P.J., Milo, M., Wegleiter, T., Jessberger, S., Taylor, V., 2016. Multipotency of Adult Hippocampal NSCs In Vivo Is Restricted by Droscha/NFIB. *Cell Stem Cell* 19, 653–662. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.07.003>

Rolls, E.T., 2013. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci* 7, 74. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00074>

Ropireddy, D., Scorcioni, R., Lasher, B., Buzsáki, G., Ascoli, G.A., 2011. Axonal morphometry of hippocampal pyramidal neurons semi-automatically reconstructed after in vivo labeling in different CA3 locations. *Brain Struct Funct* 216, 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0291-8>

Rudy, J.W., Matus-Amat, P., 2005. The ventral hippocampus supports a memory representation of context and contextual fear conditioning: implications for a unitary function of the

- hippocampus. *Behav Neurosci* 119, 154–163. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.1.154>
- Sahay, A., Scobie, K.N., Hill, A.S., O’Carroll, C.M., Kheirbek, M.A., Burghardt, N.S., Fenton, A.A., Dranovsky, A., Hen, R., 2011. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 472, 466–470. <https://doi.org/10.1038/nature09817>
- Sandeman, R., Sandeman, D., 2000. “Impoverished” and “enriched” living conditions influence the proliferation and survival of neurons in crayfish brain. *Journal of Neurobiology* 45, 215–226. [https://doi.org/10.1002/1097-4695\(200012\)45:4<215::AID-NEU3>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-4695(200012)45:4<215::AID-NEU3>3.0.CO;2-X)
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R., 2003. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301, 805–809. <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
- Sapolsky, R.M., 1992. Do glucocorticoid concentrations rise with age in the rat? *Neurobiol Aging* 13, 171–174. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(92\)90025-s](https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90025-s)
- Savchenko, V.L., McKanna, J.A., Nikonenko, I.R., Skibo, G.G., 2000. Microglia and astrocytes in the adult rat brain: comparative immunocytochemical analysis demonstrates the efficacy of lipocortin 1 immunoreactivity. *Neuroscience* 96, 195–203. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00538-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00538-2)
- Saxe, M.D., Battaglia, F., Wang, J.-W., Malleret, G., David, D.J., Monckton, J.E., Garcia, A.D.R., Sofroniew, M.V., Kandel, E.R., Santarelli, L., Hen, R., Drew, M.R., 2006. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 17501–17506. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607207103>
- Schaefer, T., Steiner, R., Lengerke, C., 2020. SOX2 and p53 Expression Control Converges in PI3K/AKT Signaling with Versatile Implications for Stemness and Cancer. *Int J Mol Sci* 21, 4902. <https://doi.org/10.3390/ijms21144902>
- Scharff, C., 2000. Chasing fate and function of new neurons in adult brains. *Curr Opin Neurobiol* 10, 774–783. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00155-0](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00155-0)
- Schinder, A.F., Gage, F.H., 2004. A hypothesis about the role of adult neurogenesis in hippocampal function. *Physiology (Bethesda)* 19, 253–261. <https://doi.org/10.1152/physiol.00012.2004>
- Schmidt, M., 1997. Continuous neurogenesis in the olfactory brain of adult shore crabs, *Carcinus maenas*. *Brain Res* 762, 131–143. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00376-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00376-4)
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., Bischofberger, J., 2004. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 429, 184–187. <https://doi.org/10.1038/nature02553>
- Schmidt-Koenig, K., Ganzhorn, J.U., Ranvaud, R., 1991. Orientation in birds. The sun

compass. *EXS* 60, 1–15.

Schoenfeld, T.J., Gould, E., 2012. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp Neurol* 233, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.008>

Schoenfeld, T.J., McCausland, H.C., Morris, H.D., Padmanaban, V., Cameron, H.A., 2017. Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biol Psychiatry* 82, 914–923. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.013>

Scotto Lomassese, S., Strambi, C., Strambi, A., Charpin, P., Augier, R., Aouane, A., Cayre, M., 2000. Influence of environmental stimulation on neurogenesis in the adult insect brain. *J Neurobiol* 45, 162–171.

Seib, D.R., Espinueva, D.F., Floresco, S.B., Snyder, J.S., 2020. A role for neurogenesis in probabilistic reward learning. *Behav Neurosci* 134, 283–295. <https://doi.org/10.1037/bne0000370>

Seri, B., García-Verdugo, J.M., Collado-Morente, L., McEwen, B.S., Alvarez-Buylla, A., 2004. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol* 478, 359–378. <https://doi.org/10.1002/cne.20288>

Shanahan, M., Bingman, V.P., Shimizu, T., Wild, M., Güntürkün, O., 2013. Large-scale network organization in the avian forebrain: a connectivity matrix and theoretical analysis. *Front Comput Neurosci* 7, 89. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00089>

Shepherd, G.M., Rowe, T.B., 2017. Neocortical Lamination: Insights from Neuron Types and Evolutionary Precursors. *Front Neuroanat* 11, 100. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00100>

Sherry, D.F., 2011. The Hippocampus of Food-Storing Birds. *Brain Behav Evol* 78, 133–135. <https://doi.org/10.1159/000330314>

Sherry, D.F., Grella, S.L., Guigueno, M.F., White, D.J., Marrone, D.F., 2017. Are There Place Cells in the Avian Hippocampus? *Brain Behav Evol* 90, 73–80. <https://doi.org/10.1159/000477085>

Sherry, D.F., Hoshoooley, J.S., 2010. Seasonal hippocampal plasticity in food-storing birds. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 365, 933–943. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0220>

Sherry, D.F., Hoshoooley, J.S., 2009. The seasonal hippocampus of food-storing birds. *Behav Processes* 80, 334–338. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2008.12.012>

Sherry, D.F., Jacobs, L.F., Gaulin, S.J., 1992. Spatial memory and adaptive specialization of the hippocampus. *Trends Neurosci* 15, 298–303. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90080-r](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90080-r)

Sherry, D.F., MacDougall-Shackleton, S.A., 2015. Seasonal change in the avian hippocampus. *Front Neuroendocrinol* 37, 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.11.008>

Siegel, J.J., Nitz, D., Bingman, V.P., 2006. Lateralized functional components of spatial

- cognition in the avian hippocampal formation: evidence from single-unit recordings in freely moving homing pigeons. *Hippocampus* 16, 125–140. <https://doi.org/10.1002/hipo.20139>
- Siegel, J.J., Nitz, D., Bingman, V.P., 2002. Electrophysiological profile of avian hippocampal unit activity: a basis for regional subdivisions. *J Comp Neurol* 445, 256–268. <https://doi.org/10.1002/cne.10167>
- Sierra, A., Encinas, J.M., Deudero, J.J.P., Chancey, J.H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L.S., Tsirka, S.E., Maletic-Savatic, M., 2010. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 7, 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.08.014>
- Small, S.A., Schobel, S.A., Buxton, R.B., Witter, M.P., Barnes, C.A., 2011. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci* 12, 585–601. <https://doi.org/10.1038/nrn3085>
- Smulders, T.V., 2021. Telencephalic regulation of the HPA axis in birds. *Neurobiol Stress* 15, 100351. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100351>
- Smulders, T.V., 2017a. The Avian Hippocampal Formation and the Stress Response. *Brain Behav Evol* 90, 81–91. <https://doi.org/10.1159/000477654>
- Smulders, T.V., 2017b. The Avian Hippocampal Formation and the Stress Response. *Brain Behav Evol* 90, 81–91. <https://doi.org/10.1159/000477654>
- Snyder, J.S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., Cameron, H.A., 2011. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 476, 458–461. <https://doi.org/10.1038/nature10287>
- Song, J., Zhong, C., Bonaguidi, M.A., Sun, G.J., Hsu, D., Gu, Y., Meletis, K., Huang, Z.J., Ge, S., Enikolopov, G., Deisseroth, K., Luscher, B., Christian, K.M., Ming, G., Song, H., 2012. Neuronal circuitry mechanism regulating adult quiescent neural stem-cell fate decision. *Nature* 489, 150–154. <https://doi.org/10.1038/nature11306>
- Sorg, B.A., Berretta, S., Blacktop, J.M., Fawcett, J.W., Kitagawa, H., Kwok, J.C.F., Miquel, M., 2016. Casting a Wide Net: Role of Perineuronal Nets in Neural Plasticity. *J Neurosci* 36, 11459–11468. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2351-16.2016>
- Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., Possnert, G., Mash, D.C., Druid, H., Frisén, J., 2013. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 153, 1219–1227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>
- Spalding, K.L., Bhardwaj, R.D., Buchholz, B.A., Druid, H., Frisén, J., 2005. Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell* 122, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.04.028>
- Squire, L.R., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Videen, T.O., Raichle, M.E., 1992. Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory.

Proc Natl Acad Sci U S A 89, 1837–1841. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.5.1837>

Srivastava, U.C., Singh, S., Singh, D., 2012. Seasonal fluctuation in the neuronal classes of parahippocampal area of *P. krameri* (Scopoli, 1769) and *E. scolopaceus* (Linnaeus, 1758). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) Suppl.* 58, OL1768-1779.

Steiner, B., Kronenberg, G., Jessberger, S., Brandt, M.D., Reuter, K., Kempermann, G., 2004. Differential regulation of gliogenesis in the context of adult hippocampal neurogenesis in mice. *Glia* 46, 41–52. <https://doi.org/10.1002/glia.10337>

Stote, D.L., Fanselow, M.S., 2004. NMDA Receptor Modulation of Incidental Learning in Pavlovian Context Conditioning. *Behavioral Neuroscience* 118, 253–257. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.1.253>

Strange, B.A., Witter, M.P., Lein, E.S., Moser, E.I., 2014. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci* 15, 655–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3785>

Strasser, R., Bingman, V.P., Ioalé, P., Casini, G., Bagnoli, P., 1998. The homing pigeon hippocampus and the development of landmark navigation. *Dev Psychobiol* 33, 305–315.

Striedter, G.F., 2016. Evolution of the hippocampus in reptiles and birds. *Journal of Comparative Neurology* 524, 496–517. <https://doi.org/10.1002/cne.23803>

Suh, H., Consiglio, A., Ray, J., Sawai, T., D'Amour, K.A., Gage, F.H., 2007. In vivo fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2+ neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 1, 515–528. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.09.002>

Sultan, S., Li, L., Moss, J., Petrelli, F., Cassé, F., Gebara, E., Lopatar, J., Pfrieger, F.W., Bezzi, P., Bischofberger, J., Toni, N., 2015. Synaptic Integration of Adult-Born Hippocampal Neurons Is Locally Controlled by Astrocytes. *Neuron* 88, 957–972. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.037>

Sun, G.J., Zhou, Y., Ito, S., Bonaguidi, M.A., Stein-O'Brien, G., Kawasaki, N.K., Modak, N., Zhu, Y., Ming, G., Song, H., 2015. Latent tri-lineage potential of adult hippocampal neural stem cells revealed by *Nfl* inactivation. *Nat Neurosci* 18, 1722–1724. <https://doi.org/10.1038/nn.4159>

Sutherland, R.J., Kolb, B., Whishaw, I.Q., 1982. Spatial mapping: definitive disruption by hippocampal or medial frontal cortical damage in the rat. *Neurosci Lett* 31, 271–276. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(82\)90032-5](https://doi.org/10.1016/0304-3940(82)90032-5)

Suzuki, W.A., Amaral, D.G., 1994. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol* 350, 497–533. <https://doi.org/10.1002/cne.903500402>

Swan, A.A., Clutton, J.E., Chary, P.K., Cook, S.G., Liu, G.G., Drew, M.R., 2014. Characterization of the role of adult neurogenesis in touch-screen discrimination learning.

Hippocampus 24, 1581–1591. <https://doi.org/10.1002/hipo.22337>

Swanson, L.W., Cowan, W.M., 1979. The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neurol* 186, 621–655. <https://doi.org/10.1002/cne.901860408>

Szabo, J./W. M. Cowan (1984): A stereotaxic atlas of the brain of the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*), in: *The Journal Of Comparative Neurology*, Bd. 222, Nr. 2, S. 265–300, [online] doi:10.1002/cne.902220208.

Székely, A.D., 1999. The avian hippocampal formation: subdivisions and connectivity. *Behav Brain Res* 98, 219–225. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00087-4](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00087-4)

Tanapat, P., Hastings, N.B., Rydel, T.A., Galea, L.A., Gould, E., 2001. Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J Comp Neurol* 437, 496–504. <https://doi.org/10.1002/cne.1297>

Tashiro, A., Makino, H., Gage, F.H., 2007. Experience-Specific Functional Modification of the Dentate Gyrus through Adult Neurogenesis: A Critical Period during an Immature Stage. *J Neurosci* 27, 3252–3259. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4941-06.2007>

Taupin, P., 2007. BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Res Rev* 53, 198–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.08.002>

Terreros-Roncal, J., Moreno-Jiménez, E.P., Flor-García, M., Rodríguez-Moreno, C.B., Trincherro, M.F., Cafini, F., Rábano, A., Llorens-Martín, M., 2021. Impact of neurodegenerative diseases on human adult hippocampal neurogenesis. *Science* 374, 1106–1113. <https://doi.org/10.1126/science.ab15163>

Thompson, C.L., Pathak, S.D., Jeromin, A., Ng, L.L., MacPherson, C.R., Mortrud, M.T., Cusick, A., Riley, Z.L., Sunkin, S.M., Bernard, A., Puchalski, R.B., Gage, F.H., Jones, A.R., Bajic, V.B., Hawrylycz, M.J., Lein, E.S., 2008. Genomic anatomy of the hippocampus. *Neuron* 60, 1010–1021. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.008>

Tobin, M.K., Musaraca, K., Disouky, A., Shetti, A., Bheri, A., Honer, W.G., Kim, N., Dawe, R.J., Bennett, D.A., Arfanakis, K., Lazarov, O., 2019. Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer’s Disease Patients. *Cell Stem Cell* 24, 974-982.e3. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.003>

Tömböl, T., Babosa, M., Hajdú, F., Somogyi, G., 1979. Interneurons: an electron microscopic study of the cat’s hippocampal formation, II. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 27, 297–313.

Tömböl, T., Davies, D.C., Németh, A., Alpár, A., Sebestény, T., 2000a. A Golgi and a combined Golgi/GABA immunogold study of local circuit neurons in the homing pigeon hippocampus. *Anat Embryol* 201, 181–196. <https://doi.org/10.1007/s004290050017>

Tömböl, T., Davies, D.C., Németh, A., Sebestény, T., Alpár, A., 2000b. A comparative Golgi study of chicken (*Gallus domesticus*) and homing pigeon (*Columba livia*) hippocampus. *Anat*

Embryol (Berl) 201, 85–101. <https://doi.org/10.1007/pl00008235>

Tosches, M.A., Yamawaki, T.M., Naumann, R.K., Jacobi, A.A., Tushev, G., Laurent, G., 2018. Evolution of pallium, hippocampus, and cortical cell types revealed by single-cell transcriptomics in reptiles. *Science* 360, 881–888. <https://doi.org/10.1126/science.aar4237>

Tretter, V., Revilla-Sanchez, R., Houston, C., Terunuma, M., Havekes, R., Florian, C., Jurd, R., Vithlani, M., Michels, G., Couve, A., Sieghart, W., Brandon, N., Abel, T., Smart, T.G., Moss, S.J., 2009. Deficits in spatial memory correlate with modified  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor tyrosine phosphorylation in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 20039–20044. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908840106>

Treves, A., Tashiro, A., Witter, M.P., Moser, E.I., 2008. What is the mammalian dentate gyrus good for? *Neuroscience* 154, 1155–1172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.04.073>

Tronel, S., Belnoue, L., Grosjean, N., Revest, J.-M., Piazza, P.-V., Koehl, M., Abrous, D.N., 2012. Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus* 22, 292–298. <https://doi.org/10.1002/hipo.20895>

Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P., 2009. Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses. *Nat Rev Neurosci* 10, 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>

Unal-Cevik, I., Kiliç, M., Gürsoy-Ozdemir, Y., Gurer, G., Dalkara, T., 2004. Loss of NeuN immunoreactivity after cerebral ischemia does not indicate neuronal cell loss: a cautionary note. *Brain Res* 1015, 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.04.032>

Vallortigara, G., Rogers, L.J., 2005. Survival with an asymmetrical brain: advantages and disadvantages of cerebral lateralization. *Behav Brain Sci* 28, 575–589; discussion 589–633. <https://doi.org/10.1017/S0140525X05000105>

van Praag, H., Christie, B.R., Sejnowski, T.J., Gage, F.H., 1999. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 13427–13431. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427>

van Strien, N.M., Cappaert, N.L.M., Witter, M.P., 2009. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 10, 272–282. <https://doi.org/10.1038/nrn2614>

Vance, J.E., Hayashi, H., Karten, B., 2005. Cholesterol homeostasis in neurons and glial cells. *Semin Cell Dev Biol* 16, 193–212. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2005.01.005>

Vargas, J.P., Petruso, E.J., Bingman, V.P., 2004. Hippocampal formation is required for geometric navigation in pigeons. *Eur J Neurosci* 20, 1937–1944. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03654.x>

Villeda, S.A., Luo, J., Mosher, K.I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., Stan, T.M., Fainberg, N., Ding, Z., Eggel, A., Lucin, K.M., Czirr, E., Park, J.-S., Couillard-Després, S., Aigner, L., Li, G., Peskind, E.R., Kaye, J.A., Quinn, J.F., Galasko, D.R., Xie, X.S., Rando, T.A., Wyss-Coray,

- T., 2011. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 477, 90–94. <https://doi.org/10.1038/nature10357>
- Vivar, C., Potter, M.C., van Praag, H., 2013. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Curr Top Behav Neurosci* 15, 189–210. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2012\\_220](https://doi.org/10.1007/7854_2012_220)
- von Bohlen and Halbach, O., 2011a. Immunohistological markers for proliferative events, gliogenesis, and neurogenesis within the adult hippocampus. *Cell Tissue Res* 345, 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1196-4>
- von Bohlen und Halbach, O., 2011b. Immunohistological markers for proliferative events, gliogenesis, and neurogenesis within the adult hippocampus. *Cell Tissue Res* 345, 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1196-4>
- Vukovic, J., Colditz, M.J., Blackmore, D.G., Ruitenber, M.J., Bartlett, P.F., 2012. Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging. *J Neurosci* 32, 6435–6443. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5925-11.2012>
- Walcott, C., 2005. Multi-modal Orientation Cues in Homing Pigeons. *Integr Comp Biol* 45, 574–581. <https://doi.org/10.1093/icb/45.3.574>
- Walcott, C., Green, R.P., 1974. Orientation of homing pigeons altered by a change in the direction of an applied magnetic field. *Science* 184, 180–182. <https://doi.org/10.1126/science.184.4133.180>
- Wallraff, H., 2005. Beyond familiar landmarks and integrated routes: goal-oriented navigation by birds. *Connection Science* 17, 91–106. <https://doi.org/10.1080/09540090500138218>
- Wang, J., Cui, Y., Yu, Z., Wang, W., Cheng, X., Ji, W., Guo, S., Zhou, Q., Wu, N., Chen, Yan, Chen, Ying, Song, X., Jiang, H., Wang, Y., Lan, Y., Zhou, B., Mao, L., Li, J., Yang, H., Guo, W., Yang, X., 2019. Brain Endothelial Cells Maintain Lactate Homeostasis and Control Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Stem Cell* 25, 754-767.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.09.009>
- White, N.M., Naeem, M., 2017. Learning not to respond: Role of the hippocampus in withholding responses during omission training. *Behav Brain Res* 318, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.011>
- Whoolery, C.W., Yun, S., Reynolds, R.P., Lucero, M.J., Soler, I., Tran, F.H., Ito, N., Redfield, R.L., Richardson, D.R., Shih, H.-Y., Rivera, P.D., Chen, B.P.C., Birnbaum, S.G., Stowe, A.M., Eisch, A.J., 2020. Multi-domain cognitive assessment of male mice shows space radiation is not harmful to high-level cognition and actually improves pattern separation. *Sci Rep* 10, 2737. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59419-z>
- Wilbrecht, L., Kirn, J.R., 2004. Neuron addition and loss in the song system: regulation and function. *Ann N Y Acad Sci* 1016, 659–683. <https://doi.org/10.1196/annals.1298.024>

- Williams, D.R., Williams, H., 1969. Auto-maintenance in the pigeon: sustained pecking despite contingent non-reinforcement. *J Exp Anal Behav* 12, 511–520. <https://doi.org/10.1901/jeab.1969.12-511>
- Wilson, C.L., Isokawa, M., Babb, T.L., Crandall, P.H., Levesque, M.F., Engel, J., 1991. Functional connections in the human temporal lobe. II. Evidence for a loss of functional linkage between contralateral limbic structures. *Exp Brain Res* 85, 174–187. <https://doi.org/10.1007/BF00229999>
- Wiltschko, W., Wiltschko, R., 2002. Magnetic compass orientation in birds and its physiological basis. *Naturwissenschaften* 89, 445–452. <https://doi.org/10.1007/s00114-002-0356-5>
- Winkler, C., Fricker, R.A., Gates, M.A., Olsson, M., Hammang, J.P., Carpenter, M.K., Björklund, A., 1998. Incorporation and glial differentiation of mouse EGF-responsive neural progenitor cells after transplantation into the embryonic rat brain. *Mol Cell Neurosci* 11, 99–116. <https://doi.org/10.1006/mcne.1998.0674>
- Wiskott, L., Rasch, M.J., Kempermann, G., 2006. A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus* 16, 329–343. <https://doi.org/10.1002/hipo.20167>
- Witter, M.P., 2007. The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 163, 43–61. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63003-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63003-9)
- Witter, M.P., Kleven, H., Kobro Flatmoen, A., 2017. Comparative Contemplations on the Hippocampus. *Brain Behav Evol* 90, 15–24. <https://doi.org/10.1159/000475703>
- Witter, M.P., Ostendorf, R.H., Groenewegen, H.J., 1990. Heterogeneity in the Dorsal Subiculum of the Rat. Distinct Neuronal Zones Project to Different Cortical and Subcortical Targets. *Eur J Neurosci* 2, 718–725. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1990.tb00462.x>
- Witter, M.P., Van Hoesen, G.W., Amaral, D.G., 1989. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci* 9, 216–228. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-01-00216.1989>
- Wittner, L., Henze, D.A., Záborszky, L., Buzsáki, G., 2007. Three-dimensional reconstruction of the axon arbor of a CA3 pyramidal cell recorded and filled in vivo. *Brain Struct Funct* 212, 75–83. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0148-y>
- Wojtowicz, J.M., Kee, N., 2006. BrdU assay for neurogenesis in rodents. *Nat Protoc* 1, 1399–1405. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.224>
- 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. *J Histochem Cytochem* 44, 1167–1171. <https://doi.org/10.1177/44.10.8813082>
- Wu, K., Leung, L.S., 1998. Monosynaptic activation of CA3 by the medial perforant path. *Brain*

Res 797, 35–41. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00334-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00334-5)

Yagi, S., Galea, L.A.M., 2019. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 44, 200–213. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0208-4>

Yamada, J., Jinno, S., 2019. Potential link between antidepressant-like effects of ketamine and promotion of adult neurogenesis in the ventral hippocampus of mice. *Neuropharmacology* 158, 107710. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107710>

Yamada, J., Nadanaka, S., Kitagawa, H., Takeuchi, K., Jinno, S., 2018. Increased Synthesis of Chondroitin Sulfate Proteoglycan Promotes Adult Hippocampal Neurogenesis in Response to Enriched Environment. *J Neurosci* 38, 8496–8513. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0632-18.2018>

Yang, H.K.C., Sundholm-Peters, N.L., Goings, G.E., Walker, A.S., Hyland, K., Szele, F.G., 2004. Distribution of doublecortin expressing cells near the lateral ventricles in the adult mouse brain. *J Neurosci Res* 76, 282–295. <https://doi.org/10.1002/jnr.20071>

Yassa, M.A., Stark, C.E.L., 2011. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci* 34, 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>

Young, S.L., Bohenek, D.L., Fanselow, M.S., 1994. NMDA processes mediate anterograde amnesia of contextual fear conditioning induced by hippocampal damage: immunization against amnesia by context preexposure. *Behav Neurosci* 108, 19–29. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.108.1.19>

Zacchetti, A., van Garderen, E., Teske, E., Nederbragt, H., Dierendonck, J.H., Rutteman, G.R., 2003. Validation of the use of proliferation markers in canine neoplastic and non-neoplastic tissues: comparison of KI-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression versus in vivo bromodeoxyuridine labelling by immunohistochemistry. *APMIS* 111, 430–438. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.t01-1-1110208.x>

Zhao, C., Teng, E.M., Summers, R.G., Ming, G.-L., Gage, F.H., 2006. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci* 26, 3–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3648-05.2006>

Zilles, K., Amunts, K., 2009. Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 22, 331–339. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832d95db>

Zilles, K., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., Friederici, A.D., 2015. Common molecular basis of the sentence comprehension network revealed by neurotransmitter receptor fingerprints. *Cortex* 63, 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.007>

Zilles, K., Wu, J., Crusio, W.E., Schwegler, H., 2000. Water maze and radial maze learning and the density of binding sites of glutamate, GABA, and serotonin receptors in the hippocampus of inbred mouse strains. *Hippocampus* 10, 213–225. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:3<213::AID-HIPO2>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:3<213::AID-HIPO2>3.0.CO;2-Q)

Ziv, Y., Ron, N., Butovsky, O., Landa, G., Sudai, E., Greenberg, N., Cohen, H., Kipnis, J., Schwartz, M., 2006. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci* 9, 268–275. <https://doi.org/10.1038/nn1629>

Zupanc, G.K., 2001. Adult neurogenesis and neuronal regeneration in the central nervous system of teleost fish. *Brain Behav Evol* 58, 250–275. <https://doi.org/10.1159/000057569>

Zupanc, G.K.H., 2008. Adult neurogenesis and neuronal regeneration in the brain of teleost fish. *J Physiol Paris* 102, 357–373. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2008.10.007>

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Vergleich des anatomischen Aufbaus des Säugetier-Hippocampus und des Vogel-Hippocampus .....	9
Abb.2: Regionale Einteilung der Hippocampusformation der Taube entlang der anterior-posterior Achse .....	12
Abb.3 Einteilung der Regionen der Hippocampusformation entlang der anterior-posterior Ebene .....	33
Abb.4: Darstellung der gezählten Zelltypen.....	34
Abb.5: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen im Gruppenvergleich .....	42
Abb.6: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe. ....	45
Abb.7: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen hippocampalen Regionen in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe. ....	48
Abb.8: Verteilung der markierten Zellen in den einzelnen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich .....	53
Abb.9: Verteilung der markierten Zellen der Dreifachfärbung in den einzelnen Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe. ....	55
Abb.10: Verteilung der markierten Zellen der Zweifachfärbung in den einzelnen Ebenen entlang der anterior-posterior Achse in der Hippocampusformation in der Box-Trainingsgruppe und der Freiflug-Trainingsgruppe. ....	57
Abb.11: Verteilung der verschiedenen Zellarten der Vm Region entlang der anterior-posterioren Achse zwischen den Gruppen.....	61
Abb.12: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Vm in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	63
Abb.13: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Vm in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	65
Abb.14: Verteilung der verschiedenen Zellarten der VI Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	69
Abb.15: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region VI in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	71

Abb.16: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region VI in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	73
Abb.17: Verteilung der verschiedenen Zellarten der Tr Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	77
Abb.18: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Tr in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	79
Abb.19: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Tr in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	81
Abb.20: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMd Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	85
Abb.21: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMd Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	87
Abb.22: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMd Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	89
Abb.23: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DMv Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	94
Abb.24: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DMv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	96
Abb.25: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DMv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	98
Abb.26: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DLd Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	102
Abb.27: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DLd in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe.....	104
Abb.28: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DLd in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe.....	106
Abb.29: Verteilung der verschiedenen Zellarten der DLv Region entlang der anterior-posterioren Achse .....	110
Abb.30: Vergleich der markierten Zellen der Dreifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region DLv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe.....	112
Abb.31: Vergleich der markierten Zellen der Zweifachfärbung der unterschiedlichen Ebenen in der Region Dlv in der Box-Trainingsgruppe und in der Freiflug-Trainingsgruppe .....	114
Abb.31: Expression der verwendeten neuronalen Marker in den Phasen der Neurogenese ..	122

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitverlauf des Trainings und der Perfusion .....	26
Tabelle 2: Primärantikörper der Dreifachfärbung .....	28
Tabelle 3: Sekundärantikörper der Dreifachfärbung .....	29
Tabelle 4: Primärantikörper der Zweifachfärbung .....	30
Tabelle 5: Sekundärantikörper der Zweifachfärbung .....	30
Tabelle 6: Einteilung der ausgewerteten Ebenen .....	35
Tabelle 7: MW $\pm$ SE der BrdU+ Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich ....	37
Tabelle 8: MW $\pm$ SE der BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+ Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich .....	38
Tabelle 9: MW $\pm$ SE der BrdU-NeuN+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich .....	39
Tabelle 10: MW $\pm$ SE der DCX+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich ..	39
Tabelle 11: MW $\pm$ SE der triangulären DCX+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich .....	40
Tabelle 12: MW $\pm$ SE der ovoiden DCX+-Zellen in verschiedenen Regionen im Gruppenvergleich .....	41
Tabelle 13: MW $\pm$ SE der BrdU+-Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich .....	49
Tabelle 14: MW $\pm$ SE der BrdU-S100 $\beta$ /GFAP+-Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich .....	50
Tabelle 15: MW $\pm$ SE der BrdU-NeuN+-Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich .....	51
Tabelle 16: MW $\pm$ SE der DCX+ Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich .....	51
Tabelle 17: MW $\pm$ SE der triangulärer DCX+ Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich .....	52
Tabelle 18: MW $\pm$ SE der ovoiden DCX+ Zellen in verschiedenen Ebenen von anterior nach posterior im Gruppenvergleich .....	53

Tabelle 19: MW der Region Vm in der anterior-posterior Achse.....	58
Tabelle 20: MW der Region VI in der anterior-posterior Achse.....	66
Tabelle 21: MW der Region Tr in der anterior-posterior Achse .....	74
Tabelle 22: MW der Region DMd in der anterior-posterior Achse .....	82
Tabelle 23: MW der Region DMv in der anterior-posterior Achse .....	90
Tabelle 24: MW der Region DLd in der anterior-posterior Achse.....	99
Tabelle 25: MW der Region DLv in der anterior-posterior Achse.....	107

## 8. Anhang

### 7.1 Hersteller der Lösungen

- 0,9% isotonische Kochsalzlösung: 100ml, Fa.: Fresenius Kabi AG, Deutschland
- 37% Salzsäure 2,5L: Bestell-Nr. 1.00317.2500, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Bromo-2'-desoxyunidin: Bestell-Nr. B5002, Fa.: Sigma-Aldrich, USA
- Aqua dest.: Milli-Q® IQ 7000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Borsäure B0252: 500g, Fa.: Sigma-Aldrich, USA
- Dikaliumhydrogenphosphat: Bestell-Nr. 26932.290, Fa.: VWR International, USA
- Ethanol: Bestell-Nr. 1.00983.1011, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Fluoromount-G®: 25ml, Fa.: Southern Biotech, USA
- Gelatine: Bestell-Nr. 1.04078.0500, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Glycerol: Bestell-Nr. 3783.1, Fa.: Carl Roth, Deutschland
- Isopentan: 2,5 L, Bestell-Nr. 24872.323, Fa.: VWR International, USA
- Natriumazid: 100g, Bestell-Nr. 106688.0100, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Natriumchlorid: Bestell-Nr. 1.06404.1000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat: Bestell-Nr. 1.06346.1000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Natriumhydroxid: 500 g, Bestell-Nr. 1.06498.0500, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Paraformaldehyd: 1kg, Bestell-Nr. 8.18715.1000, Fa.: VWR International, USA
- Rinderalbuminserum A2153-100G, Fa.: Sigma-Aldrich, USA
- Saccharose: Bestell-Nr. S0389-1 KG, Fa.: Sigma-Aldrich, USA
- Triton-X-100: Bestell-Nr. 1.08603.1000, Fa.: Merck KGaA, Deutschland
- Ziegenserum S-1000-20: Fa.: Vector Laboratories, USA

## 7.2 Verteilung der neuenstandenen Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen

### 7.2.1 Verteilung zwischen den Gruppen

#### *Mann-Whitney-U-Test*

Färbungen	BrdU			BrdU-S100 $\beta$			BrdU-NeuN		
	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
Vm	0,002	0,001	0,540	0,016	0,042	0,540	0,000	0,000	0,488
VI				0,016	0,052	0,713	0,000	0,000	0,111
Tr	0,016	0,003	0,438				0,000	0,000	0,713
DMd	0,001	0,003	0,131	0,001	0,042	0,775	0,000	0,000	0,540
DMv	0,004	0,003	0,653				0,000	0,001	0,895
DLd	0,002	0,017	0,307				0,000	0,000	0,307
DLv	0,025	0,013	0,838				0,000	0,000	0,348

**Tabelle 26: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der Verteilung der neuenstandenen Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung, wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

Färbungen	DCX ges			DCX tri			DCX ovo		
	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
Vm	0,002	0,653	0,004	0,001	0,236	0,007	0,037	0,206	0,006
VI	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,838	0,000
Tr	0,003	0,438	0,001	0,003	0,775	0,002	0,270	0,079	0,023
DMd	0,002	0,348	0,014	0,020	0,391	0,017	0,006	0,540	0,021
DMv	0,000	0,002	0,001	0,000	0,000	0,004	0,000	0,037	0,001
DLd	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000
DLv	0,000	0,000	0,004	0,000	0,001	0,002	0,000	0,003	0,006

**Tabelle 27: p-Werte der post-hoc-Testung der Verteilung der neuenstandenen Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen zwischen den Gruppen in der Zweifachfärbung, wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

### 7.2.2 Verteilung innerhalb einer Gruppe

#### *Wilcoxon Matched Pairs Test*

#### **BrdU-positive Zellen**

A)

BT	Vm	Vl	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,005	0,285	0,047	0,878	0,114	0,009
Vl	0,005		0,005	0,005	0,005	0,005	0,059
Tr	0,285	0,005		0,646	0,333	0,878	0,005
DMd	0,047	0,005	0,646		0,139	0,169	0,007
DMv	0,878	0,005	0,333	0,139		0,059	0,007
DLd	0,114	0,005	0,878	0,169	0,059		0,07
DLv	0,009	0,059	0,005	0,007	0,007	0,07	

B)

FT	Vm	Vl	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,008	0,214	0,173	0,214	0,038	0,008
Vl	0,008		0,008	0,011	0,008	0,008	0,214
Tr	0,214	0,008		0,139	0,015	0,011	0,008
DMd	0,173	0,011	0,139		0,594	0,678	0,011
DMv	0,214	0,008	0,015	0,594		0,066	0,008
DLd	0,038	0,008	0,011	0,678	0,066		0,008
DLv	0,008	0,214	0,008	0,011	0,008	0,008	

**Tabelle 28: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

## BrdU-NeuN-positive Zellen

A)

BT	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,005	0,037	0,139	0,445	0,139	0,005
VI	0,005		0,005	0,005	0,005	0,005	0,074
Tr	0,037	0,005		0,575	0,139	0,386	0,005
DMd	0,139	0,005	0,575		0,139	0,285	0,009
DMv	0,445	0,005	0,139	0,139		0,047	0,005
DLd	0,139	0,005	0,386	0,285	0,047		0,007
DLv	0,005	0,074	0,005	0,009	0,005	0,007	

B)

FT	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,008	0,015	0,953	0,515	0,086	0,011
VI	0,008		0,008	0,008	0,008	0,011	0,173
Tr	0,015	0,008		0,110	0,015	0,021	0,011
DMd	0,953	0,008	0,110		0,594	0,214	0,021
DMv	0,515	0,008	0,015	0,594		0,314	0,011
DLd	0,086	0,011	0,021	0,214	0,314		0,021
DLv	0,011	0,173	0,011	0,021	0,011	0,021	

**Tabelle 29: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-NeuN-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war**

## DCX-positive Zellen

A)

BT	Vm	Vl	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,005	0,959	0,036	0,575	0,959	0,037
Vl	0,005		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Tr	0,959	0,005		0,015	0,203	0,314	0,011
DMd	0,036	0,005	0,015		0,011	0,008	0,008
DMv	0,575	0,005	0,203	0,011		0,959	0,009
DLd	0,959	0,005	0,314	0,008	0,959		0,008
DLv	0,037	0,005	0,011	0,008	0,009	0,008	

B)

FT	Vm	Vl	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,005	0,074	0,508	0,878	0,037	0,022
Vl	0,005		0,005	0,007	0,005	0,005	0,005
Tr	0,074	0,005		0,646	0,022	0,013	0,022
DMd	0,508	0,007	0,646		0,203	0,074	0,037
DMv	0,878	0,005	0,022	0,203		0,028	0,028
DLd	0,037	0,005	0,013	0,074	0,028		0,333
DLv	0,022	0,005	0,022	0,037	0,028	0,333	

**Tabelle 30: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Test der Verteilung der DCX-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

## Trianguläre DCX-positive Zellen

A)

BT	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,011	0,176	0,046	0,327	0,515	0,011
VI	0,011		0,012	0,012	0,017	0,036	0,260
Tr	0,176	0,012		0,028	0,018	0,161	0,012
DMd	0,046	0,012	0,028		0,018	0,018	0,012
DMv	0,327	0,017	0,018	0,018		0,889	0,025
DLd	0,515	0,036	0,161	0,018	0,889		0,021
DLv	0,011	0,260	0,012	0,012	0,025	0,021	

B)

FT	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,022	0,508	0,086	0,678	0,169	0,093
VI	0,022		0,009	0,005	0,005	0,005	0,007
Tr	0,508	0,009		0,169	0,241	0,093	0,022
DMd	0,086	0,005	0,169		0,214	0,028	0,005
DMv	0,678	0,005	0,241	0,214		0,059	0,013
DLd	0,169	0,005	0,093	0,028	0,059		0,114
DLv	0,093	0,007	0,022	0,005	0,013	0,114	

**Tabelle 31: p-Werte eds Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der triangulären DCX-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

## Ovoide DCX-positive Zellen

A)

BT	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,005	0,767	0,046	0,721	0,953	0,066
VI	0,005		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Tr	0,767	0,005		0,015	0,333	0,441	0,028
DMd	0,046	0,005	0,015		0,015	0,015	0,008
DMv	0,721	0,005	0,333	0,015		0,878	0,009
DLd	0,953	0,005	0,441	0,015	0,878		0,008
DLv	0,066	0,005	0,028	0,008	0,009	0,008	

B)

FT	Vm	VI	Tr	DMd	DMv	DLd	DLv
Vm		0,005	0,203	0,646	0,508	0,028	0,028
VI	0,005		0,005	0,009	0,005	0,005	0,005
Tr	0,203	0,005		0,445	0,013	0,009	0,028
DMd	0,646	0,009	0,445		0,333	0,074	0,139
DMv	0,508	0,005	0,013	0,333		0,028	0,028
DLd	0,028	0,005	0,009	0,074	0,028		0,445
DLv	0,028	0,005	0,028	0,139	0,028	0,445	

**Tabelle 32: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der ovoïden DCX-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedman ANOVA signifikant war.**

## 7.3 Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Ebene

### 7.3.1 Verteilung zwischen den Gruppen

#### *Mann-Whitney-U-Test*

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,030	0,064	0,488	0,001	0,004	0,055			
A.8.25	0,003	0,005	0,713	0,000	0,000	0,653	0,037	0,004	0,903
A.6.75	0,020	0,006	0,438	0,000	0,000	0,462	0,008	0,112	0,438
A.5.50	0,006	0,013	0,307	0,000	0,000	0,153			
A.4.25	0,004	0,004	0,775	0,000	0,000	0,838			

**Tabelle 33: p-Werte des Mann-Whitney-U-Test der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung, wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,000	0,002	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,030	0,000
A.8.25	0,000	0,020	0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	0,391	0,000
A.6.75	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,002	0,001	0,025	0,000
A.5.50	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,094	0,000
A.4.25	0,000	0,001	0,001	0,000	0,001	0,016	0,000	0,001	0,001

**Tabelle 34: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung, wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war**

### 7.3.2 Verteilung innerhalb einer Gruppe

#### *Wilcoxon Matched Pairs Test*

#### **BrdU-positive Zellen**

BT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,074	0,022	0,028	0,721
A.8.25	0,074		0,721	0,799	0,047
A.6.75	0,022	0,721		0,575	0,037
A.5.50	0,028	0,799	0,575		0,074
A.4.25	0,721	0,047	0,037	0,074	

**Tabelle 35: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe, wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

#### **DCX-positive Zellen**

A)

BT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,799	0,575	0,959	0,059
A.8.25	0,799		0,241	0,575	0,022
A.6.75	0,575	0,241		0,878	0,022
A.5.50	0,959	0,575	0,878		0,017
A.4.25	0,059	0,022	0,022	0,017	

B)

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,114	0,445	0,333	0,008
A.8.25	0,114		0,047	0,047	0,008
A.6.75	0,445	0,047		0,445	0,008
A.5.50	0,333	0,047	0,445		0,011
A.4.25	0,008	0,008	0,008	0,011	

**Tabelle 36: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Test der Verteilung der DCX-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

## Trianguläre DCX-positive Zellen

A)

BT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,859	0,285	0,859	0,021
A.8.25	0,859		0,386	0,859	0,021
A.6.75	0,285	0,386		0,515	0,015
A.5.50	0,859	0,859	0,515		0,018
A.4.25	0,021	0,021	0,015	0,018	

B)

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,203	0,508	0,139	0,008
A.8.25	0,203		0,169	0,037	0,008
A.6.75	0,508	0,169		0,203	0,011
A.5.50	0,139	0,037	0,203		0,011
A.4.25	0,008	0,008	0,011	0,011	

**Tabelle 37: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der triangulären DCX-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedman ANOVA signifikant war.**

## Ovoide DCX-positive Zellen

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,203	0,333	0,241	0,015
A.8.25	0,203		0,114	0,959	0,021
A.6.75	0,333	0,114		0,139	0,015
A.5.50	0,241	0,959	0,139		0,015
A.4.25	0,015	0,021	0,015	0,015	

**Tabelle 38: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Test der Verteilung der ovoiden DCX-positiven Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen innerhalb der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedman ANOVA signifikant war.**

## 7.4 Verteilung der neuenstandenen Zellen innerhalb der einzelnen hippocampalen Regionen entlang der anterior-posterior Achse

### 7.4.1 Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen

#### *Mann-Whitney-U-Test*

#### Ventromediale Region (Vm)

A)

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50									
A.8.25	0,002	0,001	0,191	0,000	0,000	0,744			
A.6.75	0,005	0,003	0,683	0,000	0,000	0,131			
A.5.50	0,000	0,001	0,414	0,000	0,000	0,111	0,030	0,377	0,055
A.4.25	0,005	0,002	0,391	0,000	0,001	0,775			

B)

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50									
A.8.25									
A.6.75	0,006	0,596	0,005	0,003	0,683	0,013	0,072	0,327	0,034
A.5.50				0,025	0,079	0,473	0,713	0,030	0,017
A.4.25	0,006	0,331	0,066	0,000	0,022	0,540			

**Tabelle 39: p-Werte des Mann-Whitney-U-Test der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der ventromedialen Region (Vm) zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung (A) und der Zweifachfärbung (B), wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

### Ventrolaterale Region (VI)

A)

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50									
A.8.25	0,178	0,010	0,270	0,000	0,000	0,488			
A.6.75				0,000	0,000	0,967	0,009	0,024	0,288
A.5.50				0,000	0,001	0,016	0,004	0,508	0,153
A.4.25				0,000	0,000	0,903			

B)

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50									
A.8.25	0,004	0,348	0,000	0,001	0,020	0,002	0,008	0,037	0,000
A.6.75	0,000	0,002	0,001	0,000	0,000	0,006	0,003	0,903	0,001
A.5.50	0,000	0,001	0,000	0,000	0,001	0,005	0,002	0,488	0,005
A.4.25	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001	0,066	0,000	0,001	0,001

**Tabelle 40: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der ventrolateralen Region (VI) zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung (A) und der Zweifachfärbung (B), wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war**

## Trianguläre Region (Tr)

A)

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50									
A.8.25	0,001	0,001	0,903	0,000	0,001	0,967			
A.6.75	0,438	0,010	0,094	0,003	0,003	0,744			
A.5.50	0,037	0,003	0,025	0,001	0,001	0,967	0,013	0,596	0,007
A.4.25	0,045	0,017	0,713	0,000	0,001	0,744			

B)

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50									
A.8.25	0,775	0,079	0,026						
A.6.75	0,001	0,775	0,021	0,010	0,391	0,290	0,022	0,307	0,014
A.5.50				0,010	0,111	0,104			
A.4.25	0,005	0,377	0,041	0,001	0,122	0,111			

**Tabelle 41: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der triangulären Region (Tr) zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung (A) und der Zweifachfärbung (B), wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

## Dorsale dorsomediale Region (DMd)

A)

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,008	0,013	0,596	0,001	0,005	0,270	0,020	0,093	0,596
A.8.25	0,001	0,022	0,131	0,000	0,000	0,838			
A.6.75	0,002	0,005	0,870	0,000	0,001	0,348			
A.5.50	0,010	0,010	0,903	0,000	0,000	0,540	0,027	0,042	0,903
A.4.25	0,001	0,006	0,806	0,000	0,000	0,288			

B)

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,001	0,540	0,021	0,030	0,540	0,064	0,003	0,713	0,076
A.8.25									
A.6.75	0,236	0,236	0,064	0,967	0,153	0,140			
A.5.50	0,713	0,005	0,003	0,967	0,288	0,273	0,713	0,016	0,009
A.4.25									

**Tabelle 42: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der dorsale dorsomediale Region (DMd) zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung (A) und der Zweifachfärbung (B), wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

## Ventrale dorsomediale Region (DMv)

A)

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,037	0,022	0,713	0,000	0,017	0,045			
A.8.25	0,002	0,093	0,903	0,000	0,001	0,488	0,014	0,003	0,348
A.6.75	0,013	0,013	0,540	0,001	0,001	0,903			
A.5.50	0,010	0,008	0,206	0,001	0,000	0,221			
A.4.25	0,020	0,004	0,206	0,001	0,001	1,000			

B)

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,000	0,037	0,041	0,002	0,153	0,121	0,001	0,131	0,049
A.8.25	0,000	0,003	0,006	0,000	0,001	0,307	0,000	0,037	0,006
A.6.75	0,000	0,006	0,000	0,000	0,000	0,014	0,000	0,111	0,000
A.5.50	0,000	0,010	0,021	0,000	0,001	0,186	0,001	0,079	0,011
A.4.25	0,000	0,005	0,003	0,001	0,015	0,111	0,000	0,006	0,003

**Tabelle 43: p-Werte des Mann-Whitney-U-Test der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der ventralen dorsomedialen Region (DMv) zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung (A) und der Zweifachfärbung (B), wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

## Dorsale dorsolaterale Region (DLd)

A)

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,010	0,077	0,111	0,001	0,004	0,307			
A.8.25	0,004	0,185	0,178	0,000	0,001	0,131	0,041	0,005	0,206
A.6.75	0,004	0,022	0,775	0,001	0,000	0,838			
A.5.50	0,005	0,064	0,165	0,002	0,006	0,540			
A.4.25									

B)

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,013	0,002
A.8.25	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,000	0,006	0,002
A.6.75	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,014	0,000	0,004	0,001
A.5.50	0,000	0,001	0,000	0,000	0,001	0,021	0,000	0,008	0,001
A.4.25									

**Tabelle 44: p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der dorsalen dorsolateralen Region (DLd) zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung (A) und der Zweifachfärbung (B), wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.**

## Ventrale dorsolaterale Region (DLv)

A)

Färbungen	BrdU			S100b			NeuN		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50				0,001	0,001	0,438			
A.8.25				0,000	0,000	0,540			
A.6.75				0,009	0,002	0,131			
A.5.50				0,001	0,003	0,236			
A.4.25									

B)

Färbungen	DCX			DCX tri			DCX ovo		
Vergleich	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT	KG-BT	KG-FT	BT-FT
A.9.50	0,000	0,002	0,004	0,000	0,008	0,026	0,000	0,016	0,023
A.8.25	0,000	0,001	0,001	0,000	0,001	0,001	0,000	0,016	0,001
A.6.75	0,000	0,000	0,011	0,000	0,000	0,031	0,000	0,001	0,026
A.5.50	0,000	0,003	0,002	0,000	0,005	0,021	0,000	0,010	0,002
A.4.25									

**Tabelle 45:** p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der Verteilung der neuenstandenen Zellen entlang der anterior-posterior Achse in der ventralen dorsolateralen Region (DLv) zwischen den Gruppen in der Dreifachfärbung (A) und der Zweifachfärbung (B), wenn der Kruskal-Wallis-Test signifikant war.

### 7.4.2 Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen

#### *Wilcoxon Matched Pairs Test*

#### Ventromediale Region (Vm)

#### *BrdU-S100β-positive Zellen*

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50					
A.8.25			0,043	0,068	
A.6.75		0,043		0,116	
A.5.50		0,068	0,116		
A.4.25					

**Tabelle 46:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-S100β-positiven Zellen in der ventromedialen Regionen (Vm) entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

#### Ventrolaterale Region (VI)

#### *BrdU-S100β-positive Zellen*

A)

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50					
A.8.25			0,180	0,180	
A.6.75		0,180		0,028	
A.5.50		0,028	0,093	0,093	
A.4.25					

B)

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50					
A.8.25			0,767	0,333	0,012
A.6.75		0,767		0,074	0,012
A.5.50		0,333	0,074		0,011
A.4.25		0,012	0,012	0,011	

**Tabelle 47: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-S100 $\beta$ -positiven Zellen in der ventrolateralen Region (VI) entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

*DCX-positive Zellen*

A)

BT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50					
A.8.25			0,093	0,386	0,017
A.6.75		0,093		0,333	0,005
A.5.50		0,386	0,333		0,007
A.4.25		0,017	0,005	0,007	

B)

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50					
A.8.25			0,285	0,007	0,008
A.6.75		0,285		0,139	0,008
A.5.50		0,007	0,139		0,008
A.4.25		0,008	0,008	0,008	

**Tabelle 48: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der DCX-positiven Zellen in der ventrolateralen Region (VI) entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

### Ovoide DCX-positive Zellen

A)

BT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50					
A.8.25			0,169	0,646	0,007
A.6.75		0,169		0,285	0,005
A.5.50		0,646	0,285		0,074
A.4.25		0,007	0,005	0,074	

B)

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50					
A.8.25			0,241	0,114	0,015
A.6.75		0,241		0,386	0,011
A.5.50		0,114	0,386		0,086
A.4.25		0,015	0,011	0,086	

**Tabelle 49: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der ovoiden DCX-positiven Zellen in der ventrolateralen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Boxtrainingsgruppe (A) und der Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

### Dorsale dorsomediale Region (DMd)

#### BrdU-S100 $\beta$ -positive Zellen

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,753	0,173	0,043	0,043
A.8.25	0,753		0,593	0,109	0,109
A.6.75	0,173	0,593		0,655	
A.5.50	0,043	0,109	0,655		
A.4.25	0,043	0,109			

**Tabelle 50: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-S100 $\beta$ -positiven Zellen in der dorsomedialen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der der Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

#### DCX-positive Zellen

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,398	0,310	0,093	0,028
A.8.25	0,398		0,046	0,779	0,068
A.6.75	0,310	0,046		0,093	0,144
A.5.50	0,093	0,779	0,093		0,018
A.4.25	0,028	0,068	0,144	0,018	

**Tabelle 51: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der DCX-positiven Zellen in der dorsalen dorsomedialen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

### Trianguläre DCX-positive Zellen

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,612	0,735	0,612	0,028
A.8.25	0,612		0,116	0,345	0,068
A.6.75	0,735	0,116		0,345	0,593
A.5.50	0,612	0,345	0,345		0,655
A.4.25	0,028	0,068	0,593	0,655	

**Tabelle 52:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der triangulären DCX-positiven Zellen in der dorsalen dorsomedialen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

### Ovoide DCX-positive Zellen

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,345	0,345	0,208	0,043
A.8.25	0,345		0,068	0,612	0,109
A.6.75	0,345	0,068		0,018	0,109
A.5.50	0,208	0,612	0,018		0,028
A.4.25	0,043	0,109	0,109	0,028	

**Tabelle 53:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der ovoiden DCX-positiven Zellen in der dorsalen dorsomedialen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb Freiflugtrainingsgruppe (B), wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

### Ventrale dorsomediale Region (DMv)

#### BrdU-NeuN-positive Zellen

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,038	0,208	0,374	0,314
A.8.25	0,038		0,260	0,015	0,021
A.6.75	0,208	0,260		0,314	0,051
A.5.50	0,374	0,015	0,314		0,575
A.4.25	0,314	0,021	0,051	0,575	

**Tabelle 54:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-NeuN-positiven Zellen in der ventralen dorsomedialen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

### *DCX-positive Zellen*

BT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,314	0,025	0,017	0,017
A.8.25	0,314		0,021	0,086	0,011
A.6.75	0,025	0,021		0,612	0,028
A.5.50	0,017	0,086	0,612		0,028
A.4.25	0,017	0,011	0,028	0,028	

**Tabelle 55:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der DCX-positiven Zellen in der ventralen dorsomedialen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Boxtrainingsgruppe, wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

### *Ovoide DCX-positive Zellen*

BT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,110	0,018	0,018	0,017
A.8.25	0,110		0,012	0,069	0,011
A.6.75	0,018	0,012		0,465	0,345
A.5.50	0,018	0,069	0,465		0,116
A.4.25	0,017	0,011	0,345	0,116	

**Tabelle 56:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der ovoiden DCX-positiven Zellen in der ventralen dorsomedialen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Boxtrainingsgruppe, wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

### **Dorsale dorsolaterale Region (DLd)**

#### *BrdU-NeuN-positive Zellen*

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,260	0,779	0,208	
A.8.25	0,260		0,066	0,021	
A.6.75	0,779	0,066		0,123	
A.5.50	0,208	0,021	0,123		
A.4.25					

**Tabelle 57:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der BrdU-NeuN-positiven Zellen in der dorsalen dorsolateralen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

#### *Trianguläre DCX-positive Zellen*

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,721	0,059	0,169	
A.8.25	0,721		0,022	0,008	
A.6.75	0,059	0,022		0,260	
A.5.50	0,169	0,008	0,260		
A.4.25					

**Tabelle 58:** p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der triangulären DCX-positiven Zellen in der dorsalen dorsolateralen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedman ANOVA signifikant war.

## Ventrale dorsolaterale Region (DLv)

### *DCX-positive Zellen*

FT	A.9.50	A.8.25	A.6.75	A.5.50	A.4.25
A.9.50		0,575	0,169	0,767	
A.8.25	0,575		0,005	0,333	
A.6.75	0,169	0,005		0,114	
A.5.50	0,767	0,333	0,114		
A.4.25					

**Tabelle 59: p-Werte des Wilcoxon Matched Pairs Tests der Verteilung der DCX-positiven Zellen in der ventralen dorsolateralen Region entlang der anterior-posterior Achse innerhalb der Freiflugtrainingsgruppe, wenn die Friedmann ANOVA signifikant war.**

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Beteiligten bedanken, die es mir ermöglicht haben, diese Dissertation anzufertigen.

Bereits bei Beginn nach dem 1. Staatsexamen hatte mich auf der Suche nach einem passenden Projekt die Begeisterung von Frau *PD Dr. rer. nat. Christina Herold* und Frau *PD. Dr. rer. nat. Julia Mehlhorn* für die Forschung in der Neuroanatomie angesteckt. Beide entwickelten sich in der gemeinsamen Zeit für mich zu großen Vorbildern für erfolgreiche Frauen in der Forschung. So hatte ich nicht nur eine sondern gleich zwei weibliche Betreuerinnen, die mir zu jeder Zeit mit Feedback und Rat zur Seite standen und mich maßgeblich im gesamten Prozess unterstützt haben. Auch *Serap Kurutas*, die an einem ähnlichen Projekt gearbeitet hat, hat mich in dem gesamten Prozess unterstützt und ist mir immer zur Seite gestanden.

Ich möchte dem Institut für Anatomie I und dem Life Science Center, insbesondere Frau *Prof. Dr. med. Katrin Amunts* für die Ermöglichung des Projektes danken. Dank der MitarbeiterInnen *Ke Liu* und *Dustin Hulin*, die mit viel Liebe, die Tauben versorgt haben, *Nadine Dechering* und *Nicole Delhaes*, die die Schnitte angefertigt und aufbereitet haben und *René Hübbbers*, der die Schnitte eingescannt hat, wurde dieses Projekt erst möglich gemacht.

Zum Abschluss gilt der größte Dank aber meiner Schwester *Caroline Meckenstock* und meiner Mutter *Patricia Meckenstock*, die mich in allen Lebenssituationen immer und bedingungslos mit Zuwendung, Verständnis, Fürsorge und Liebe unterstützen. Ohne die Hilfe hätte ich meine Kindheitsträume nie erfüllen können und bin für immer dankbar mit diesen beiden Menschen in meinem Leben gesegnet zu sein. Auch meine FreundInnen *Aylin Öztürk*, *Laura Medjedovic*, *Nele Schlagermann*, *Denise Özer*, *Roj Bascho* und *Daniel Busacca Dolleo* bin ich für die viele Unterstützung dankbar.

Zuletzt, auch wenn sie es nicht lesen kann, gilt besonderer Dank unserer Hündin *Emmi*, die mich vor allem emotional unterstützt hat.