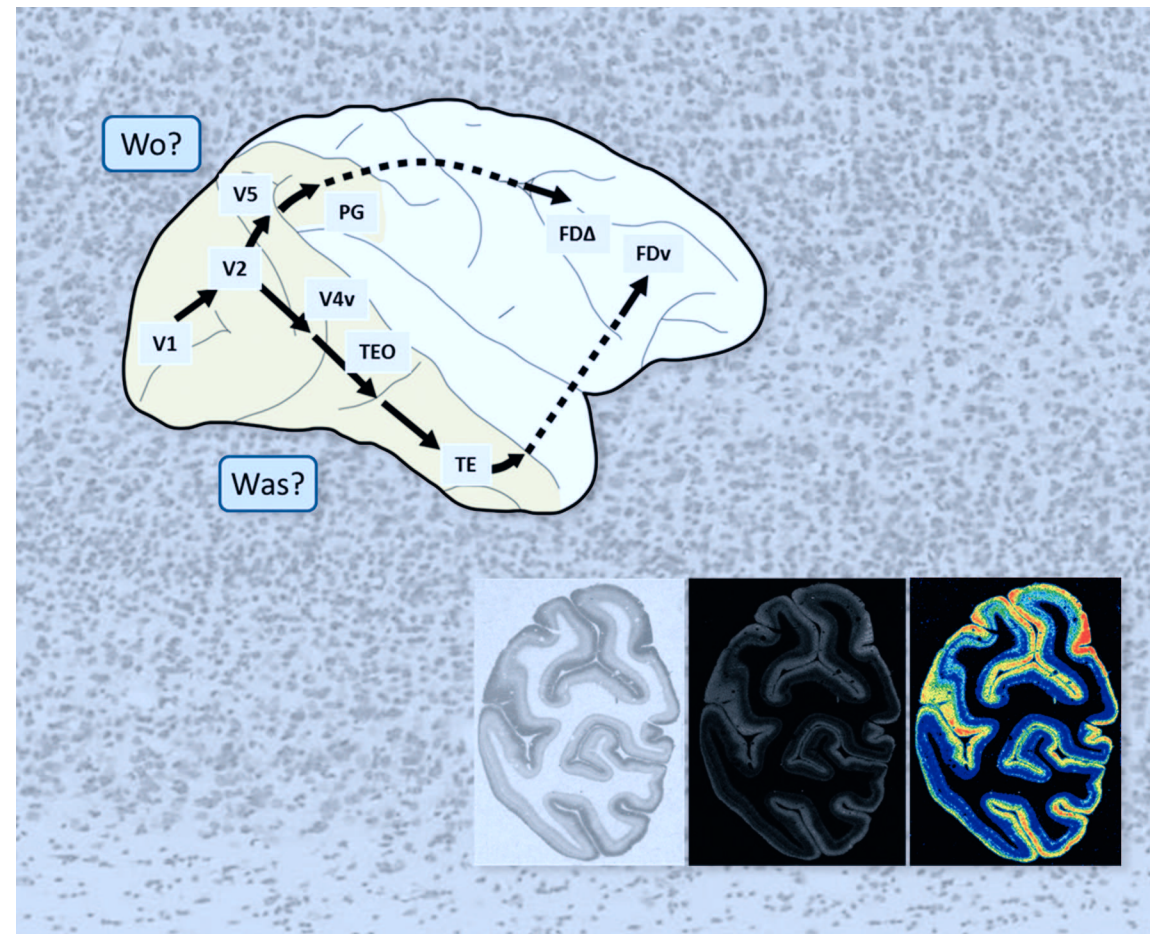




Postnatale Ontogenese studie (Altersstudie) hinsichtlich der Zyto- und Rezeptorarchitektur im visuellen Kortex bei der grünen Meerkatze

Dennis Stibane

Schlüsseltechnologien / Key Technologies

Band / Volume 219

ISBN 978-3-95806-473-7

Forschungszentrum Jülich GmbH
Institut für Neurowissenschaften und Medizin
Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns (INM-1)

**Postnatale Ontogenesestudie (Altersstudie)
hinsichtlich der Zyto- und Rezeptorarchitektonik
im visuellen Kortex bei der grünen Meerkatze**

Dennis Stibane

Schriften des Forschungszentrums Jülich
Reihe Schlüsseltechnologien / Key Technologies

Band / Volume 219

ISSN 1866-1807

ISBN 978-3-95806-473-7

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek.
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte Bibliografische Daten
sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Herausgeber
und Vertrieb: Forschungszentrum Jülich GmbH
Zentralbibliothek, Verlag
52425 Jülich
Tel.: +49 2461 61-5368
Fax: +49 2461 61-6103
zb-publikation@fz-juelich.de
www.fz-juelich.de/zb

Umschlaggestaltung: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Druck: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Copyright: Forschungszentrum Jülich 2020

Schriften des Forschungszentrums Jülich
Reihe Schlüsseltechnologien / Key Technologies, Band / Volume 219

D 82 (Diss. RWTH Aachen University, 2020)

ISSN 1866-1807
ISBN 978-3-95806-473-7

Vollständig frei verfügbar über das Publikationsportal des Forschungszentrums Jülich (JuSER)
unter www.fz-juelich.de/zb/openaccess.



This is an Open Access publication distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/),
which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	7
1 Summary	8
2 Einleitung	9
2.1 Grüne Meerkatze als Modellorganismus	10
2.2 Verschiedene Systeme der visuellen Informationsverarbeitung	11
2.3 Postnatale Entwicklung im visuellen Kortex	13
3 Material und Methoden	16
3.1 Tiere	16
3.2 Zytoarchitektonik	16
3.2.1 Gewebepreparation, Schneideprozedur und Nisslfärbung	16
3.2.2 Erzeugung eines GLI (Grey Level Index)-Bildes	18
3.2.3 Betrachter-unabhängige Kartierung	18
3.3 Rezeptorarchitektur	19
3.3.1 Herstellung der Hirnschnitte	20
3.3.2 Bindungsprotokoll	20
3.3.3 Filmexposition und -entwicklung	23
3.3.4 Densitometrische Auswertung der Autoradiogramme	24
3.3.5 Hierarchische Clusteranalyse	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Zytoarchitektonische Merkmale der visuellen Areale	28
4.1.1 V1	28
4.1.2 V2	29
4.1.3 V3v	30
4.1.4 V3d	31

4.1.5 V3A.....	32
4.1.6 V4v.....	33
4.1.7 V4d.....	34
4.1.8 V4A.....	35
4.1.9 V5 (MT)	36
4.1.10 V6.....	37
4.2 Kartierung und Lokalisation der visuellen Areale	38
4.3 Betrachter-unabhängige Kartierung mittels MatLab	42
4.3.1 Grenze zwischen V1 und V2 (Sulcus calcarinus)	42
4.3.2 Grenzen zwischen V1, V2, V3d, V3A und V4d (Sulcus lunatus)	43
4.3.3 Grenzen von V3v und V4v.....	43
4.3.4 Grenzen zwischen V4A, V3A und V6 (parietookzipital Sulcus)	44
4.3.5 Grenzfindung um V5 (Sulcus temporalis superior)	45
4.4 Rezeptorarchitektur	45
4.5 Rezeptorarchitektonische Merkmale der visuellen Areale.....	46
4.5.1 AMPA	46
4.5.2 NMDA	47
4.5.3 Kainat	50
4.5.4 mGluR2/3	52
4.5.5 GABA _A	54
4.5.6 GABA _B	58
4.5.7 GABA _A assoziierte Benzodiazepin Bindungsstellen	60
4.5.8 M ₁	62
4.5.9 M ₂	64
4.5.10 M ₃	69
4.5.11 $\alpha_4\beta_2$ nikotinisch cholinergischer Rezeptor	71
4.5.12 α_1	73
4.5.13 α_2	75

4.5.14 5-HT _{1A}	79
4.5.15 5-HT ₂	81
4.5.16 D ₁	83
4.5.17 A ₁	85
4.6 Ergebnisse der Regressionsanalyse.....	87
4.7 Clusteranalyse	90
5 Diskussion	98
5.1 Zytoarchitektur	98
5.2 Rezeptorarchitektur.....	101
6 Ausblick	114
Literatur	116
Abkürzungsverzeichnis.....	127
Danksagung	129

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat sich auf zwei wesentliche Aspekte fokussiert. Zum einen wurden Grenzen und Lage des primären visuellen Kortexareals V1 und weiterer visueller Areale (V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6) mit Hilfe einer Untersucher-unabhängigen, statistisch testbaren zytoarchitektonischen Analyse der Verteilungsunterschiede von Zellen am Beispiel der grünen Meerkatze (*Chlorocebus aethiops sabaeus*) untersucht. Eine daraus resultierende Karte des kortikalen visuellen Systems gibt es bisher nur für Makaken, aber nicht für *Chlorocebus*. Der zweite Teil der Arbeit umfasste die Messung der postnatalen Entwicklung der Dichte [fmol/mg Protein] von 20 verschiedenen Transmitterrezeptor-Bindungsstellen aller klassischen Transmittersysteme (Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA), Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) und Adenosin in diesen visuellen Arealen. Es wurden fünf Altersstufen ausgewählt (30, 54, 90 Tage, 1 Jahr und 4 Jahre). Bisherige Ontogenesestudien beim Primaten blieben meist nur auf den primär visuellen Kortex beschränkt und es gibt keine zahlreiche Rezeptoren umfassende Untersuchung der Ontogenese. Hinsichtlich der Zytoarchitektur wurden die Merkmale der Areale herausgearbeitet und ähnelten sich den zuvor in der Literatur beschriebenen Merkmale des Rhesusaffen. Unterschiede in der Zytoarchitektur im Verlaufe der postnatalen Entwicklung konnten nicht festgestellt werden. Die Untersuchung der Rezeptor-Bindungsstellen zeigte signifikante Änderungen bei abnehmender Konzentration mit zunehmendem Alter für NMDA-, Kainat-, mGluR2/3-, GABA_A-, GABA_B, M₂-, M₃-, AChN- und α_2 -Rezeptoren. Einen Konzentrationsanstieg mit zunehmendem Alter zeigten GABA_{A/BZ}-, 5-HT₂- und A₁-Rezeptoren. Dabei waren jeweils sehr unterschiedliche visuelle Areale betroffen. Eine Clusteranalyse zur Überprüfung einer möglichen Einordnung der visuellen Areale in homogene Cluster gemäß ihrer rezeptorarchitektonischen Eigenschaften konnte zudem zeigen, dass sich die Areale nicht in strikt voneinander getrennte Gruppen einteilen lassen, was auf vermehrte Interaktion zwischen ventralen und dorsalen Elementen anstatt einer klaren funktionellen Trennung dieser schließen lässt.

1 Summary

The present work has focused on two main aspects. On the one hand, the boundaries and location of the primary visual cortex area V1 and other visual areas (V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 and V6) were investigated in the vervet monkey (*Chlorocebus aethiops sabaeus*) using an observer-independent, statistically testable cytoarchitectonical analysis of the regional and laminar differences in the distribution of cell bodies. A comparable map of the cortical visual system is currently only available for macaques, but not for *Chlorocebus*. The second part of the study included the quantification of the postnatal development of the density (in fmol/mg protein) of 20 different transmitter-receptor binding sites of all classical transmitter systems (glutamate, γ -aminobutyric acid [GABA], acetylcholine, dopamine, noradrenaline, serotonin) and of adenosine in these visual areas. Five age groups were selected (30, 54, 90 days, 1 year and 4 years). Previous ontogenesis studies in primates have mostly been limited to the primary visual cortex and there is no multi-receptor analysis of ontogenesis in the visual system of this animal model. With regard to cytoarchitecture, the features of the areas were identified and were found to be similar to those described in the literature for rhesus monkeys. No differences in cytoarchitecture during postnatal development could be found. The analysis of the receptor binding sites showed significant changes. Specifically, densities were found to decrease with increasing age for the NMDA, kainate, mGluR2/3, GABA_A, GABA_B, M₂, M₃, AChN and α_2 receptors. Conversely, GABA_A/BZ, 5-HT₂ and A₁ receptors showed an increase in density with increasing age. Very different visual areas were affected. A cluster analysis to examine a possible classification of the visual areas into homogeneous clusters according to their receptor architectonic properties could also show that the areas cannot be divided into strictly separated groups, which suggests increased interaction between ventral and dorsal elements instead of a clear functional separation of these.

2 Einleitung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Analyse der postnatalen Entwicklung des visuellen Kortex bei der afrikanischen grünen Meerkatze (*Chlorocebus aethiops sabaeus*), einem Altweltaffen, der vorwiegend in weiten Teilen Afrikas südlich der Sahara lebt. Die Arbeit konzentriert sich auf zwei wesentliche Punkte:

- Ermittlung der Grenzen und Lage des primären visuellen Kortexareals V1 und weiterer visueller Areale (V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6) durch Untersucher-unabhängige, statistisch testbare zytoarchitektonische Analyse der Verteilungsunterschiede von Zellen. Dabei entsteht eine Karte des kortikalen visuellen Systems, die bisher nur für Makaken (Paxinos et al., 2000) aber nicht für *Chlorocebus* verfügbar war. Des Weiteren wird auch die Zytoarchitektur im Verlaufe der postnatalen Entwicklung mittels mikroskopischer Untersuchung bei allen 5 Altersstufen analysiert werden.
- Messung der postnatalen Entwicklung der Dichte [fmol/mg Protein] von 20 verschiedenen Transmitterrezeptor-Bindungsstellen aller klassischen Transmittersysteme (Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA), Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) und Adenosin in diesen Arealen. Da Transmitterrezeptoren Schlüsselmoleküle der Signalverarbeitung im Nervensystem sind und die erregende oder hemmende Wirkung der Transmitter bestimmen, sind sie eine entscheidende Voraussetzung für das Verständnis der funktionellen Neuroanatomie. Analysen von Rezeptoren des visuellen Systems bei Primaten waren bisher meist nur auf V1 beschränkt, es wurden oft nur ein oder sehr wenige Transmittersysteme untersucht und es gibt keine zahlreiche Rezeptoren umfassende Untersuchung der Ontogenese. Solche Untersuchungen sind jedoch von großer Bedeutung, um die molekulare Grundlage der Entstehung sensorischer, motorischer oder kognitiver Leistungen zu verstehen. Für die vorliegende Arbeit wurden fünf verschiedene Altersstufen ausgewählt. Die Dichten der Rezeptorbindungsstellen werden in zytoarchitektonisch definierten Hirnregionen durch quantitative in vitro Rezeptorautoradiographie mit spezifischen, radioaktiv markierten Rezeptorliganden bestimmt. Für jedes kortikale Gebiet werden die Ergebnisse als Rezeptor-Fingerprints (Polarkoordinaten-Darstellung aller Rezeptordichten in jeweils einem kortikalen Areal) dargestellt und diese multimodalen Daten

werden in einer hierarchischen Clusteranalyse weiter untersucht, um Ähnlichkeiten oder Unterschiede in der Rezeptorexpression zwischen den Arealen und funktionellen Systemen (ventraler (Farbe und Form visueller Objekte) versus dorsaler (Objektlokalisierung im Raum, um gezielte Greifbewegungen zu ermöglichen) visueller Strom) als molekulare Grundlage dieser Segregation zu ermitteln.

2.1 Grüne Meerkatze als Modellorganismus

Die afrikanische grüne Meerkatze (*Chlorocebus aethiops sabaeus*) gehört zu den Altweltaffen und lebt vorwiegend in weiten Teilen Afrikas südlich der Sahara. Sie wird in der biomedizinischen Forschung als Modellorganismus bei der Erforschung von Erkrankungen des Menschen aufgrund vieler Ähnlichkeiten hinsichtlich Anatomie, Physiologie, Immunologie und Metabolismus eingesetzt. In der Immunologie und Virologie ist *Chlorocebus* von Bedeutung, da diese Spezies zu den natürlichen Trägern des Simiane Immundefizienz-Virus gehören. Viele beim Menschen auftretende Krankheiten, wie z.B. Down-Syndrom, Parkinson-Krankheit, kardiovaskuläre Krankheiten, Diabetes, Fettleibigkeit oder Osteoporose konnten auch bei Altweltaffen nachgewiesen werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die relativ enge phylogenetische Verwandtschaft zwischen Mensch und Altweltaffen, wodurch auch eine Vergleichbarkeit bezüglich der Neuroanatomie resultiert. Dieser Umstand ist wichtig bei Studien über Kognition, neurologischen und psychiatrischen Störungen und prä- und postnatale Entwicklung. Die grüne Meerkatze wurde in den letzten Jahren immer häufiger in der internationalen biomedizinischen Forschung eingesetzt (über die letzten 10 Jahre die am häufigsten untersuchte Primatenspezies nach dem Rhesusaffen, siehe PubMed). Sie ist als Tiermodell eine Alternative zum Rhesusaffen. Die nachfolgend aufgeführten Punkte zeigen dies (Freimer et al., 2007; Jasinska et al., 2013; Phillips et al., 2014):

- Sehr ähnlich zum Rhesusaffen in Verhalten und Physiologie
- frei von Herpes B Viren und vielen anderen pathogenen Erregern
- nicht gefährdete Art
- kostengünstigere Zucht/Haltung als beim Rhesusaffen

2.2 Verschiedene Systeme der visuellen Informationsverarbeitung

Im Jahre 1982 fanden Ungerleider und Mishkin (Ungerleider und Mishkin, 1982), dass das Verständnis von Objekterkennung und seiner räumlichen Lokalisation als visuelle Information im inferioren temporalen, bzw. im posterioren parietalen Kortex prozessiert wurde. Elektrophysiologische, anatomische und Verhaltensstudien zeigten, dass diese beiden Kortexregionen unabhängig voneinander Projektionen vom primär visuellen Kortex erhalten. Daher wurde eine Unterteilung der Areale des gesamten visuellen Kortex in einen ventralen Strom, welcher zum infero-temporalen Kortex projiziert, sowie in einen dorsalen Strom, welcher in der postero-parietalen Region endet, vorgenommen (Macko et al., 1982; Mishkin et al., 1983). Die vorgeschlagenen Eigenschaften beider Ströme wurden dabei größtenteils von Verhaltensstudien, die sich mit den Auswirkungen von Läsionen beschäftigten, abgeleitet. So konnte beobachtet werden, dass Affen mit Läsionen im infero-temporalen Kortex Beeinträchtigungen bei visueller Musterunterscheidung und Mustererkennung aufwiesen, jedoch kaum Einschränkungen bei der Objekterkennung zeigten. Bei Affen mit Läsionen im postero-parietalen Kortex konnte die genau gegenteilige Feststellung gemacht werden. Somit wurde das Konzept von zwei visuellen Strömen, dem ventralen und dorsalen Strom, aufgestellt. Dabei nennt man den ventralen Strom auch „Was“-Pfad und den dorsalen Strom „Wo“-Pfad. Die ursprüngliche Vorstellung beider Pfade ist in Abb. 1 dargestellt.

Der dorsale Pfad ist also ein okzipito-parietales Netzwerk zwischen den frühen visuellen Arealen und spezialisierten kortikalen Strukturen, welche eine wichtige Rolle bei folgenden Vorgängen spielen: visuell geleitete Aktionen, räumliche Wahrnehmung, Navigation und räumliches Arbeitsgedächtnis (Kravitz et al., 2011). Beispielsweise können die Hand eines Beobachters und das Zielobjekt, welches mit der Hand erreicht werden soll, in jeder retinotopen Position erscheinen, so dass das okzipito-parietale Netzwerk eine genaue Karte von deren Positionen relativ zum Körper für eine gezielte Bewegung erzeugen muss. Die Herstellung dieser Beziehungen führen notwendigerweise zur Erzeugung von Koordinatensystemen und generellen Referenzrahmen. Daher ist der dorsale Strom darauf spezialisiert willkürliche und raumzeitliche Beziehungen zwischen mehreren Objekten zu erfassen. Allerdings trägt das okzipito-parietale Netzwerk auch zur Langzeitrepräsentation von nicht willkürlichen raumzeitlichen Beziehungen bei, wie z.B. bei Werkzeug-selektiven

Regionen im posterioren parietalen Kortex (Goodale et al., 1994; Weisberg et al., 2007).

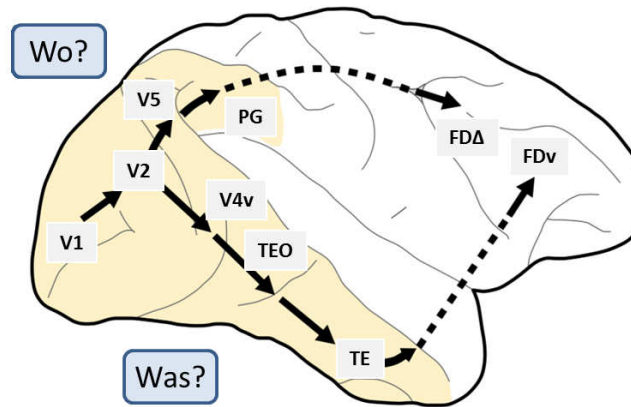


Abbildung 1: Ströme der visuellen Informationsverarbeitung. Die ursprüngliche Vorstellung des dorsalen und ventralen Stroms beim Makaken. Der ventrale Strom ist ein multisynaptischer Pfad, welcher vom primär visuellen Kortex (V1) zur Area TE im infero-temporalen Kortex und dann weiter zur ventralen präfrontalen Region FDv projiziert. Der dorsale Strom ist ein multisynaptischer Pfad, welcher vom primär visuellen Kortex zur Area PG im inferioren Parietallappen und weiter zum dorsolateralen präfrontalen Areal FDA projiziert. Aufgrund von Läsionsstudien bei Affen wurde der ventrale Strom auch „Was“-Pfad (Objektwahrnehmung) und der dorsale Strom „Wo“-Pfad (räumliche Wahrnehmung) genannt (modifiziert nach Kravitz et al., 2014).

Dahingegen bildet das ventrale Netzwerk eine Brücke zwischen den frühen visuellen Arealen und den kortikalen und subkortikalen Strukturen, welche wichtig für folgende Aufgaben sind: verschiedene Formen von Gedächtnis und Lernen, Emotion, Langzeit- und Kurzzeitgedächtnis und Belohnungssystem. Diese Strukturen sind daran beteiligt spezifische Repräsentationen oder Assoziationen hinsichtlich stabiler Aspekte visueller Information zu formen, anstatt willkürliche dynamische Beziehungen zwischen mehreren Objekten einzufangen. Dabei findet eine Prozessierung von bestimmten Eigenschaften oder Wahrnehmungsdimensionen statt, wie z.B. die Form, Farbe, Größe oder Helligkeit und Objektkategorien (z.B. Gesicht versus andere Objekte). Diese Eigenschaften sind entweder leicht im visuellen Input verfügbar (z.B. die retinotopische Position, Helligkeit) oder sie sind eine Kombination aus grundlegenden Dimensionen (z.B. die Form, Gesichtsausdruck). Jeder visuelle Stimulus kann also als eine Koordinate oder als Konfiguration entlang aller Dimensionen, welche das okzipito-temporale Netzwerk repräsentiert, dargestellt werden. Somit ist der entscheidende

Aspekt des ventralen Stroms die Erfassung einer stabilen Konfiguration der visuellen Information (z.B. Texturen, Szenen) und nicht die alleinige Repräsentation von physikalischen Objekten (DeYoe & Van Essen, 1988; Goodale & Milner, 1992; Van Essen & Gallant, 1994; Assad & Maunsell, 1995; Kravitz et al., 2014; Verhoef et al., 2016).

Allerdings ergibt sich durch diese Definition eine zu restriktive Vorstellung der ursprünglichen Dichotomie einer räumlichen und objektbezogenen Wahrnehmung des dorsalen und ventralen Stroms. Vielmehr können auch räumliche Eigenschaften (z.B. retinotopische Position, Reiz induzierte Bewegungen) zu Repräsentationen des ventralen Pfades beitragen und manche Aspekte von Objektformen müssen auch über den dorsalen Pfad für eine Ziel geleitete Aktion erfasst werden (Schiller, 1993; Lennie, 1998; Franz et al., 2000; Haxby et al., 2001; Milner & Goodale, 2008; Kitadono & Humphreys, 2009; McIntosh & Schenk, 2009).

Das visuelle Areal V3A ist ursprünglich nur mit dorsalen Funktionen in Verbindung gebracht worden, wie beispielsweise die Koordination und Navigation von Eigenbewegungen. Jedoch liefern aktuelle Studien Hinweise darauf, dass V3A auch wichtig bei ventralen Funktionen ist, insbesondere bei der Verarbeitung formspezifischer Informationen in einem sich rasch bewegenden Umfeld (Perry & Fallah, 2014; Erlichman et al., 2016).

2.3 Postnatale Entwicklung im visuellen Kortex

Alle wichtigen Areale des visuellen Systems und dessen afferente und efferente Verbindungen sind bereits bei den meisten Säugetieren am Ende der Fetalzeit ausgeprägt. Hingegen ist aber die funktionelle Konnektivität zwischen den Arealen noch nicht etabliert. Folglich ist die Entwicklung der verschiedenen Teile des visuellen Systems während der frühen postnatalen Phase durch abgestimmte strukturelle, funktionelle und neurochemische Prozesse charakterisiert. Die Synaptogenese wird dabei auch von der Expression bestimmter Rezeptorfunktionen an prä- und postsynaptischen Elementen begleitet (Fosse et al., 1989).

Nach aktuellem Wissensstand gibt es nur wenige Studien hinsichtlich der postnatalen Ontogenese im visuellen System, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung verschiedener Neurotransmitter-Rezeptoren. Die vorhandenen Arbeiten konzentrieren sich dabei meist auf den primär visuellen Kortex. Viele Studien wurden zudem bei

Ratten durchgeführt. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei neugeborenen Ratten die NMDA-Rezeptorkonzentration sehr gering war, dann von der 2. postnatalen Woche bis zur Woche 3 stark anstieg und letztlich bis zum Alter von einem Jahr leicht absank. Ein starker Anstieg bis zu Tag 6, dann ein leichter Rückgang zu Konzentrationen wie beim adulten Tier, konnte für AMPA- und Kainat-Rezeptoren festgestellt werden (Erdö & Wolff, 1990). Jedoch ist keine Vergleichbarkeit von Studien an der Ratte mit denen des visuellen Systems beim Primaten gegeben (Jasinski et al., 2013).

In den visuellen Arealen 17 und 18 (primärer und sekundärer visueller Kortex) wurde das glutamaterge, GABAerge und cholinerge System (Aspartat, Glutamat-Decarboxylase und Acetylcholintransferase) bei der Katze betrachtet. Dabei konnte gezeigt werden, dass in beiden Arealen die Aspartat-Konzentration bis zur 6., bzw. bis zur 8. postnatalen Woche rapide anstieg (3-fach höher als die Konzentrationen im adulten Tier) und danach wieder abfiel. Die Konzentrationen für die Glutamatdecarboxylase stiegen von der Geburt bis zur etwa 5. postnatalen Woche auf ein adultes Niveau an und blieben dann auf diesem Level. Für die Acetylcholintransferase zeigte sich ein biphasisches Bild, so dass es zuerst einen starken Anstieg (postnatale Woche 2) mit darauffolgendem Abfall gab und schließlich wieder einen leichten Anstieg (Fosse et al., 1989).

Für eine bessere Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit sind aber vor allem Studien am Primaten sehr wichtig, denn das visuelle System bei Primaten ist dem des Menschen sehr ähnlich (Jasinski et al., 2013).

In einer Studie, in der verschiedene Neurotransmittersysteme während der postnatalen Entwicklung im visuellen System beim Rhesusaffen untersucht wurden, zeigte sich, dass die betrachteten Rezeptordichten (dopaminerge, adrenerge, serotonerge, cholinerge und GABAerge Rezeptoren) ihre maximalen Dichten im Alter zwischen 2 und 4 Monaten erreichten. Anschließend fielen die Rezeptordichten schrittweise bis auf adulte Werte in allen Schichten ab (Lidow et al., 1991).

Eine weitere Arbeit von Lidow & Rakic (1992) beschäftigte sich mit der Expression von monoaminergen Neurotransmitter Rezeptoren im primär visuellen Kortex während der postnatalen Entwicklung beim Rhesusaffen. Dabei wurden Altersstufen von einem bis zu 60 Monate abgedeckt. Für alle untersuchten Rezeptortypen (dopaminerg: D₁-, D₂-, serotonerg: 5-HT₁, 5-HT₂-, noradrenerg: α_1 -, α_2 - und β -Rezeptoren) konnte ein starker Anstieg der Rezeptordichte innerhalb der ersten 2 postnatalen Monate festgestellt

werden, wobei die Dichte 2 mal höher als die der adulten Tiere war. Nach dem 4. Monat begann dann ein Absinken der Rezeptordichte bis zum Pubertätsalter (zwischen 8 und 12 Monate). Diese Entwicklung konnte für alle verschiedenen kortikalen Schichten innerhalb des primär visuellen Kortex gleichermaßen festgestellt werden. Eine weitere Studie im primär visuellen Kortex beim Schweinsaffen (*Macaca nemestrina*) konnte für GABA_A und GABA_B Rezeptoren zeigen, dass ein steiler Anstieg der Rezeptorkonzentration bis 4 Monate nach der Geburt stattfand und danach langsam bis zum adulten Alter wieder abfiel (Shaw et al., 1991).

3 Material und Methoden

3.1 Tiere

Für dieses Projekt wurden insgesamt 6 männliche afrikanische grüne Meerkatzen (*Chlorocebus aethiops sabaeus*) aus der Vervet Research Colony (VRC) verwendet. Alle Tiere wurden in der VRC geboren und sind bekannten Alters. Die Affen wurden mit der Mutter zusammen aufgezogen und in großen Innen- und Außengehegen gehalten. Tiere, die vor 2008 zur Welt kamen, wurden in der Sepulveda VA Einrichtung in Kalifornien gehalten, alle anderen Tiere, die 2008 oder später geboren wurden, befanden sich im Wake Forest Primate Center (Friedberg Campus) in North Carolina. Im weiteren Verlauf wurde bei den Tieren ein MRT Scan vorgenommen und sie wurden dann nach einigen Tagen wieder zurück zum Wake Forest Campus zur weiteren Präparation geschickt.

Für die zytoarchitektonische Analyse wurde ein 8 Jahre altes Tier ausgewählt. Für die Rezeptorstudien wurden 5 Tiere folgender Altersstufen ausgewählt: 30, 54, 90 Tage, 1 Jahr und 4 Jahre. Bei diesen 5 Gehirnen wurde jeweils immer die linke Hemisphäre verwendet.

Sowohl zur Ausfuhr aus den USA als auch zur Einfuhr des tierischen Gewebes nach Deutschland wurden gesetzlich bestimmte Richtlinien befolgt und Genehmigungen eingeholt, welche von der Vorgehensweise eines herkömmlichen Tierschutzantrages (beispielsweise bei Arbeiten mit Nagetiergewebe) abweichen. Hierbei sind folgende Ebenen zu benennen: 1) die Anwendung des Übereinkommens über den internationalen Handel mit gefährdeten Arten freilebender Tiere und Pflanzen (CITES oder Washingtoner Artenschutzübereinkommen), 2) die Erteilung der tierseuchenrechtlichen Genehmigung zur Einfuhr vom Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV NRW), 3) das Bundesamt für Naturschutz Bonn als ausstellende Vollzugsbehörde.

3.2 Zytoarchitektonik

3.2.1 Gewebepreparation, Schneideprozedur und Nisslfärbung

Zur Untersuchung der Zytoarchitektonik wurde das Gehirn eines 8 Jahre alten männlichen Tieres verwendet. Die Nekropsie-Narkose wurde mit einem Gemisch aus

Ketamin und Pentobarbital durchgeführt. Vor der Präparation des Gehirnes wurde zur Fixierung eine PBS (phosphatgepufferte Salzlösung)-Spülung mit anschließender Perfusion mit 4 %iger PFA (Paraformaldehyd)-Lösung vorgenommen.

Bei der weiteren Versuchsvorbereitung wurde das Gehirn entnommen, in 4% gepufferter PFA-Lösung (pH 7) gelagert und in Paraffin eingebettet. Die Vorbereitung für diese Einbettung erforderte eine „Entwässerung des Gewebes“ und dies wurde mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe und in Chloroform ermöglicht.

Der Paraffinblock mit dem Gehirn wurde dann mit einem Mikrotom in dünne koronale Serienschritte (Dicke: 20 µm) geschnitten. Die Hirnschnitte wurden danach auf Gelatine-beschichtete Objektträger aufgezogen.

Die Schnitte wurden mittels einer Nissl-Färbung angefärbt, um somit durch einen starken Kontrast zwischen Zellkörper und Neuropil die Zellkörper gut sichtbar zu machen. Diese Färbemethode ermöglicht später die zytoarchitektonische Identifizierung der verschiedenen Areale. Die Nissl-Färbung mit Kresylviolett wurde anhand eines etablierten Protokolls durchgeführt (Tab. 1). Vor der Färbung wurden die Schnitte über Nacht in Formalindampf nachfixiert und anschließend in einer aufsteigenden Alkoholreihe entparaffiniert.

Tabelle 1: Nissl-Färbung mittels Kresylviolett.

Arbeitsschritt	Lösung	Bedingungen
Waschen	Aqua dest.	2 x 5 Min. bei 22°C
Färbung	Kresylviolett [1000ml Aqua dest.; 5.33g CH ₃ COONa; 9.33ml Essigsäure 100%); 0.33g Kresylviolett]	30 Min. bei 40°C
Waschen	Aqua dest.	5 Sek. bei 22°C
Differenzierung	Propanol (70%)	1 – 10 Min. bei 22°C
Dehydratation	Propanol (70%)	5 Min. bei 22°C
Dehydratation	Propanol (90%)	2 x 5 Min. bei 22°C
Dehydratation	Propanol (100%)	2 x 5 Min. bei 22°C
Dehydratation / Intermedium	XEM	2 x 10 Min. bei 22°C
Eindeckung	DPX	

3.2.2 Erzeugung eines GLI (Grey Level Index)-Bildes

Die visuellen Areale wurden zunächst auf den histologischen Schnitten mit Hilfe eines Lichtmikroskopes grob lokalisiert. Bereits zytoarchitektonisch definierte Areale beim Rhesusaffen oder beim Menschen dienten dabei als erste Orientierung (Van Essen et al., 1981; Felleman & Van Essen, 1991; Felleman et al., 1997; Paxinos et al., 2000; Galletti et al., 2005; Gattass et al., 2005; Luppino et al., 2005; Malikovic et al., 2007; Rottschy et al., 2007; Mai & Paxinos, 2012; Kujovic et al., 2013). Eine genaue Übertragung der bereits beschriebenen Areale war jedoch wegen unterschiedlicher Spezies und Schnittrichtungen nicht möglich, so dass diese Literaturwerte lediglich einen ersten Hinweis zur Lokalisation und Zytoarchitektur der Areale gaben. Deshalb wurden eigene zytoarchitektonische Merkmale der visuellen Areale für die grüne Meerkatze bestimmt.

Je nach Areal wurde um die entsprechende Stelle im histologischen Schnitt ein Rechteck (Region Of Interest, ROI) definiert. Die ROI, untergliedert in 524 x 524 µm große Einzelbilder, wurde dann in einem automatisierten Verfahren mit einem Lichtmikroskop (Universal Microscope, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) und einer CCD-Kamera (XC-75, Sony Japan) mit einer Auflösung von 1,02 µm/Pixel und einer Graustufentiefe von 8-Bit gescannt (Schleicher 1999; Abb. 4B).

Im nächsten Schritt wurde die ROI durch einen automatischen Bild-Analysator (KS400, Zeiss, Deutschland) in ein GLI (Grey Level Index)-Bild umgewandelt (Schleicher 1978, Wree 1982; Schleicher & Zilles, 1990). Dabei zeigt der GLI das Volumenverhältnis zwischen Zellkörpern und Neuropil mittels Grauwerten in Messfeldern von jeweils 524 x 524 µm an. Das eingescannte Bild der gesamten ROI wurde durch einen adaptiven Schwellenwert, welcher den Unterschied zwischen den dunkel angefärbten Zellkörpern und dem hellen Neuropil berücksichtigt, in ein Binärbild umgerechnet. Anschließend wurde der GLI für jedes Messfeld bestimmt. Messfelder, auf denen keine Zellkörper zu finden waren, haben einen GLI = 0 (0%) und Felder, die vollkommen von einem Zellkörper ausgefüllt wurden, haben den GLI = 1 (100%).

3.2.3 Betrachter-unabhängige Kartierung

Die Betrachter-unabhängige Kartierung macht sich den Umstand zu Nutze, dass jedes Kortexareal ein einzigartiges charakteristisches Muster der Zelldichte aufweist, das sich signifikant von den benachbarten Arealen unterscheidet. Daher wurden Dichteprofile über den Kortexquerschnitt erzeugt und mit Hilfe der Mahalanobis

Distanz auf Unterschiede untersucht (Schleicher 1999, 2000). Hierfür wurde die MatLab (MathWorks, Natick, MA, USA) Software genutzt. Bei der Profilerzeugung wurden zunächst eine äußere, zwischen Lamina 1 und 2, und eine innere Konturlinie, zwischen Lamina 6 und weißer Substanz, gezeichnet. Durch einen Algorithmus wurden dann zwischen den eingezeichneten Konturlinien Traversen gebildet, welche im 90° Winkel zur Oberfläche und senkrecht zu den laminären Schichten angelegt waren.

Die Dichteprofile wurden dann entlang der Traversen aufgrund des GLI-Bildes erzeugt. Um für ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu sorgen und um unterschiedliche Kortexdicken auszugleichen, wurden beide Bilder mit Hilfe einer anisotropen Filterung geglättet und die Profile auf 101 Punkte normiert. Ein einzelnes Dichteprofil wurde durch einen 10-dimensionalen Vektor gekennzeichnet, welcher folgende Merkmale besaß: Mittelwert des GLI über die kortikalen Schichten, Mittelwert der kortikalen Tiefe, Standardabweichung, Schiefe, Wölbung der Profilkurve und die entsprechenden Werte der ersten Ableitung. Bei der Findung von Arealgrenzen wurden zwei Blöcke von Profilen miteinander verglichen. Die Anzahl der Profile in den Blöcken lag bei 10 bis 24. Dabei galt die Mahalanobis Distanz als Marker für die Unterschiede zwischen den Profilblöcken (Mahalanobis 1949). Die Profilblöcke schoben sich dann über den Kortex immer eine Position weiter (sliding window Verfahren). Die Maxima der Mahalanobis Distanzfunktion, welche mit Hilfe eines Hotellings T^2 -Test und einer Bonferroni-Korrektur auf Signifikanz überprüft wurden ($p \leq 0,01$), waren ein Indikator für Arealgrenzen. In einem Streudiagramm wurden die signifikanten Maxima gegen die Profilpositionen aufgetragen. Dabei stieg die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Arealgrenze je mehr Maxima an einer Profilposition abzulesen waren. Die Bestimmung einer Arealgrenze wurde schließlich auf mehreren aufeinander folgenden Schnitten verifiziert.

3.3 Rezeptorarchitektur

Bei den 5 Gehirnen für die Rezeptoranalyse wurde keine Perfusion vorgenommen. Für die Nekropsie der Tiere wurde Natrium-Pentobarbital (60-100 mg/kg, i.v.) verwendet. Bei der Präparation der Gehirne wurden Hirnblöcke (Unterteilung jeder linken Hemisphäre in zwei Blöcke) auf Aluminiumplatten bei - 55 °C in Isopentan eingefroren, später in Gefrierschränke (- 80 °C) überführt und letztlich für den Transport in speziell

dafür vorgesehenen Boxen (auch bei - 80 °C) nach Deutschland transportiert. Die Lagerung im Forschungszentrum Jülich erfolgte im Gefrierschrank bei - 80 °C.

3.3.1 Herstellung der Hirnschnitte

Die für die rezeptorautoradiographische Analyse vorgesehenen Gehirnböcke wurden am Abend vor dem Schneiden aus der Tiefkühltruhe genommen und über Nacht bei - 20 °C zwischengelagert, um am Schneidetag die gewünschte Temperatur (ca. - 15 °C) zu erreichen. Der Gehirnböck wurde für den Schneidevorgang auf einem Objektisch mit Tissue Freezing Medium (Tissue Tec, Jung) fixiert und anschließend nach 30 minütiger Wartezeit an einem Kryostat-Mikrotom (PolyCryocut, Reichert-Jung) seriell in 20 µm dicke koronare Schnitte bei - 20 °C geschnitten. Die Hirnschnitte wurden auf vorgekühlte, silanisierte Objektträger aufgeschmolzen, getrocknet (bei Raumtemperatur mindestens 30 Minuten) und luftdicht in Objektträgerkästen bei - 80 °C bis zum Versuchstag gelagert. Die koronaren Schnittserien wurden nach dem nachfolgend aufgeführten Schneideplan durchgeführt (Tab. 2). Dabei wurden die einzelnen Schnitte einer Schnittserie entsprechend der Liste einem bestimmten Rezeptor zugeordnet (z.B. der erste Schnitt des Schneideplans für den AMPA Rezeptor und der zweite Schnitt für den Kainat Rezeptor). Bei jeder 10. Wiederholung des Schneideplans wurde eine UB (unspezifische Bindung) durchgeführt. Die Liganden ZM 241385, Raclopid und die Schnitte mit Markscheidenfärbung waren nicht Teil der vorliegenden Arbeit. Letztlich wurden auch Ersatzschnitte (Reserve 2 bis 7) generiert für nachfolgende oder ergänzende Bindungsexperimente. Die für die Zellkörperfärbung vorgesehenen Schnitte wurden 30 Minuten bei Raumtemperatur in einer 4%igen Formaldehydlösung fixiert und anschließend nach der Nisslfärbung mit Kresylviolett gefärbt (Tab. 1).

3.3.2 Bindungsprotokoll

Eine Stunde vor dem Experiment wurden die Objektträgerkästen auf einer Heizplatte bei 37 °C aufgetaut. Der autoradiographische Nachweis der Rezeptorbindungsstellen erfolgte dann nach standardisierten und bereits veröffentlichten Protokollen (Zilles et al., 2002a, 2002b, 2004; Palomero-Gallagher et al., 2003). Jedes Protokoll beinhaltet drei Schritte, die Vorinkubation, die Hauptinkubation und einen abschließenden Waschvorgang. Bei der Vorinkubation im entsprechenden Inkubationspuffer wurden

die Hirnschnitte rehydriert und die an den Rezeptoren gebundenen endogenen Substanzen ausgewaschen. Dabei wurde auch der gewünschte pH-Wert angepasst. Bei der Hauptinkubation wurden die Schnitte mit den jeweiligen Tritium-markierten Liganden inkubiert. Dabei markiert der Ligand zum einen die zu untersuchenden Bindungsstellen an den Rezeptoren, kann aber auch unspezifische Bindungsstellen markieren, wobei die spezifische und unspezifische Bindung zusammen die Gesamtbindung (GB) ergeben. Zur Ermittlung der unspezifischen Bindung (UB) wurde in parallel durchgeführten Experimenten an benachbarten Schnitten der Hauptinkubationslösung ein spezifischer, nicht-radioaktiv markierter Kompetitor zugeführt, der mit dem radioaktiv-markierten Liganden um die Bindungsstelle konkurrierte. Durch eine weitaus höhere Konzentration des Kompetitors wurden die markierten Liganden von den Rezeptorbindungsstellen verdrängt, wodurch der Ligand nur unspezifisch binden konnte. Letztlich erfolgte ein Waschvorgang, um den Bindungsprozess zu stoppen und ungebundene Liganden sowie Puffersalze vom

Tabelle 2: Schneideplan. Die einzelnen Schnitte einer Schnittserie wurden entsprechend dem Plan einem bestimmten Rezeptor zugeordnet. Bei jedem 10. Durchgang, d.h. jeder 10. Wiederholung des Schneideplans, wurde eine UB (unspezifische Bindung) durchgeführt. Die Schnitte für die beiden Liganden ZM 241385 und Racloprid, sowie die Schnitte für die Markscheidenfärbung wurden nicht für die vorliegende Arbeit verwendet. Die Schnitte „Reserven 2 bis 7“ waren Ersatzschnitte für nachfolgende/ergänzende Experimente. Die Schnitte für die Zellkörperfärbung wurden nach der Nisslfärbung mit Kresylviolett gefärbt.

Snr.	[3H]Ligand/Histologie	Hinweis/Rezeptor
1	AMPA	AMPA Agonist
2	Kainat	Kainat Agonist
3	MK 801	NMDA Antagonist
4	Muscimol	GABA _A Agonist
5	CGP 54626	GABA _B Agonist
6	Zellkörperfärbung	Nisslfärbung mit Kresylviolett
7	Flumazenil	GABA _{A/B 2} Antagonist
8	Pirenzepin	M ₁ Antagonist
9	Oxotremorin	M ₂ Agonist
10	4-DAMP	M ₃ Antagonist
11	Epibatidin	Nikotinisch
12	Markscheidenfärbung	
13	Prazosin	Alpha ₁ Antagonist
14	UK 14,304	Alpha ₂ Agonist
15	8-OH-DPAT	5-HT _{1A} Agonist
16	SR 95531	GABA _A Antagonist
17	SCH 23390	D ₁ Antagonist
18	Zellkörperfärbung	Nisslfärbung mit Kresylviolett
19	RX 821 002	Alpha ₂ Antagonist
20	AF-DX 384	M ₂ Antagonist
21	DPFPX + Gpp(NH)p	A ₁ Antagonist
22	ZM 241385	A ₂ Antagonist
23	LY 341,495	mGluR2/3 Antagonist
24	Markscheidenfärbung	
25	Ketanserin	5-HT ₂ Antagonist
26	Racloprid	D ₂ Antagonist
27	Reserve 2	
28	Reserve 3	
29	Reserve 4	
30	Reserve 5	
31	Reserve 6	
32	Reserve 7	
33	Zellkörperfärbung	Nisslfärbung mit Kresylviolett

Hirnschnitt zu entfernen. Dabei wurden die Schnitte in Pufferlösung gewaschen und danach in Aqua dest. getaucht. Bei der Darstellung der AMPA und Kainat Rezeptoren wurden die Hirnschnitte mit einer Aceton/Glutaraldehyd-Lösung abgespült und fixiert. Das Bindungsprotokoll mit allen verwendeten [3H]-Liganden mit zugehörigem Kompetitor und Inkubationspuffer ist in Tab. 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Zusammenfassung aller verwendeten [3H]-Liganden mit entsprechendem Kompetitor und Inkubationspuffer. BZ = GABA_A assoziierte Benzodiazepin-Bindungsstellen.

Rezeptor	[3H]-Ligand	Kompetitor	Inkubationspuffer	Vorinkubation	Hauptinkubation	Waschvorgang
AMPA	AMPA [10nM]	Quisqualat [10µM]	50mM Tris-acetat (pH 7.2) +100mM KSDN*	3 x 10 Min. bei 4°C	45 Min. bei 4°C	4 x 4 Sek. bei 4°C 2 x 2 Sek. in 2,5% Glutaraldehyd in Aceton
NMDA	MK-801 [3.3nM]	MK-801 [100µM]	50mM Tris-HCl (pH 7.2) +50µM Glutamat +30µM Glycin* +50µM Spermidin*	15 Min. bei 4°C	60 Min. bei 22°C	2 x 5 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
Kainat	Kainat [9.4nM]	SYM 2081 [100µM]	50mM Tris-citrat (pH 7.1) +10mM Calcium acetat*	3 x 10 Min. bei 4°C	45 Min. bei 4°C	3 x 4 Sek. bei 4°C 2 x 2 Sek. in 2,5% Glutaraldehyd in Aceton
mGlu2/3	LY 341,495 [1nM]	L-Glutamat [1mM]	Phosphatpuffer (pH 7.6) (137mM NaCl; 2.7mM KCl; 4.3mM Na ₂ HPO ₄ x2H ₂ O; 1.4mM KH ₂ PO ₄) +100mM KBr*	2 x 5 Min. bei 22°C	60 Min. bei 4°C	2 x 5 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
GABA_A	Muscimol [7.7nM]	GABA [10µM]	50mM Tris-citrat (pH 7.0)	3 x 5 Min. bei 4°C	40 Min. bei 4°C	3 x 3 Sek. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest..
GABA_A	SR 95531 [3nM]	GABA [1mM]	50mM Tris-citrat (pH 7.0)	3 x 5 Min. bei 4°C	40 Min bei 4°C	3 x 3 Sek. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
GABA_B	CGP 54626 [2nM]	CGP 55845 [100µM]	50mM Tris-HCl (pH 7.2) +2.5mM CaCl ₂	3 x 5 Min. bei 4°C	60 Min. bei 4°C	3 x 2 Sek. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
BZ	Flumazenil [1nM]	Clonazepam [2µM]	170mM Tris-HCl (pH 7.4)	15 Min. bei 4°C	60 Min. bei 4°C	2 x 1 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
M₁	Pirenzepin [10nM]	Pirenzepin dihydrochlorid [2µM]	mod. Krebs-Ringer (pH 7.4) (5.6mM KCl; 30.6mM NaCl; 1.2mM MgSO ₄ ; 1.4mM KH ₂ PO ₄ ; 5.6mM D-Glukose; 5.2mM NaHCO ₃ ; 2.5mM CaCl ₂)	15 Min. bei 4°C	60 Min. bei 4°C	2 x 1 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.

M₂	Oxtremoin-M [1.7nM]	Carbachol [10µM]	20mM Hepes-Tris (pH 7.5) +10mM MgCl ₂	20 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	2 x 2 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
M₂	AF-DX 384 [5nM]	Atropinsulfat [100µM]	mod. Krebs-Ringer (pH 7.4) (4.7mM KCl; 120mM NaCl; 1.2mM MgSO ₄ ; 1.2mM KH ₂ PO ₄ ; 5.6mM D-Glukose; 25mM NaHCO ₃ ; 2.5mM CaCl ₂)	15 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	3 x 4 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
M₃	4-DAMP [1nM]	Atropinsulfat [10 µM]	50 mM Tris-HCl (pH 7.4) + 0.1 mM PMSF + 1 mM EDTA	15 Min. bei 22°C	45 Min. bei 22°C	2 x 5 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
nAch	Epibatidin [0.11nM]	Nicotin-di-hydrogen-tartrat [100µM]	15mM Hepes (pH 7.5) +120mM NaCl +5.4mM KCl +0.8mM MgCl ₂ +1.8mM CaCl ₂	20 Min. bei 22°C	90 Min. bei 4°C	5 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
α₁	Prazosin [0.09nM]	Phentolaminmesylat [10µM]	50mM Na/K-phosphatpuffer (pH 7.4)	15 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	2 x 5 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
α₂	UK14,304 [0.64nM]	Phentolaminmesylat [10µM]	50mM Tris-HCl (pH 7.7) +100µM MnCl ₂	15 Min. bei 22°C	90 Min. bei 22°C	5 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
α₂	RX 821002 [1.4]	Phentolaminmesylat [10µM]	50mM Tris-HCl (pH 7.7) + 100µM MnCl ₂	15 Min. bei 22 °C	90 Min. bei 22 °C	5 Min. bei 4 °C 1 Sek. in Aqua dest.
5-HT_{1A}	8-OH-DPAT [0.3nM]	Serotonin [1µM]	170mM Tris-HCl (pH 7.7) +0.01% Ascorbat* +4mM CaCl ₂ *	30 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	5 Min. bei 4°C 3 x 1 Sek. in Aqua dest.
5-HT₂	Ketanserin [1.14nM]	Mianserin HCL [10µM]	170mM Tris-HCl (pH 7.7)	30 Min. bei 22°C	120 Min. bei 22°C	2 x 10 Min. bei 4°C 3 x 1 Sek. in Aqua dest.
D₁	SCH-23390 [1.67nM]	SKF 83566 [1µM]	50mM Tris-HCl (pH 7.4) +120mM NaCl +5mM KCl +2mM CaCl ₂ +1mM MgCl ₂ +1µM Mianserin*	20 Min. bei 22°C	90 Min. bei 22°C	2 x 10 Min. bei 4°C 1 Sek. in Aqua dest.
A₁	DPCPX + Gpp(NH)p [1 nM]	R-PIA [100µM]	170mM Tris-HCl (pH 7.4) + 2 U/l Adenosindeaminase + 1 mM MgCl ₂	15 Min. bei 4 °C	120 Min. bei RT	2 x 5 Min. bei 4 °C 1 Sek. in Aqua dest.

* Diese Substanzen wurden dem Puffer nur bei der Hauptinkubation hinzugefügt

3.3.3 Filmexposition und -entwicklung

Die Tritium-markierten Hirnschnitte wurden zusammen mit Eich-Standards (laboreigene Standards), welche bekannte Radioaktivitätskonzentrationen besaßen,

mit doppelseitigem Klebeband auf ein Blatt Papier geklebt und danach gegen β -sensitive Filme (Kodak, PerkinElmer LAS GmbH, Deutschland) exponiert. Die so montierten Schnitte wurden zusammen mit dem Film zwischen zwei Plastikplatten fixiert und mit Metallklammern von außen befestigt. Die Expositionszeiten der einzelnen Liganden sind in Tabelle 4 dargestellt. Während der Exposition wurden die Platten in Holzboxen gelagert, um die Filme vor möglicher Lichteinstrahlung zu schützen. Letztlich wurden die Filme im Fotolabor mit Hilfe eines Entwicklers (Hyperprocessor Automatic Film Processor, Amersham Biosciences, Deutschland) entwickelt.

Tabelle 4: Expositionszeiten aller verwendeten [3H]-Liganden.

[3H]-Ligand	Expositionszeit [Wochen]
AF-DX 384	10
AMPA	15
CGP 54626	10
4-DAMP	9
DPCPX + Gpp(NH)p	10
Epibatidin	15
Flumazenil	9
Kainat	12
Ketanserin	15
LY 341,495	10
MK 801	12
Muscimol	12
8-OH-DPAT	15
Oxotremorin-M	15
Pirenzepin	12
Prazosin	15
RX 821002	15
SCH 23390	15
SR 95531	12
UK 14,304	15

3.3.4 Densitometrische Auswertung der Autoradiogramme

Die entwickelten Filme (Autoradiogramme) wurden mit Hilfe einer über einem Lichtpult installierten CCD-Kamera (Zeiss, Zeiss Mikrolmaging GmbH, Deutschland) und der Bildanalyse Software AxioVision (Zeiss, Carl Zeiss Mikrolmaging GmbH, Deutschland) digitalisiert. Die Digitalisierung wurde in einem abgedunkelten Raum vorgenommen, so dass durch das gleichmäßig ausgeleuchtete Lichtpult eine homogene Beleuchtung der Bilder gewährleistet werden konnte. Zusätzlich wurden in jedem Bild die durch Restinhomogenität der Beleuchtung entstandenen Fehler korrigiert, indem eine Aufnahme einer nicht belichteten Stelle im Film als Referenzbild gemacht wurde. So

können aufnahmebedingte technische Inhomogenitäten der Grauwertverteilung des homogenen Objekts bei der Aufnahme weiterer Bilder beachtet werden. Die erzeugten Autoradiogramme wurden als 8-Bit Grauwertbilder (256 Graustufen; 0 = schwarz, 255 = weiß) mit einer Auflösung von 4164 x 3120 Pixel gespeichert.

Die digitalisierten Eichstandards mit bekannter Radioaktivitätskonzentration wurden genutzt, um eine nicht-lineare Transformationskurve zu berechnen, welche den Zusammenhang zwischen den gemessenen Grauwerten und den Rezeptorkonzentrationen widerspiegelt. Für die Digitalisierung und die densitometrische Auswertung der Autoradiogramme wurde die Bildanalyse Software AxioVision (Zeiss, Carl Zeiss Mikrolmaging GmbH, Deutschland) genutzt.

Im nächsten Schritt erfolgte die Linearisierung der Autoradiogramme, wodurch der Grauwert jedes Pixels des Autoradiogramms in eine entsprechende Radioaktivitätskonzentration umgerechnet werden konnte. Diese Werte mussten jedoch aufgrund der nicht berücksichtigten Sättigungsbedingungen korrigiert werden. Die Umrechnung der Radioaktivitätskonzentrationen (R) in Rezeptorkonzentrationen (C_b) pro Proteinmenge (fmol/mg Protein) unter Sättigungsbedingungen wurde durch folgende Formel ermöglicht:

$$C_b = \frac{R}{E \times B \times W_b \times S_a} \times \frac{K_D + L}{L}$$

E beschreibt die Effizienz des Szintillationszählers zur Radioaktivitätsbestimmung, B die Anzahl der Ereignisse pro Zeiteinheit und Radioaktivität, W_b das Proteingewicht des Eichstandards, S_a die spezifische Aktivität des Liganden, K_D die Dissoziationskonstante des Liganden und L die freie Konzentration des Liganden während der Inkubation.

Die Messung der Rezeptorbindungsstellen erfolgt auf der Basis der linearisierten Autoradiogramme. Die Konzentration der Rezeptorbindungsstelle kann als Durchschnittswert über alle kortikalen Schichten eines zytoarchitektonisch definierten Areals berechnet werden.

Bei der Extraktion der Rezeptorprofile wurden Grauwerte aus den linearisierten Autoradiogrammen extrahiert. Es wurden Konturlinien zwischen der pialen Oberfläche und Lamina I, sowie zwischen Lamina VI und der grauen Substanz eingezeichnet. Für jedes Areal wurde der Mittelwert der Rezeptordichte mehrerer Schnitte (bis zu 3 Schnitte) eines Gehirnes ermittelt. Aus den erzeugten Rezeptorprofilen wurden letztlich die mittleren Rezeptorkonzentrationen in fmol/mg Protein mit Hilfe von

hauseigenen MatLab-Skripten (MathWorks, Natick, MA, USA) für die AxioVision Software berechnet.

Die gewonnenen Rezeptordaten wurden in Rezeptorfingerprints zur besseren Übersicht dargestellt. Die Rezeptorfingerprints sind Polarkoordinatenplots zur gleichzeitigen Darstellung der Rezeptordichten in einem zytoarchitektonischen Areal. Sie liefern Informationen über die Balance zwischen verschiedenen Rezeptoren innerhalb eines Areals. Somit visualisiert der Fingerprint die Rezeptorarchitektur eines Areals.

Zu Visualisierungszwecken wurden die linearisierten Bilder kontrastverstärkt und farbkodiert, so dass die regionalen Verteilungen der untersuchten Rezeptoren im Gehirn optimal dargestellt werden konnten. Dabei wurden geringe Rezeptordichten in blau und hohe Rezeptordichten in rot dargestellt.

Die einzelnen Verarbeitungsschritte der Autoradiogramme sind in Abb. 2 nochmals dargestellt.

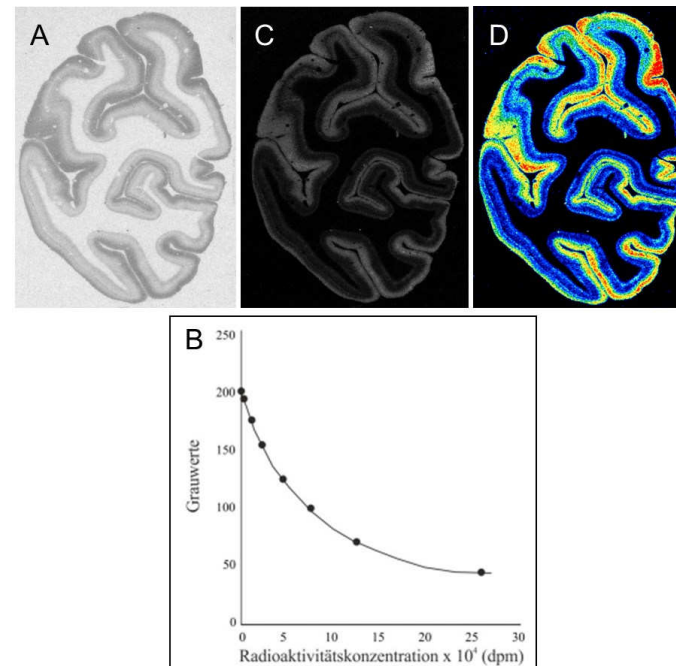


Abbildung 2: Erstellung eines Rezeptorautoradiogramms. (A) Digitalisiertes Autoradiogramm der α_1 -Rezeptoren, welche mit $[3H]$ -Prazosin markiert wurden. (B) Transformationskurve, welche den Zusammenhang zwischen den gemessenen Grauwerten und der Radioaktivitätskonzentration darstellt. (C) Linearisiertes Rezeptorautoradiogramm. (D) Farbkodiertes Rezeptorautoradiogramm der α_1 -Rezeptoren, wobei hohe Rezeptordichten in rot und niedrige in blau gezeigt werden.

3.3.5 Hierarchische Clusteranalyse

Die Rezeptorfingerprints der untersuchten Areale wurden mittels einer hierarchischen Clusteranalyse analysiert, um zu testen, ob sich die Areale gemäß ihrer Rezeptorarchitektur in homogene Cluster eingruppiieren lassen (Palomero-Gallagher et al., 2009). Die in einem Cluster eingruppierten Areale sind sich dabei untereinander ähnlicher als die Areale eines anderen Clusters.

Die Clusteranalyse wurde mit der statistischen Toolbox von MatLab (MathWorks, Natick, MA, USA) vorgenommen. Die Euklidische Distanz beschrieb dabei die Verschiedenheit der Areale und der Ward-Verlinkungsalgorithmus wurde als Verlinkungsmethode verwendet. Schließlich sagt der kophenetische Koeffizient der Analyse aus, wie genau das Dendrogramm die multidimensionalen Distanzen der Daten abbildet, wobei eine bessere Visualisierung gegeben ist, je näher der Wert an 1 liegt.

4 Ergebnisse

4.1 Zytoarchitektonische Merkmale der visuellen Areale

Es wurden die visuellen Areale V1, V2, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6 auf ihre zytoarchitektonischen Merkmale hin überprüft. Dabei sind die Areale V1, V2, V3v und V4v auf ventraler Ebene und die Areale V3d, V3A, V4d, V4A, V5 und V6 auf dorsaler Ebene lokalisiert. Die Lage der einzelnen Areale zueinander wird im Kapitel „Kartierung und Lokalisation der visuellen Areale“ erläutert.

4.1.1 V1

Die Schicht I besitzt nur wenige Zellkerne, wie in den anderen visuellen Arealen auch, und ist tieferliegend zur Schicht II scharf abgegrenzt (s. Abb. 3). Die II. Schicht ist sehr schmal, vergleichbar mit der Breite von Schicht I, bestehend aus nur 3-4 Lagen von Zellen. Sie ist recht zell dicht und besteht hauptsächlich aus kleinsten Pyramidenzellen. Zur Oberfläche hin sind mehr Körnerzellen vorhanden und zur III. Schicht mehr Pyramidenzellen. Gegenüber Schicht III ist keine klare Grenze aufgrund einer sehr geringen Größe- und Dichtedifferenz zu erkennen, so dass es einen eher fließenden Übergang ergibt. Schicht III ist die schmalste Pyramidenschicht im Vergleich mit allen übrigen visuellen Arealen. Sie ist sehr zellreich, zell dicht und weist kleine Zellen auf, so dass eher der Eindruck einer Körnerschicht entsteht. Die obere Grenze von Schicht III ist, wie bei der Besprechung von Schicht II erwähnt, sehr unscharf, weil der Übergang ein fließender ist. Nach unten hin zur oberen Schicht IV a lässt sich die Trennungslinie nur approximativ aufgrund von kleinen Körnerzellen in der Schicht III und kleineren Pyramidenzellen in der Schicht IV a angeben. Eine Abgrenzung von Schicht III zu IV a lässt sich ansonsten aufgrund einer leichten Zelldichtezunahme zur IV. Schicht hin erkennen. Die IV. Schicht lässt sich in 3 Unterschichten IV a bis c unterteilen. Dabei ist IV a die schmalste von den drei Unterschichten, jedoch immer noch ein wenig breiter als Schicht II. Ihre Zelldichte ist ein wenig höher als in Schicht III, aber nicht bedeutend, wodurch keine scharfe Abgrenzung dieser Schichten gegeben ist. Die Schicht IV b ist lichter als die beiden anderen Schichten (obere und untere) und hebt sich dadurch deutlich von ihnen ab. Bei einer Färbung der Markscheiden kann innerhalb der Schicht IV b der sogenannte Gennari-Streifen als dickes schwarzes Band sichtbar gemacht werden, da dort viele Markfasern entlang

laufen. Die Schicht IV c ist etwas breiter als IV b und somit die breiteste. Innerhalb von IV c treten größere Körnerzellen hervor und zur V. Schicht hin eher kleinere pyramidenförmige Zellen. Schicht V ist auffallend zellarm, sehr schmal, besitzt größere Pyramidenzellen und grenzt sich scharf nach oben und unten ab. Auf einem gefärbten Präparat erscheint sie als bereits makroskopisch sichtbares, schmales und liches Band und könnte fälschlich für den Gennari-Streifen gehalten werden, welcher jedoch breiter ist. Innerhalb von Schicht V nimmt die Zelldichte von oben nach unten ab. Schicht VI ist sehr zelldicht und dunkel eingefärbt, wie es so stark bei keinem anderen visuellen Areal vorkommt. Dadurch ist die Abgrenzung zu Schicht V und zur weißen Substanz sehr scharf. Die Breite von Schicht VI ist vergleichbar mit der von Schicht V. Allgemein fällt bei diesem Areal auf, dass die Schichten alle in horizontal angeordneten Lagen übereinander aufgebaut sind.

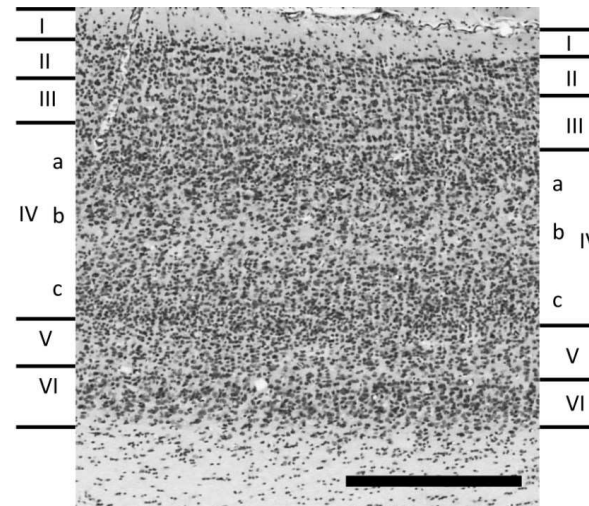


Abbildung 3: Zytoarchitektonische Merkmale des primär visuellen Kortex V1. Scale bar 100 µm.

4.1.2 V2

Schicht I ist kernarm und die wenigen Kerne sind über die Breite ziemlich gleichmäßig verteilt (s. Abb. 4). Sie ist zur äußeren Körnerschicht II gut abgegrenzt. Schicht II geht ohne große Änderung der Zelldichte zur oberen III. Schicht über, so dass eine Trennung von dieser nur nach Zellform und Größe vorgenommen werden kann. Aber auch dies ist schwierig, da der Unterschied der Zellen ein sehr geringer ist. Allgemein befinden sich näher zur Oberfläche die kleineren, dichter nebeneinander gestellten und der Tiefe zu die größeren, nicht so dicht gestaffelten Zellen. Die Schicht III ist in

diesem visuellen Areal V2 die charakteristischste. Der obere Teil dieser Schicht hebt sich, wie eben erwähnt, kaum hinsichtlich der Zelldichte, -form und Größe von der II. Schicht ab. Doch danach folgt ein für dieses Areal typischer lichterer, schmalere Bereich mit sehr großen, auffälligen Zellen. Die IV. Schicht ist zell dicht und ihre Zellen sind dunkel eingefärbt, so dass sie wie ein schmales, dunkles Band erscheint. Von diesem Band springen dann vereinzelt kleine Haufen von Körnerzellen zur Schicht III und V. Die Grenzen von Schicht IV sind durch ihre Zellform und -dichte leicht und scharf zu ziehen. Die V. Schicht ist nicht sehr zell dicht und erscheint wie ein lichter Band. Aufgrund der dunkelgefärbten Schicht IV und der ebenfalls dichteren Schicht VI hebt sie sich gut sichtbar von beiden ab. Die Zellen sind äußerst klein, kaum viel größer als die Körnerzellen der IV. Schicht und kleiner als die Zellen der Schicht VI. Nur vereinzelt treten große und sehr große Zellen in ihr auf. Die VI. Schicht ist allgemein sehr schmal, auch schmäler als Schicht V. Im Gegensatz zu V1 erkennt man hier eine deutlichere Auftrennung in eine zell dichtere, zellgrößere Oberschicht und eine zellärmere, relativ schmale Unterschicht. Die Grenze zur weißen Substanz ist scharf, vergleichbar mit der bei V1. .

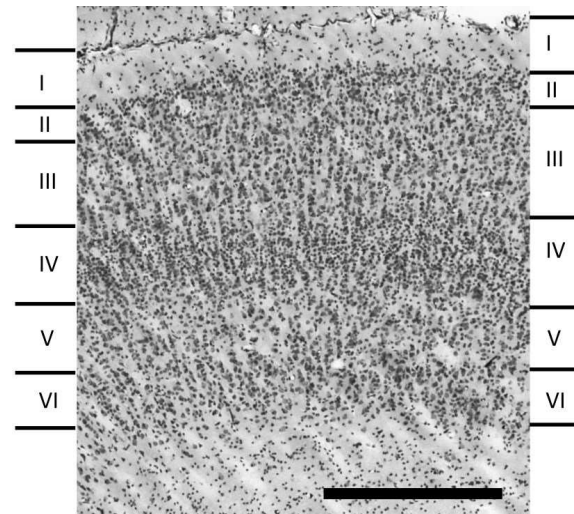


Abbildung 4: Zytoarchitektonische Merkmale von V2. Scale bar 100 μ m.

4.1.3 V3v

Schicht I ist sehr zellarm, einige wenige Kerne sind gleichmäßig verteilt. Schicht II ist sehr schmal, kleinzellig und dicht (s. Abb. 5). Die gute Abgrenzung nach oben zu Schicht I ist nach unten zur oberen Schicht III nicht mehr gegeben, so dass sie beinahe

gar nicht zu unterscheiden sind und man sich verleitet fühlen könnte die Grenze von Schicht II bis in die Mitte von Schicht III zu legen, wo dann wieder größere Pyramidenzellen vorkommen. Die obere Schicht III ähnelt von der Zellgröße, -dichte und -form sehr stark Schicht II, so dass diese beiden Schichten kaum voneinander zu unterscheiden sind. Die Zellen nehmen von außen bis tiefer zur Schicht IV an Größe zu und es treten größere Pyramidenzellen auf. Im Vergleich zu den anderen Schichten ist Schicht III am breitesten und nimmt etwa ein Drittel der gesamten Breite der Rinde ein. Die IV. Schicht ist bei diesem Areal aufgrund der höheren Zelldichte und dunklen Färbung am auffälligsten. Sie ist auch etwas schmaler als bei V2. Die Schicht V besitzt kleine Zellen. Sie ist in ihrem ganzen Durchmesser eher zellarm und dadurch lichter. Sie zerfällt somit nicht in eine zell dichtere Ober- und zellärmere Unterschicht. Die Zellen sind auch kaum größer als die Körnerzellen der unteren Schicht IV. Die Schicht VI ist sehr schmal, sogar noch schmaler als Schicht V. Die Zelldichte nimmt von Schicht V zu Schicht VI nur sehr leicht zu, so dass die Trennlinie zwischen beiden Schichten nicht sehr scharf ist. Die Abgrenzung zur weißen Substanz ist erkennbar, wenn auch abgeschwächer als bei den Arealen V1 und V2. Allgemein besitzt das Areal V3v vorwiegend kleine Zellen und zeigt eine auffallend geschichtete und der ganzen Breite nach in allen ihren Schichten radiär gestreifte Hirnrinde.

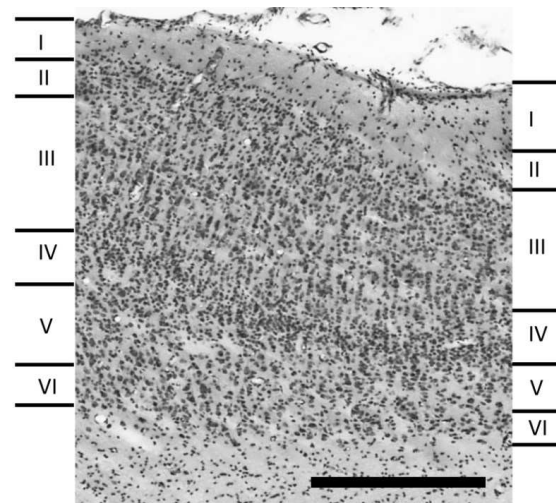


Abbildung 5: Zytoarchitektonische Merkmale von V3v. Scale bar 100 μm.

4.1.4 V3d

Schicht I besitzt einige wenige Kerne, die sich der Breite nach gleichmäßig verteilen (s. Abb. 6). Schicht II zeichnet sich durch kleine Zellen aus, die dicht in einem schmalen

Bereich nebeneinander gestaffelt sind. Die Abgrenzung nach oben zu Schicht I ist klar erkennbar, nach unten zum Anfang von Schicht III jedoch nicht. Da sich die Zelldichte zu Beginn von Schicht III noch nicht so stark verringert und die Zellgröße ebenfalls noch nicht bedeutend zulegt, ist die Grenze etwas schwieriger zu setzen. Wenn man Schicht III weiter nach unten verfolgt, nimmt die Zelldichte deutlich ab und es kommen größere Pyramidenzellen vor. Von allen Schichten ist Schicht III die breiteste. Schicht IV fällt durch die höhere Zelldichte und dunklere Färbung auf, jedoch ist dies weniger auffällig im Vergleich zu V3v. Die V. Schicht ist sehr zellarm und licht, so dass sie sich gut nach oben zu Schicht IV und nach unten zu Schicht VI abgrenzt. Die VI. Schicht ist wiederum zellreicher und dadurch dunkel eingefärbt, so dass eine schärfere Trennlinie zu Schicht V, aber auch zur weißen Substanz entsteht. Insbesondere die klare Abgrenzung zwischen Schicht V und VI, welche beim Areal V3v sehr schlecht erkennbar war, ist auffällig. Generell besitzt das Areal kleinere Zellen und übereinander geschichtete Lagen für die unteren Schichten IV, V und VI.

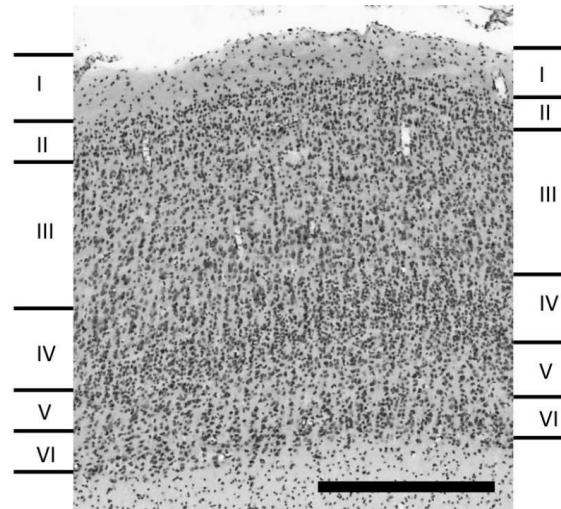


Abbildung 6: Zytoarchitektonische Merkmale von V3d. Scale bar 100 μ m.

4.1.5 V3A

Schicht I besitzt wenige Zellen, welche meist mittig in der Schicht angeordnet sind (s. Abb. 7). Bei Schicht II sind kleine Zellen in einem schmalen Band eng nebeneinander liegend gestaffelt. Die Abgrenzung nach oben zu Schicht I ist scharf und ebenso nach unten zu Schicht III, was bei den Arealen V3v und V3d nicht der Fall war. Dies kommt vor allem durch einen Abfall der Zelldichte am Anfang der Schicht III zu Stande. Ab

der Mitte von Schicht III bis zum Anfang von Schicht IV werden die Pyramidenzellen bedeutend größer. Schicht IV weist eine höhere Zelldichte auf und wird von oben von Schicht III und unten von Schicht V jeweils von größeren Pyramidenzellen umschlossen, so dass sie diesmal kein so auffälliges dunkles Band bildet, wie beispielsweise bei V3v. Durch diese Anordnung macht es den Anschein, als würde Schicht IV auseinander gezogen werden. Der Übergang zu Schicht V ist dadurch fließend. Schicht V besitzt vorwiegend nicht so dicht verteilte kleine Zellen, größere Pyramidenzellen eher im oberen Bereich. Die Zellgröße in Schicht VI ist vergleichbar mit den Zellen in Schicht V und die Zelldichte ist in Schicht VI nicht so hoch, so dass auch die Trennlinie zwischen Schicht V und VI leicht verschwommen erscheint. Die Abgrenzung zur weißen Substanz ist wiederum gut zu erkennen. Die horizontale Schichtung der Schichten IV, V und VI, wie wir sie bei V3d gesehen haben, ist hier nicht gegeben. Im Gegensatz dazu ist in diesem Areal eher eine vertikale Streifung zu beobachten.

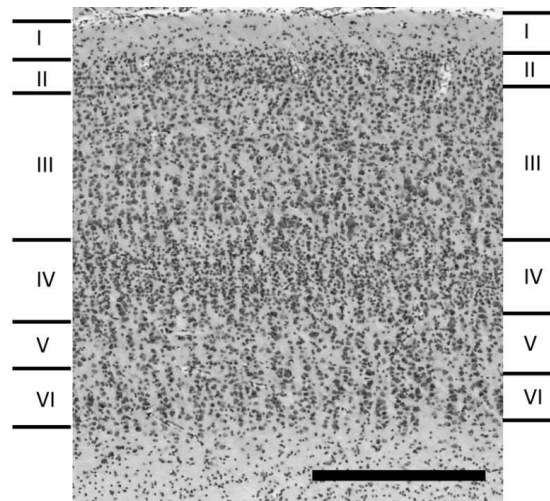


Abbildung 7: Zytoarchitektonische Merkmale von V3A. Scale bar 100 μ m.

4.1.6 V4v

Schicht I zeigt wenige, eher in der Mitte der Schicht orientierte Zellen (s. Abb. 8). Schicht II besitzt dicht gestaffelte, kleine Zellen in einer schmalen Linie. Zu Beginn von Schicht III verändern sich die Zellgröße, -form und -dichte kaum, so dass die Schichten II und III schwierig voneinander zu unterscheiden sind. Lediglich eine leichte Zelldichtedifferenz zu Schicht III hingehend macht die Abgrenzung sichtbar. Im unteren Drittel von Schicht III tauchen dann vermehrt bedeutend größere Pyramidenzellen auf.

Schicht III ist die breiteste von allen Schichten. Schicht IV besitzt kleine Körnerzellen, die dicht nebeneinander organisiert sind und die Schicht in einem dunklen Band erscheinen lassen. Die Abgrenzung zu Schicht III und V ist auch schärfer als noch bei Areal V3A. Bei der V. Schicht ist eine Unterscheidung in eine Ober- und Unterschicht zu beobachten. In der Oberschicht tauchen vermehrt größere Pyramidenzellen auf und die Zelldichte ist erhöht. Dahingegen ist die Unterschicht zellärmer und weist kleinere Zellen auf. Schicht V grenzt sich deutlich nach oben und unten ab. Schicht VI besitzt kleine Zellen in einer hohen Zelldichte, wodurch diese Schicht wie ein dunkler waagerechter Streifen erscheint. Dies war beispielsweise bei Areal V3A nicht der Fall, eher vergleichbar mit Areal V3d. Insgesamt ergibt die Anordnung der Schichten eine eher säulenartige Struktur, wobei die Säulen sehr fein und nadelartig wirken.

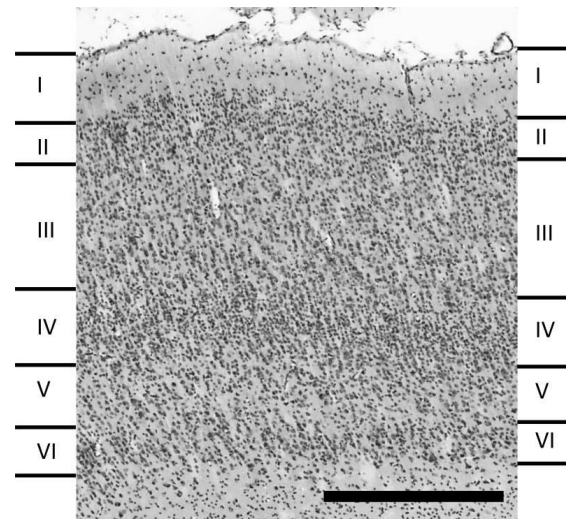


Abbildung 8: Zytoarchitektonische Merkmale von V4v. Scale bar 100 μ m.

4.1.7 V4d

Die I. Schicht ist zellarm und die wenigen vorhandenen Zellen verteilen sich gleichmäßig über die gesamte Breite (s. Abb. 9). Schicht II ist sehr schmal und besteht aus sehr kleinen Zellen, die dicht gepackt sind. Die Abgrenzung nach oben zu Schicht I ist sehr scharf und nach unten hin zu Schicht III ebenfalls gut erkennbar. Denn ab Schicht III kommt es zu einem sofortigen Abfall in der Zelldichte. Die Zellgröße in Schicht III nimmt etwa ab der Mitte deutlich zu. Die größeren Pyramidenzellen dringen sogar leicht in Schicht IV ein. Die IV. Schicht weist eine höhere Zelldichte aus kleineren Körnerzellen auf, so dass diese Schicht dunkler erscheint. Dadurch, dass auch

größere Pyramidenzellen aus der oberen V. Schicht an Schicht IV stoßen, wirkt Schicht IV insgesamt nicht so scharf und scheint nach oben und unten auszudünnen. Dahingegen bildete beispielsweise V4v eine schärfere Bande aus der IV. Schicht aus. Im Verlauf von Schicht V nimmt die Zellgröße und -dichte von oben nach unten ab. Dabei ist auffällig, dass die Zelldichte aber generell noch höher in Schicht V ist als bei den meisten anderen visuellen Arealen. Die Abgrenzung von Schicht V und VI ist somit eher fließend, da die Zelldichte in Schicht VI nicht so stark ansteigt. Ebenfalls ist die Abtrennung zur weißen Substanz nicht so deutlich zu erkennen, so dass es so wirkt, als würde Schicht VI ins Mark auslaufen.

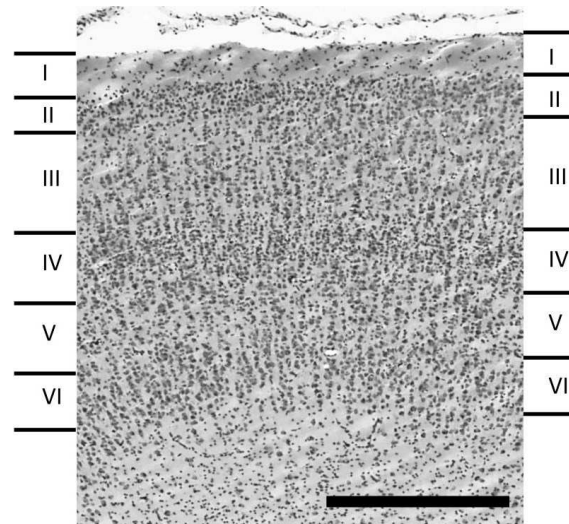


Abbildung 9: Zytoarchitektonische Merkmale von V4d. Scale bar 100 µm.

4.1.8 V4A

Schicht I besitzt wenige Kerne, welche sich eher zur Oberfläche hin orientieren (s. Abb. 10). Die II. Schicht ist mit kleineren Zellen dichter zu einem schmalen Band gepackt. Beim Übergang von Schicht II zu III kommt es zu einer geringen Zelldichteabnahme, welche jedoch nicht so auffällig ist. Dadurch erscheint die Trennlinie zwischen beiden Schichten eher diffus. Noch kurz bevor die Mitte von Schicht III erreicht wird, lichtet sich die Schicht und es treten größere Pyramidenzellen auf, die in der unteren Hälfte am größten sind. Schicht III ist die breiteste Schicht von allen. Schicht IV besteht aus kleinen Zellen, die eng zusammenliegen. Jedoch ist die Zelldichte nicht so hoch, dass die Schicht insgesamt sehr dunkel, wie es oft bei anderen Arealen der Fall war, erscheint. Dennoch ist die Abgrenzung zu Schicht III deutlich erkennbar. Die V. Schicht

ist sehr zellarm und licht und spaltet sich nicht deutlich in eine obere und untere Schicht auf. Schicht VI ist im Vergleich zu Schicht V zellreicher, gleicht dieser jedoch hinsichtlich der Zellgröße. Stellenweise bilden sich aus mehreren kleinen Zellen Agglomerate, wodurch eine noch dunklere Färbung und schärfere Abgrenzung zu Schicht V und zur weißen Substanz entsteht.

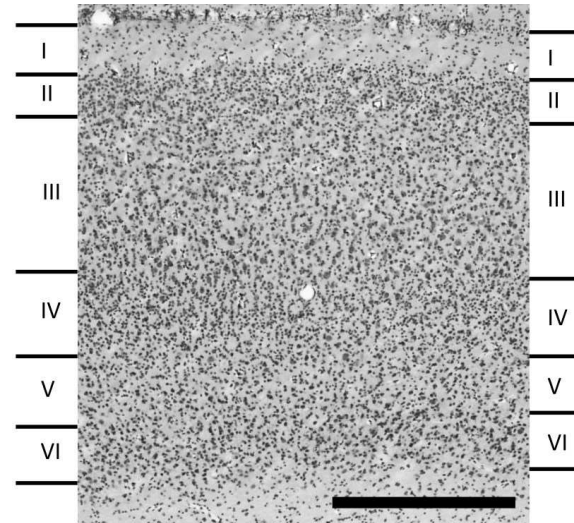


Abbildung 10: Zytoarchitektonische Merkmale von V4A. Scale bar 100 µm.

4.1.9 V5 (MT)

Schicht I besitzt sehr kleine, fein verteilte Zellkerne, welche kaum zu erkennen sind (s. Abb. 11). Schicht II ist typischerweise aus kleinen Zellen aufgebaut, die sich in einem schmalen Streifen dicht nebeneinander anordnen. Zu Beginn von Schicht III werden die Zellen nur geringfügig größer und die Zelldichte nimmt ebenso nicht entscheidend ab, so dass es scheint, als würde Schicht II fließend in Schicht III übergehen. In der mittleren Partie von Schicht III erkennt man dann einen deutlichen Zelldichteunterschied im Vergleich zu Schicht II und es kommen auch größere Pyramidenzellen vor. Am unteren Ende der III. Schicht gibt es dann nochmal bedeutend größere Pyramidenzellen, die sehr auffällig für dieses Areal sind. Schicht III besitzt den größten Anteil der Rinde unter allen Schichten. Bei der IV. Schicht kann man beobachten, dass die kleinen Körnerzellen zwar, wie bei vielen anderen Arealen auch, dichter gestaffelt sind, jedoch nicht so dicht, dass die Schicht als dunkel eingefärbte scharfe Bande erscheint. Auf den ersten Blick könnte man fälschlicherweise den horizontalen dunkel wirkenden Streifen aus großen

Pyramidenzellen in der unteren Schicht III für Schicht IV halten. Schicht V weist im oberen Teil der Schicht vereinzelt größere Pyramidenzellen auf und ist ansonsten sehr zellarm. Aufgrund der Zellarmut in Schicht V und einer erhöhten Zelldichte in Schicht VI können diese beiden Schichten sehr gut voneinander unterschieden werden. Die Grenze zwischen Schicht VI und weißer Substanz ist ebenso deutlich zu ziehen.

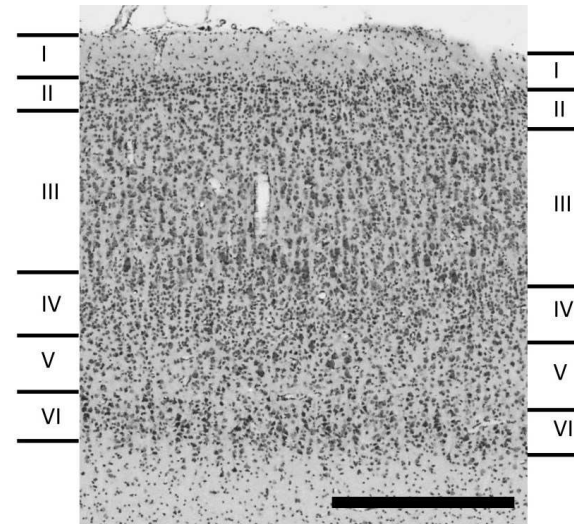


Abbildung 11: Zytoarchitektonische Merkmale von V5 (MT). Scale bar 100 μ m.

4.1.10 V6

Schicht I ist sehr zellarm und die wenigen Zellen sind über die gesamte Breite der Schicht gleichmäßig angeordnet (s. Abb. 12). Schicht II ist auffällig schmal, noch schmaler als bei den meisten visuellen Arealen. Die Zellen in dieser Schicht sind sehr klein und eng gestaffelt. Direkt zu Beginn der III. Schicht herrscht eine geringere Zelldichte, wodurch die Trennlinie zwischen Schicht II und III leicht zu ziehen ist. Die Zellgröße in Schicht III nimmt von oben nach unten immer mehr zu. Sonst ist Schicht III die breiteste Schicht von allen, wie es auch bei den meisten anderen Arealen mit Ausnahme von V1 der Fall war. Schicht IV ist zwar etwas zellreicher, aber auch nicht so dicht, dass sie als dunkel eingefärbtes Band herausragt, wie es beispielsweise noch bei V4v und V4d der Fall war. Die Abgrenzung von Schicht IV zu Schicht V erscheint sehr diffus und überhaupt nicht klar. Schicht V ist vorwiegend aus kleineren Zellen aufgebaut, so dass es nur wenige größere Pyramidenzellen gibt. Insgesamt ist die V. Schicht zellarm. Schicht VI nimmt bei gleichbleibender Zellgröße in der Zelldichte nur geringfügig zu, so dass die Trennlinie zu Schicht V zwar sichtbar, aber nicht scharf ist.

Ebenso ist die Abgrenzung zur weißen Substanz nicht merklich scharf. In diesem Areal ist auffällig, dass die Schichten V und VI einen verhältnismäßig großen Anteil der gesamten Rinde einnehmen, etwa ein Drittel. Bei den meisten anderen Arealen nehmen die beiden Schichten nur etwa ein Viertel der gesamten Rinde ein. Ansonsten wirkt es besonders bei diesem Areal so, als ob das Areal aus sich auf spreizenden vertikalen Streifen besteht.

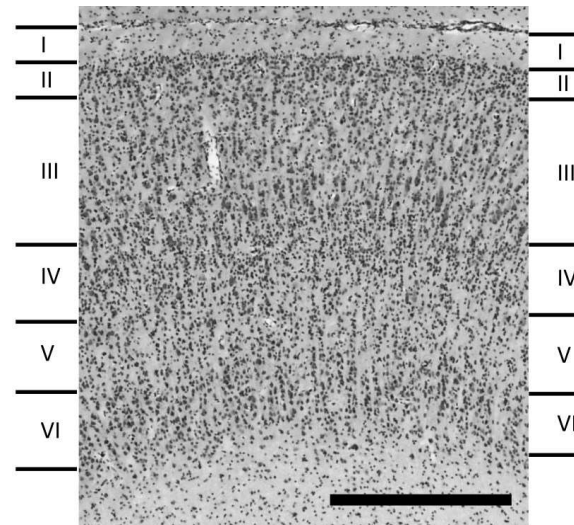


Abbildung 12: Zytoarchitektonische Merkmale von V6. Scale bar 100 μm .

4.2 Kartierung und Lokalisation der visuellen Areale

Zur Beschreibung der Lage der visuellen Areale, sowie deren Grenzen zueinander können wir vom hintersten Pol des Gehirns (Beginn der visuellen Areale) schrittweise in rostraler Richtung entlang gehen und somit alle visuellen Areale erfassen. Zur besseren Übersicht wurde eine Hirnkarte angefertigt, einmal für den ventralen und einmal für den dorsalen Anteil. Dafür wurde jeder Koronalhirnschnitt mittig geteilt, damit gut zu erkennen ist, wie die einzelnen Sulci und Areale verlaufen. Die Zahlen, die in der Mitte der Abbildung auftauchen, stehen für die jeweiligen Hirnschnittnummern. Diese Nummern werden zur Orientierung im Folgenden in Bezug zu Bregma-Koordinaten nach Paxinos (2008) gesetzt, so dass man weiß in welcher Schnittebene man sich gerade befindet. Bei der Beschreibung wird die rechte Hemisphäre (Abb. 13 und 14, rechts) betrachtet.

Am Okzipitalpol beginnend findet man zuerst als alleiniges visuelles Areal den primär visuellen Kortex V1 wieder. Dabei tritt als erste makroskopische Landmarke der Sulcus

Calcarinus in Erscheinung, welcher eng mit V1 verknüpft ist (Abb. 13, rechts). Denn V1 ist über die gesamte Länge dieses Sulcus lokalisiert. Die Grenze zwischen V1 und V2 (auf dorsaler und ventraler Seite vom Sulcus ausgehend) liegt dabei immer in den Wänden des Sulcus Calcarinus, wobei diese Grenze auf dorsaler Seite fast direkt an der Oberfläche am Sulcuseingang liegt und auch an dieser Stelle bleibt (Hirnschnittnr. 2119 (Bregma -43,65 mm) bis 1680 (Bregma -33,75)). Auf ventraler Seite befindet sich die Grenze zwischen V1 und V2 tiefer liegend im Sulcus auf der Innenwand und schiebt sich in rostraler Richtung weiter heraus an die Oberfläche. Wenn man nun in rostraler Richtung fortfährt, prägen sich gleichzeitig die Sulci Okzipitotemporal Sulcus (ots) und Sulcus inferior occipitalis (ios) auf ventraler Seite aus (2084 (Bregma -42,30 mm)).

Auf dorsaler Seite (Abb. 14) bildet sich zunächst der Sulcus lunatus aus (lu) (2084 (Bregma -42,30)), an dessen Wänden sich erst nur V2d bis zum Schnitt 2001 (Bregma -40,05 mm) erstreckt, ehe sich zum ersten Mal Areal V3d (1963 (Bregma -39,60 mm)) und kurz danach V3A (1922 (Bregma -37,80 mm)) in diesem Sulcus zeigt. Auf der Höhe von Schnittnr. 1840 (Bregma -35,10 mm) folgt der parietookzipital Sulcus (pos), wo sich an den Kortextwänden die visuellen Areale V4A, V3A und V6 lokalisieren. Auf derselben Ebene (1840) ist auch der Sulcus lunatus ausgebildet. Beginnend auf der rechten Seite, wo V1 auf der Oberfläche sitzt, folgt V2 beim Eintritt in den Sulcus. Auf der unteren Kortextwand befindet sich das Areal V3d und beim Austritt aus dem Sulcus bis zur Oberfläche erstreckt sich V3A. Dann folgt bereits ein kleiner Kortextbereich, welcher zum Areal V4d gehört. Dem Kortext bis zum Eingang des parietookzipital Sulcus folgend tauchen noch weitere Areale auf, die nicht dem visuellen System zugeschrieben werden, wie z.B. DPt (dorsal parietal area) und OPT (olivary pretectal nucleus). Im pos liegt auf der hinteren Wand des Sulcus V3A. Auf dem Kortextbereich davor befindet sich V4A und auf dem Abschnitt hinter V3A erstreckt sich V6. Wenn wir nun zunächst auf der dorsalen Seite bleiben und weiter rostral schauen, dann bildet sich zunächst der pos zurück und V3A verschwindet (auf Höhe von Schnittnr. 1640 (Bregma -30,60)). Etwa bis zur gleichen Ebene bildet sich auch der Sulcus lunatus zurück und es weichen damit die Areale V1, V2, V3d und V3A und es bleibt V4d auf der Oberfläche zurück. Auf der Schnittebene 1760 (Bregma -31,05 mm) fängt die Ausprägung des Sulcus temporalis superior (sts) an, bis sich auf der Ebene 1640 (Bregma -30,60) in diesem Sulcus auf der hinteren Kortextwand V5 platziert.

Wenn wir nun auf ventraler Seite (Abb. 13) ab Ebene 2084 (Bregma -42,30 mm) fortfahren, erkennt man, dass sich zunächst V3v auf Höhe des ots hineinschiebt und sich dann bis zur Ebene 1963 (Bregma -38,25) vergrößert. Ab dort, ebenfalls auf Höhe des ots, schiebt sich als nächstes das Areal V4v hinein, welches dann im Verlauf V3v

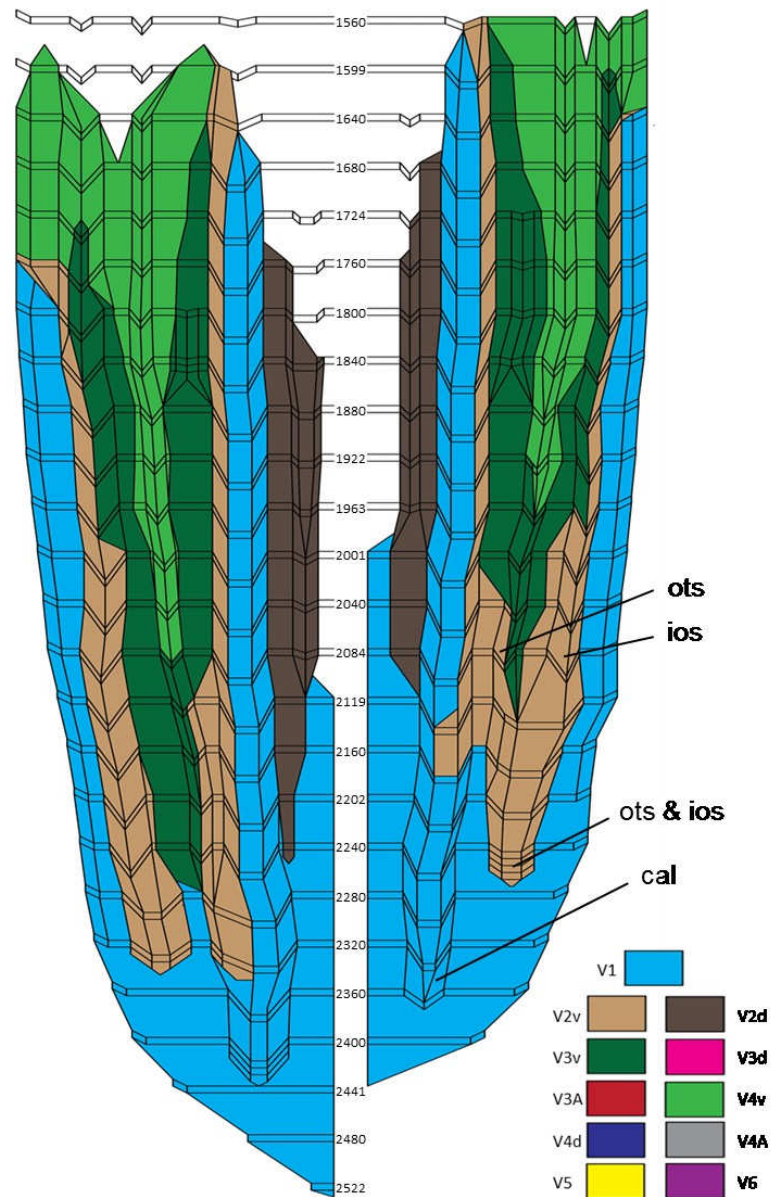


Abbildung 13: Hirnkarte der linken und rechten Hemisphäre für den ventralen Bereich. Die Zahlen in der Mitte stehen für die jeweilige Schnittnummer und geben die Ebene an. Jedes visuelle Areal ist in einer anderen Farbe dargestellt (siehe unten rechts). Die folgenden Sulci sind eingezeichnet: lu = Sulcus lunatus, pos = parietookzipital Sulcus, sts = Sulcus temporalis superior

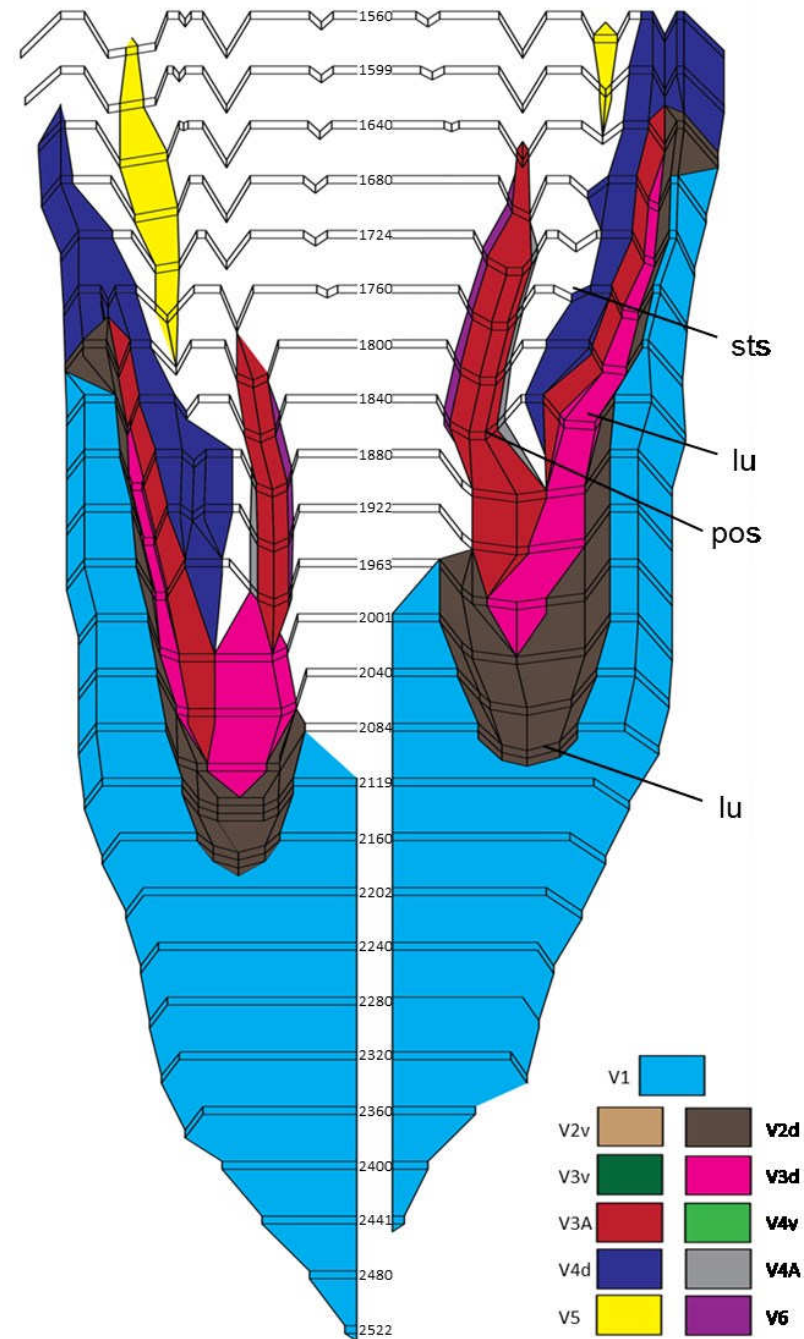


Abbildung 14: Hirnkarte der linken und rechten Hemisphäre für den dorsalen Bereich. Die Zahlen in der Mitte stehen für die jeweilige Schnittnummer und geben die Ebene an. Jedes visuelle Areal ist in einer anderen Farbe dargestellt (siehe unten rechts). Die folgenden Sulci sind eingezeichnet: lu = Sulcus lunatus, pos = parietookzipital Sulcus, sts = Sulcus temporalis superior)

immer mehr verdrängt, bis letztlich V4v alleine übrig bleibt (Ebene 1560 (Bregma - 25,65)). Beim Blick auf den Sulcus Calcarinus, wird dieser, je weiter man nach vorne geht, immer kleiner, so dass auch V1 eine immer kleiner werdende Kortexoberfläche einnimmt. Der äußere Anteil von V1 (also nicht im s. cal.) zwischen der ventralen und dorsalen Seite verschwindet ebenso immer mehr. Durch das Verschwinden des Sulcus calcarinus und den Beginn der Areale vom Hippocampus verabschieden sich die letzten rein visuellen Areale (V1, V2, V4v und V5).

4.3 Betrachter-unabhängige Kartierung mittels MatLab

Zunächst wurden die visuellen Areale zytoarchitektonisch durch Mikroskopie bestimmt. Auf Basis bestehender Literatur wurden eigene zytoarchitektonische Kriterien für alle Areale ausgearbeitet. Mit Hilfe der MatLab Software und hauseigenen Skripten sollten nun alle Grenzen überprüft werden. Die Grenzfindung für eine Arealgrenze erfolgte immer auf 3-5 aufeinander folgenden Hirnschnitten.

4.3.1 Grenze zwischen V1 und V2 (Sulcus calcarinus)

Die Grenze zwischen V1 und V2 war am deutlichsten aufgrund der sehr breiten Lamina 4 in V1 sichtbar. Auf dorsaler Seite befand sich die Grenze zwischen V1 und V2 direkt am Anfang des Sulcus calcarinus. Auf ventraler Seite war V1 schon weiter zurückgezogen, so dass die Grenze innerhalb des Sulcus lag. MatLab konnte beide Grenzen sehr genau nachweisen. Zusätzlich wurden noch zwei weitere Grenzen innerhalb von V1 angezeigt (Abb. 15).

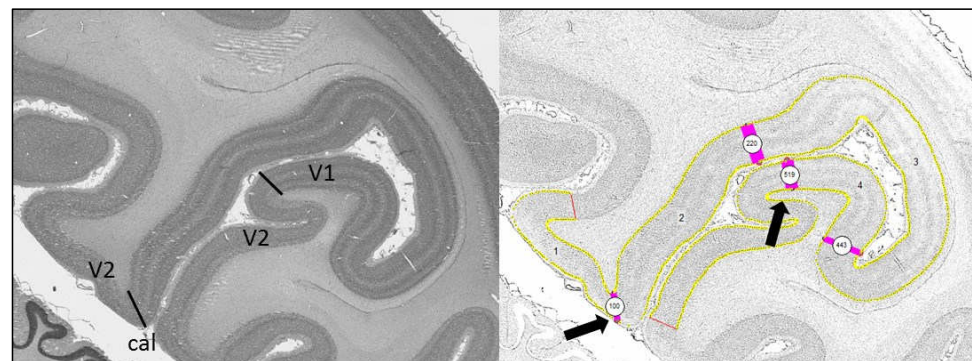


Abbildung 15: Grenze zwischen V1 und V2. Die Grenze zwischen V1 und V2 auf dorsaler Seite liegt direkt am Anfang des sulcus calcarinus. Auf ventraler Seite befindet sich die Grenze innerhalb des Sulcus, da V1 weiter zurückgezogen liegt (links). Die Grenzen konnten via MatLab bestätigt werden (rechts, schwarze Pfeile).

4.3.2 Grenzen zwischen V1, V2, V3d, V3A und V4d (Sulcus lunatus)

Auf der lateralen Seite kann man die Grenzen zwischen V1, V2, V3d, V3A und V4d im Sulcus lunatus verfolgen (Abb. 16). Zu Beginn des Sulcus befindet sich die Grenze zwischen V1 und V2. Danach zieht sich V2 fast bis zur hinteren Wand, wo dann V3d folgt. V3d verläuft dann noch ein Stück den Sulcus wieder hinauf bis V3A angrenzt. Am Ende des Sulcus befindet sich dann die Grenze zwischen V3A und V4d. Alle Grenzen konnten mit Hilfe von MatLab wiedergegeben werden, wobei kleine Abweichungen auftraten. Die Grenze zwischen V1 und V2 wurde exakt getroffen, bei den anderen Grenzen lag jeweils eine kleine Verschiebung vor. Es wurden jedoch keine zusätzlichen Grenzen detektiert.

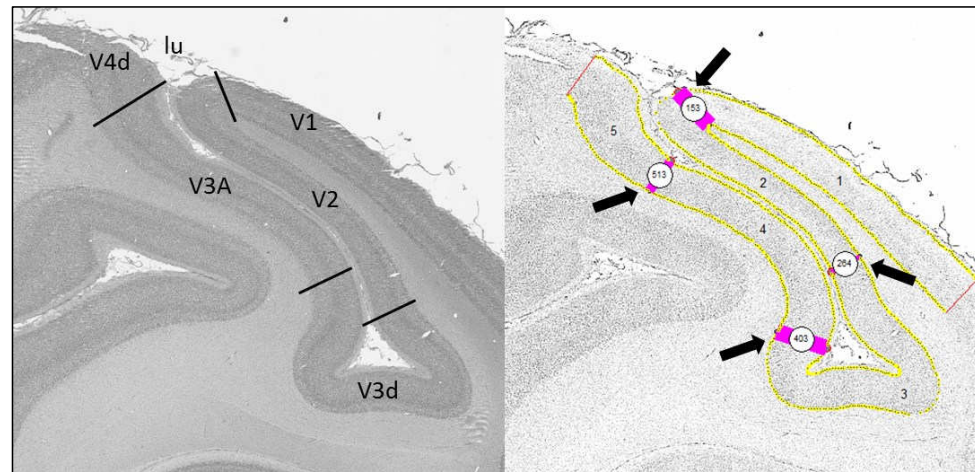


Abbildung 16: Grenzen zwischen V1, V2, V3d, V3A und V4d. Auf dorsaler Seite verlaufen die Grenzen zwischen V1, V2, V3d, V3A und V4d entlang des sulcus lunatus (links). Am Anfang des Sulcus besteht die Grenze zwischen V1 und V2. Danach verläuft V2 bis in den Sulcus hinein, worauf dann V3d und V3A folgen. Am Ende des Sulcus liegt die Grenze zwischen V3A und V4d. MatLab konnte alle Grenzen mit kleinen Abweichungen wiedergeben (rechts, schwarze Pfeile).

4.3.3 Grenzen von V3v und V4v

Auf der ventralen Seite befinden sich die Areale V3v und V4v (Abb. 17). Zu Beginn des Sulcus calcarinus endet zunächst V2 und es folgt V3v, welches sich etwas über den Sulcus collateralis (dieser ist nur sehr leicht ausgebildet) erstreckt. Danach ist V4v über den kompletten okzipito-temporalen Sulcus bis hin zum Anfang des Sulcus inferior occipitalis lokalisiert. Anschließend besetzt V3v den Kortexbereich bis zur Tiefe des Sulcus und es folgen V2 und V1. MatLab konnte alle Grenzen sehr genau nachvollziehen außer die Grenze zwischen V2 und V3v (am Anfang des Sulcus

calcarinus). Es wurde zusätzlich eine Grenze hinter dem ots detektiert, die nicht zugeordnet werden kann.

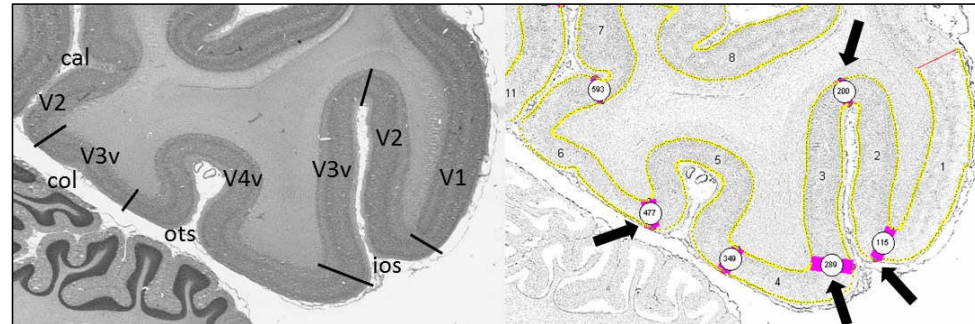


Abbildung 17: Grenzen von V3v und V4v. Zu Beginn des sulcus calcarinus endet das visuelle Areal V2 und es beginnt V3v. Auf der ventralen Seite bleibt V3v bis hinter dem sulcus collateralis bestehen. Im Anschluss erstreckt sich V4v über den okzipitotemporal Sulcus bis zum Beginn des sulcus inferior occipitalis. Schließlich folgen die Areale V3v, V2 und V1 (links). MatLab konnte fast alle Grenzen sehr genau nachweisen, bis auf die Grenze zwischen V2 und V3v (zu Beginn des s. cal.). Zusätzlich wurde eine weitere Grenze hinter dem ots detektiert (rechts, schwarze Pfeile).

4.3.4 Grenzen zwischen V4A, V3A und V6 (parietookzipital Sulcus)

Im parietookzipital Sulcus liegen die visuellen Areale V4A, V3A und V6 (Abb. 18). Im Kortextbereich vor der hinteren Wand des Sulcus befindet sich V4A. Im Anschluss zieht sich V3A entlang der kompletten hinteren Wand und noch ein Stück herum, bis schließlich V6 folgt. Es konnten die Grenzen via MatLab detektiert werden. Die Grenze zwischen V3A und V6 ist leicht verschoben und wurde vor der Kurve des Sulcus eingezeichnet.

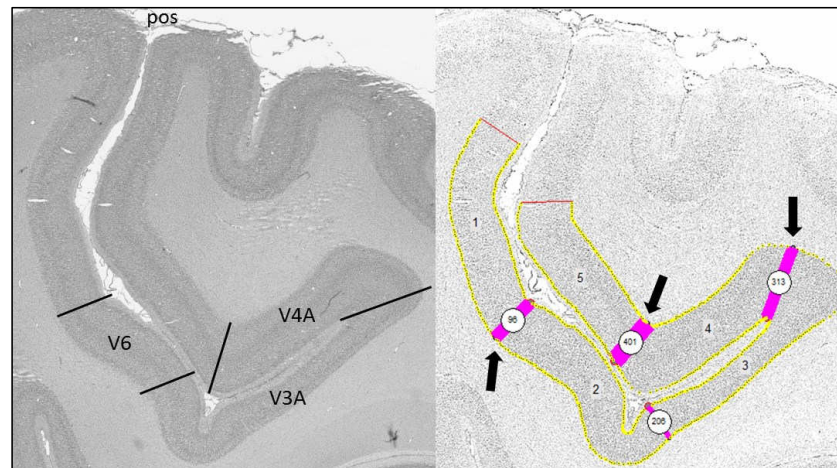


Abbildung 18: Grenzen zwischen V4A, V3A und V6. Im parietookzipital Sulcus befinden sich die visuellen Areale V4A, V3A und V6 (links). Auf der hinteren Wand des Sulcus ist V3A gelegen, davor V4A und dahinter folgt V6. Die Grenzen wurden fast exakt via MatLab nachgewiesen (rechts, schwarze Pfeile). Lediglich die Grenze zwischen V3A und V6 ist leicht verschoben, vor der Biegung des Kortex, eingezeichnet worden.

4.3.5 Grenzfindung um V5 (*Sulcus temporalis superior*)

Das visuelle Areal V5 liegt in der Tiefe des Sulcus temporalis superior und erstreckt sich auf der kompletten hinteren Kortextwand (Abb. 19). Auf beiden Seiten des Areals liegen die Grenzen genau vor der Biegung des Kortex. Die Grenzen von V5 konnten von MatLab detektiert werden. Es wurde noch zusätzlich eine weitere Grenze kurz hinter der Biegung des Kortex ausgemacht.

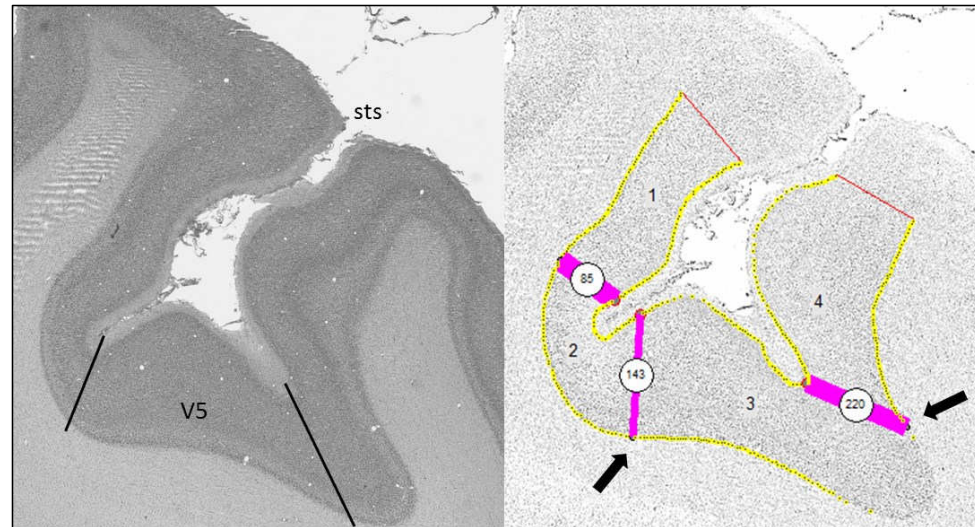


Abbildung 19: Grenzen um V5. Das visuelle Areal V5 besetzt die hintere Kortextwand innerhalb des Sulcus temporalis superior (links). Die Grenzen zu beiden Seiten des Areals konnten von MatLab wiedergegeben werden (rechts, schwarze Pfeile). Jedoch wurde noch eine zusätzliche Grenze kurz nach der Biegung des Kortex angegeben.

4.4 Rezeptorarchitektur

Es wurden die mittleren Rezeptorkonzentrationen (in fmol/mg Protein) von 20 unterschiedlichen Rezeptorbindungsstellen für alle 5 Altersstufen in jedem visuellen Areal bestimmt. Die Dichten wurden in zytoarchitektonisch definierten Arealen gemessen. Um die Lokalisation der Messstellen bestimmen zu können, wurden die Schnitte, die zur Visualisierung von Zellkörpern prozessiert wurden, verwendet. Dabei wurde darauf geachtet, auf den Autoradiogrammen die bestmögliche Messstelle innerhalb eines zytoarchitektonisch definierten Areals ausfindig zu machen, so dass Artefakte, wie z.B. kleinere Risse oder Blutgefäße im Kortex, ausgeschlossen werden konnten. Zur Visualisierung der Ergebnisse und zur Darstellung der laminären Rezeptorverteilungsmuster innerhalb der einzelnen Areale werden Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme für jeden Rezeptortyp, jede Altersstufe und

jedes visuelle Areal gezeigt. Die Farbkodierung dient dabei als grobe Übersicht, da die Konzentrationen nicht in den einzelnen Schichten, sondern jeweils im gesamten Areal gemessen wurden. Zudem können Abweichungen zwischen der ermittelten mittleren Rezeptorkonzentration und dem zugehörigen Ausschnitt des farbkodierten Autoradiogramms entstehen, da für die Farbkodierung ein Bild verwendet wurde, zur Bestimmung der mittleren Rezeptorkonzentration jedoch bis zu 3 verschiedene.

4.5 Rezeptorarchitektonische Merkmale der visuellen Areale

4.5.1 AMPA

In der folgenden Abbildung (Abb. 20) sind Ausschnitte aus farbkodierten Autoradiogrammen für alle Altersstufen und alle visuellen Areale zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung von AMPA Rezeptoren dargestellt. Es wurden die mittleren Rezeptorkonzentrationen im gesamten Areal gemessen und nicht in den einzelnen Kortexschichten. Daher liegt der Fokus bei der Beschreibung der einzelnen Areale bezüglich unterschiedlicher Rezeptorkonzentrationen auf den supra- (Schichten I bis III) und infragranulären Schichten (Schicht V und VI). Für AMPA liegen vergleichbare Rezeptorkonzentrationen in den supra- und infragranulären Schichten bei den Altersstufen „30, 60, 90 Tage“ und „1 Jahr“ für fast alle visuellen Areale vor. Jedoch besitzen die Areale V3d, V3A, V4v und V4A für die Altersklasse „30 Tage“ höhere Konzentrationen in den infragranulären Schichten. Gerade die Altersstufe „1 Jahr“ zeigt ein sehr gleichmäßiges Muster, so dass die Konzentrationen zwischen supra- und infragranulär sich gleichen. Anders verhält es sich mit der Altersklasse „4 Jahre“, da dort bei allen visuellen Arealen höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten auftauchen.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen von AMPA Rezeptorbindungsstellen für alle 5 Altersstufen und 11 visuelle Areale wurden in Abb. 21 zusammengefasst. Die Rezeptorkonzentration innerhalb der Altersstufe „30 Tage“ ändert sich für alle visuellen Areale nur geringfügig, so dass sich alle Konzentrationen etwa im Bereich zwischen 1200 und 1500 fmol/mg befinden. Bei der Altersstufe „54 Tage“ gibt es nur geringe Änderungen in der Rezeptorkonzentration für die Areale V1, V2v, V2d, V3v, V4d, V4A und V5, wobei sich der Konzentrationsbereich von etwa 1200 bis 1500 fmol/mg erstreckt. Die übrigen Areale liegen teilweise deutlich darüber (V3d: 1707 fmol/mg;

V3A: 1877 fmol/mg; V4v: 2095 fmol/mg; V6: 1624 fmol/mg). Bei der Altersstufe „90 Tage“ liegt der Konzentrationsbereich für fast alle Areale etwa zwischen 800 und 1200 fmol/mg und somit insgesamt niedriger im Vergleich zu den vorherigen beiden Altersstufen. Die einzige Ausnahme bildet V4d, dessen Rezeptorkonzentration noch geringer ist (524 fmol/mg). Bei der nächsten Altersstufe (1 Jahr) befinden sich die Rezeptorkonzentrationen für die meisten Areale im Bereich 1100 bis 1300 fmol/mg. Die Areale V2v, V3A und V4A zeigen höhere Konzentrationen an (V2v: 1478 fmol/mg; V3A: 1530 fmol/mg; V4A: 1457 fmol/mg). Die Konzentrationen bei der letzten Altersstufe (4 Jahre) sind am niedrigsten im Vergleich zu allen anderen Altersklassen. Dabei erstreckt sich das Konzentrationslevel für fast alle Areale von etwa 600 bis 1100 fmol/mg. Eine noch höhere Konzentration zeigt das visuelle Areal V3A (1420 fmol/mg).

4.5.2 NMDA

Bei der nachfolgenden Abbildung (Abb. 22) können die unterschiedlichen Rezeptorkonzentrationen für alle visuellen Areale innerhalb einer Altersstufe mit Hilfe der Darstellung von farbkodierten Autoradiogrammen nachvollzogen werden. Bei allen Altersklassen und Arealen ist zu erkennen, dass höhere Rezeptorkonzentrationen in den supragranulären gegenüber den infragranulären Schichten vorkommen. Dieser Unterschied kommt deutlicher bei den Altersklassen „1 Jahr“ und „4 Jahre“ zum Tragen.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen von NMDA Rezeptoren für alle 5 Altersstufen und 11 visuelle Areale wurden in Abb. 23 zusammengestellt. Für die Altersstufe „30 Tage“ liegen die höchsten Konzentrationen bei den Arealen V2v und V2d (2768 und 2830 fmol/mg). V5 zeigt die geringste Konzentration mit 1947 fmol/mg. Alle übrigen Areale liegen im Konzentrationsbereich zwischen etwa 2200 und 2500 fmol/mg. Bei der Altersstufe „54 Tage“ liegen die Konzentrationen der Areale V1, V2d, V3d, V3A, V4v, V4d, V5 und V6 in einem vergleichbaren Konzentrationsbereich zwischen etwa 1600 und 1900 fmol/mg. Dagegen weisen die Areale V2v und V3v höhere Konzentrationen (2381 und 2049 fmol/mg) auf, wobei V2v die mit Abstand höchste Konzentration besitzt. Bei der Altersstufe „90 Tage“ besitzt V1 die niedrigste Konzentration mit 1514 fmol/mg. Dann folgt V2v mit einer ebenfalls geringen Konzentration von 1702 fmol/mg. Viele weitere Areale liegen bei einem Konzentrationslevel von etwa 2000 fmol/mg (V2d, V3v, V3d, V3A, V4A und V6). Die restlichen Areale V4v, V4d und V5 liegen in den Konzentrationen nochmal deutlich

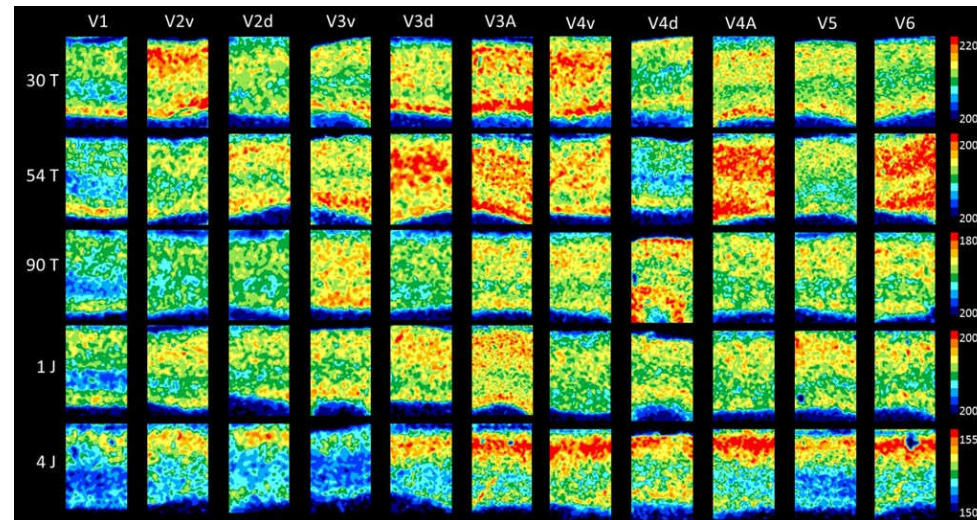


Abbildung 20: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von AMPA Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

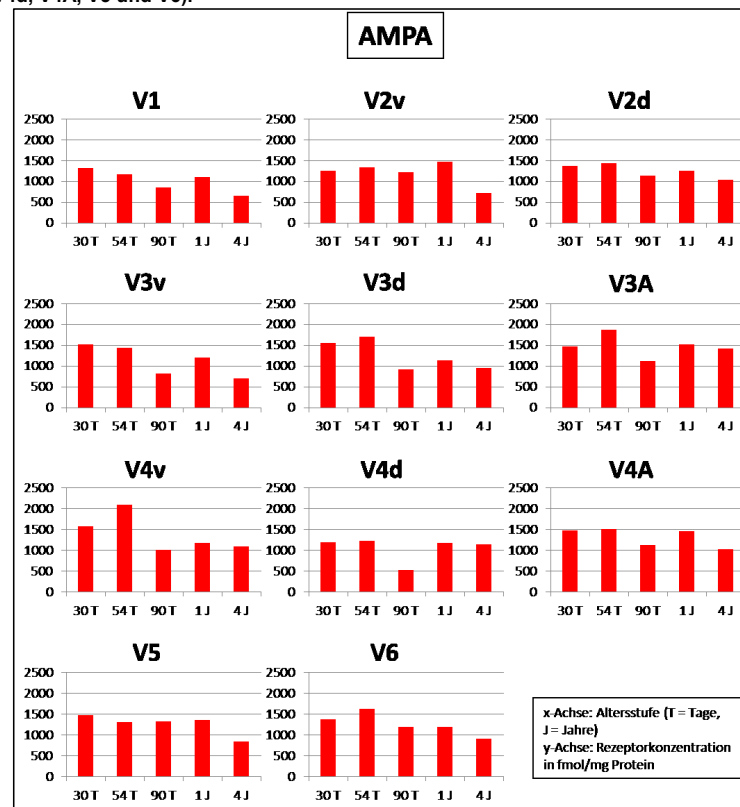


Abbildung 21: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von AMPA Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

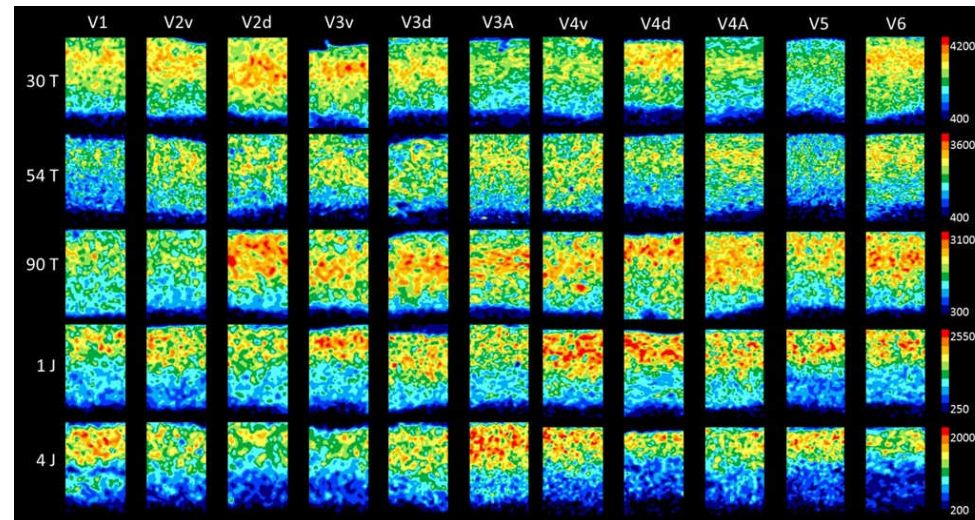


Abbildung 22: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von NMDA Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

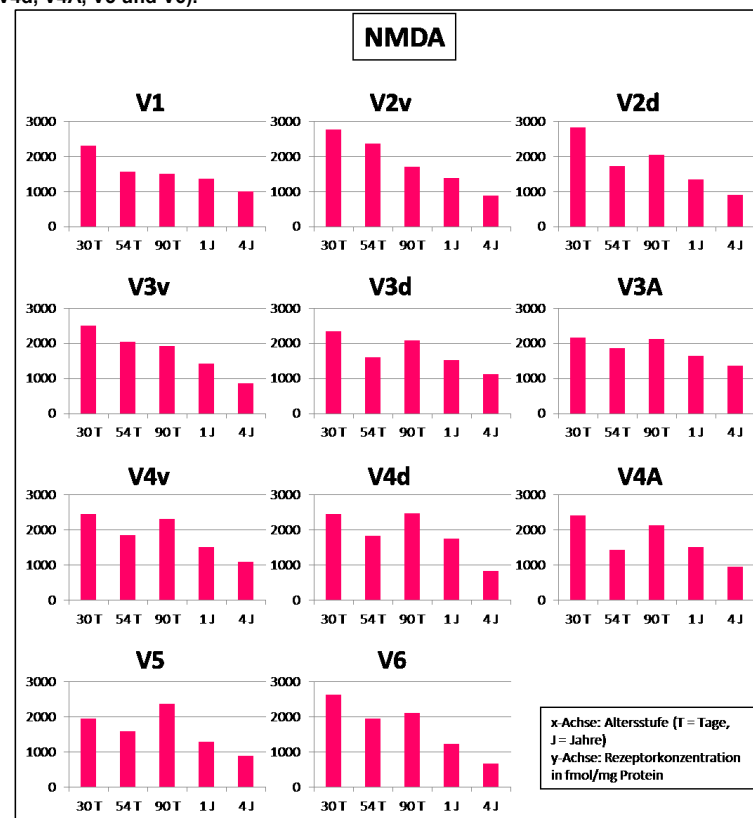


Abbildung 23: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von NMDA Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

höher etwa im Bereich 2300-2400 fmol/mg. Bei der nächsten Altersklasse (1 Jahr) ist das gesamte Konzentrationsniveau im Vergleich zu allen vorherigen Tieren niedriger etwa im Bereich 1500 fmol/mg. Geringere Konzentrationen treten bei V5 und V6 (1293 und 1224 fmol/mg), die höchste Konzentration bei V4d (1742 fmol/mg) auf. Die letzte Altersstufe (4 Jahre) zeigt nochmal geringere Konzentrationen im Bereich von etwa 800 bis 1100 fmol/mg für den Großteil der Areale. V3A hebt sich mit der höchsten Konzentration von 1364 fmol/mg etwas ab und V6 zeigt mit 671 fmol/mg die niedrigste Konzentration.

4.5.3 Kainat

Die Ausschnitte farbkodierter Autoradiogramme zur Darstellung der Rezeptordichte von Kainat Rezeptoren zeigen, dass es ein einheitliches Verteilungsmuster für alle Areale und Altersstufen gibt (Abb. 24). Dabei ist deutlich zu erkennen, dass die höchsten Konzentrationen in den infragranulären Schichten auftreten. Allein beim ältesten Tier („4 Jahre“) sind die Unterschiede zwischen den supra- und infragranulären Schichten nicht so klar. Dies fällt beispielsweise bei den Arealen V3A und V4A auf.

Abbildung 25 zeigt die mittleren Rezeptorkonzentrationen von Kainat Rezeptoren für alle 5 Altersstufen und 11 visuelle Areale. Für die Altersstufe „30 T“ besitzen die Areale V2v und V4v sehr niedrige Konzentrationen (1609 und 1663 fmol/mg). Danach folgen die Areale V1, V4A und V6 im mittleren Konzentrationsbereich bei etwa 2000 fmol/mg. Die restlichen Areale liegen deutlich darüber, auf einem Konzentrationsniveau zwischen etwa 2400 und 2900 fmol/mg. Das Areal mit der höchsten Konzentration ist V2d mit 2901 fmol/mg. Bei der Altersstufe „90 T“ haben die Areale V2v, V2d, V3d und V4A ein sehr ähnliches Konzentrationslevel um etwa 2000 fmol/mg. Niedrigere Konzentrationen finden sich für die Areale V1, V4v, V5 und V6 in einem Bereich um etwa 1700 fmol/mg. Die übrigen Areale liegen teilweise deutlich über 2000 fmol/mg, wie V3v und V3A (2775 und 2900 fmol/mg). Bei dem 90 Tage alten Tier gibt es fast gleiche Konzentrationen für die Areale V1, V2v, V2d, V3d und V3A (von 1973 bis 2050 fmol/mg). Etwas geringere Konzentrationen im Bereich von 1800 fmol/mg weisen die Areale V4d, V4A und V6 auf. Die deutlich geringste Konzentration von 1355 fmol/mg zeigt V5. Die beiden Areale V3v und V4v haben Konzentrationen über 2000 fmol/mg, wobei V3v die mit Abstand größte Konzentration besitzt (V3v: 2725 fmol/mg; V4v: 2313 fmol/mg). Bei der nächsten Altersstufe (1 Jahr) ist das Konzentrationslevel insgesamt

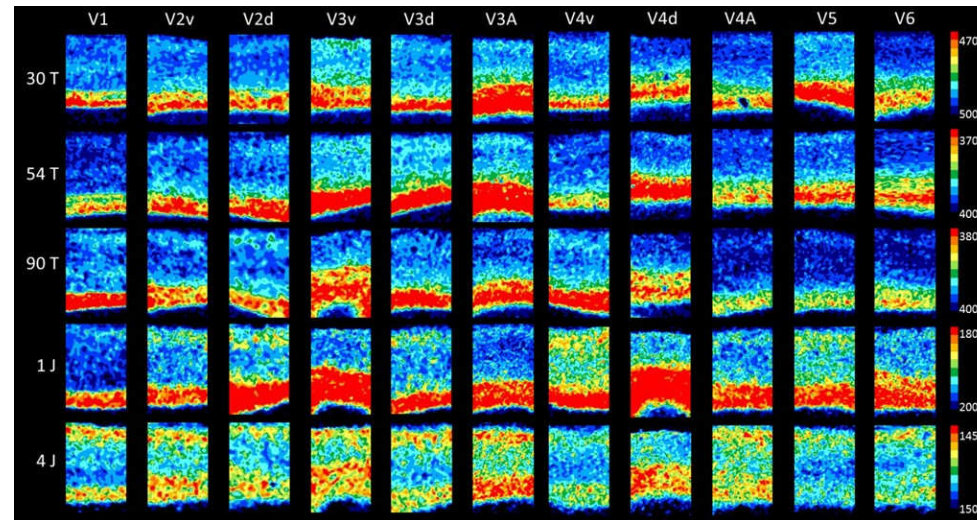


Abbildung 24: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von Kainat Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).



Abbildung 25: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von Kainat Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

viel niedriger als bei den vorherigen Altersstufen. Die Areale V2v, V2d, V3d, V3A, V4A, V5 und V6 befinden sich in einem Konzentrationsbereich von etwa 1000 bis 1200 fmol/mg. Die geringste Konzentration von 731 fmol/mg zeigt V1. Die restlichen Areale V3v, V4v und V4d zeigen die höchsten Konzentrationen, wobei V4v die deutlich höchste Konzentration besitzt (V3v: 1412 fmol/mg; V4v: 1982 fmol/mg; V4d: 1561 fmol/mg). Das älteste Tier (4 Jahre) zeigt insgesamt die niedrigsten Rezeptorkonzentrationen. Dabei liegen alle visuellen Areale im Bereich von 600 bis 1100 fmol/mg. Die höchste Konzentration mit 1133 fmol/mg hat V3A, die niedrigste mit 599 fmol/mg hat V5.

4.5.4 *mGluR2/3*

Die farbkodierten Autoradiogramme zeigen für die meisten Areale und Altersstufen eine eher gleichmäßige Konzentrationsverteilung in den supra- und infragranulären Schichten (Abb. 26). Dies gilt für die jüngeren Altersstufen („30, 60 und 90 Tage“), wobei V4d als Ausnahme heraussticht, da bei diesem Areal bei den 3 Altersstufen deutlich höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten vorzukommen scheinen. Bei der Altersstufe „1 Jahr“ erkennt man schon deutlicher, dass die supragranulären Schichten höhere Konzentrationen aufweisen. Schließlich zeigt das älteste Tier („4 Jahre“) am klarsten eine höhere Rezeptorkonzentration in den supragranulären Schichten. Dies trifft für alle visuellen Areale zu.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen von *mGluR2/3* Rezeptoren (Abb. 27) erreichen insgesamt die höchsten Werte im Vergleich zu allen anderen Rezeptoren (über 10000 fmol/mg). Für die Altersstufe „30 T“ liegen die Areale V1, V3v, V3d, V3A, V4v, V4A und V5 in einem Konzentrationsbereich zwischen 7000 und 8000 fmol/mg. V6 befindet sich schon nah an der Grenze zu 10000 fmol/mg (9409 fmol/mg). Die übrigen Areale V2v, V2d und V4d liegen über 10000 fmol/mg (V2v: 12360 fmol/mg; V2d: 11109 fmol/mg; V4d: 10998 fmol/mg). Bei der Altersklasse „54 T“ liegt der Großteil der Areale in einem Konzentrationsbereich zwischen 8000 und 10000 fmol/mg. Allein die Areale V3d, V4v und V4d liegen über 10000 fmol/mg (V3d: 12159 fmol/mg; V4v: 11304 fmol/mg; V4d: 11850 fmol/mg). Bei der nächsten Altersstufe „90 T“ ist das Konzentrationsniveau niedriger im Gegensatz zu den beiden vorherigen Tieren. Viele Areale liegen in einem vergleichbaren Bereich zwischen 7000 und 8000 fmol/mg (V1, V2v, V2d, V3A, V4v, V5 und V6). Die Areale V3v, V3d, V4d erreichen ein etwas höheres Konzentrationslevel bei etwa 9000 bis 10000 fmol/mg. V4A weist dagegen die

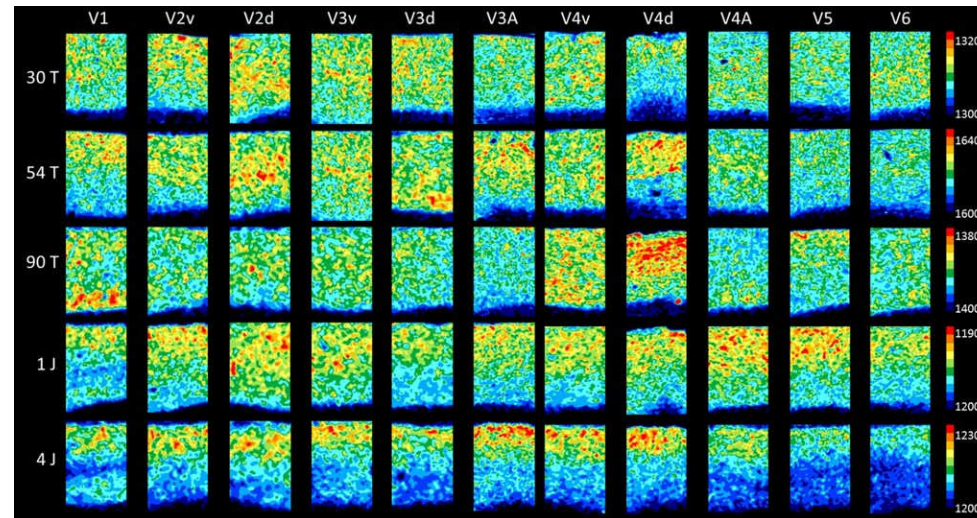


Abbildung 26: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von mGluR2/3 Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

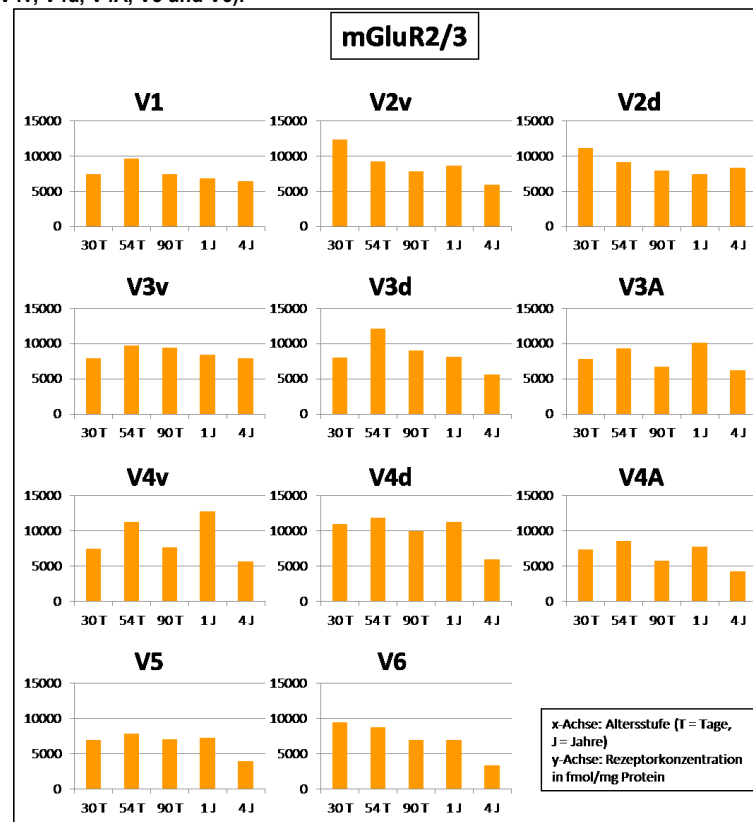


Abbildung 2: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von mGluR2/3 Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

niedrigste Konzentration von 5720 fmol/mg auf. Beim 1 Jahr alten Tier siedeln sich die meisten Areale in einem Konzentrationsrahmen von etwa 7000 bis 8000 fmol/mg an (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V4A, V5 und V6). Die Areale V3A, V4d und V4v zeigen die höchsten Konzentrationen von über 10000 fmol/mg, wobei V4v mit der deutlich höchsten Konzentration heraussticht (V3A: 10103 fmol/mg; V4d: 11225 fmol/mg; V4v: 12786 fmol/mg). Die letzte Altersstufe (4 Jahre) erreicht insgesamt die niedrigsten Konzentrationswerte, so dass ein Wert von 10000 fmol/mg nicht mehr überschritten wird. Der Großteil der Areale liegt im Bereich etwa zwischen 5000 und 8000 fmol/mg. Die Areale V4A, V5 und V6 weisen sogar Werte unterhalb 5000 fmol/mg auf (V4A: 4210 fmol/mg; V5: 3948 fmol/mg; V6: 3361 fmol/mg).

4.5.5 GABA_A

Zur Untersuchung der Rezeptorbindungsstellen des GABA_A-Rezeptors wurden die beiden Liganden Muscimol und SR95531 verwendet. Es folgen zuerst die Ergebnisse von Muscimol, danach die Ergebnisse von SR95531 und abschließend ein Vergleich der Ergebnisse beider Liganden.

Anhand der farbkodierten Autoradiogramme für den GABA_A-Rezeptor (Muscimol) (Abb. 28) erkennt man, dass bei den meisten Arealen für alle Altersstufen höhere Rezeptorkonzentrationen in den supragranulären Schichten vorkommen. Am deutlichsten erkennt man dies beim ältesten Tier („4 Jahre“), wobei es auch Areale gibt, wo diese Unterscheidung nicht so stark ausgeprägt ist, wie z.B. bei Areal V1 oder V3d. Bei den jüngeren Tieren gibt es bei verschiedenen Arealen ebenfalls keinen deutlichen Unterschied in den Konzentrationen zwischen supra- und infragranulären Schichten (z.B. V2v, V2d und V4v bei „30 Tage“, V3v, V3d, V3A, V4v, V5 und V6 bei „54 Tage“, V1 und V2d bei „90 Tage“). Anzumerken ist, dass die Konzentrationen für die Altersstufe „1 Jahr“ aus technischen Gründen nicht in dieser Arbeit berücksichtigt werden konnten, so dass diese nachfolgend für den Liganden Muscimol nicht aufgeführt werden.

Aus der folgenden Abbildung (Abb. 29) können die Werte für die mittlere Rezeptorkonzentration von agonistischen Bindungsstellen (Muscimol) der GABA_A Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale entnommen werden. Die Konzentrationen für die Altersstufe „1 J“ konnten aus technischen Gründen nicht in dieser Arbeit berücksichtigt werden und sind somit nachfolgend nicht mit aufgeführt.

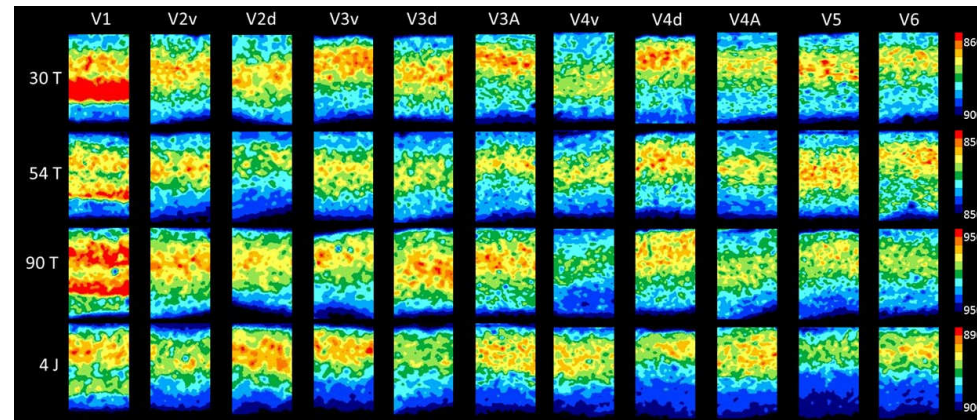


Abbildung 28: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von GABA_A der agonistischen Bindungsstellen (Muscimol) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

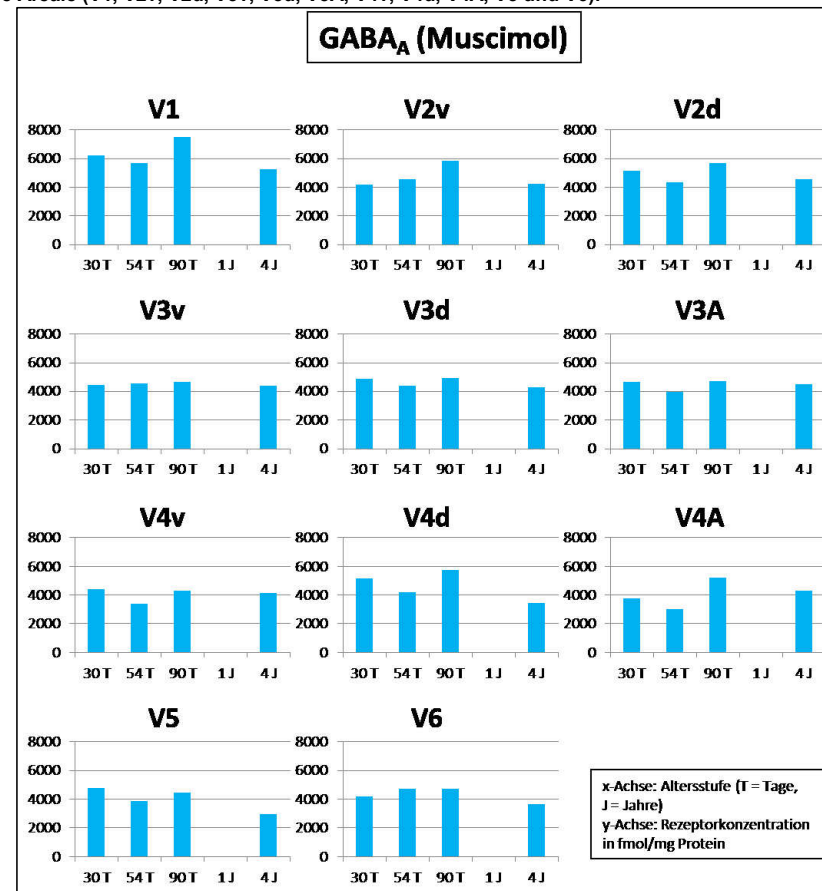


Abbildung 29: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von agonistischen Bindungsstellen der GABA_A (Muscimol) Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

Für die erste Altersstufe (30 Tage) liegen fast alle Areale in einem Konzentrationsbereich zwischen etwa 4000 und 5000 fmol/mg. Nur V1 ragt mit einer Konzentration von 6233 fmol/mg etwas heraus. Auch bei der nächsten Altersstufe (54 Tage) liegt ein Großteil der Areale sehr eng bei etwa 4000 bis 4700 fmol/mg beieinander (V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4d, V5 und V6). Geringere Konzentrationen tauchen bei den Arealen V4v und V4A auf (3399 fmol/mg und 2991 fmol/mg). Die höchste Rezeptorkonzentration von 5669 fmol/mg zeigt V1, wie auch schon bei der vorherigen Altersklasse. Die Altersstufe „90 T“ weist insgesamt für diesen Rezeptor die höchsten Konzentrationen auf. Die Areale V2v, V2d, V4d und V4A besitzen alle eine Konzentration von über 5000 fmol/mg (V2v: 5833 fmol/mg; V2d: 5657 fmol/mg; V4d: 5715 fmol/mg; V4A: 5211 fmol/mg). V1 erreicht sogar den Höchstwert von 7507 fmol/mg. Die restlichen Areale liegen bei einem Konzentrationslevel zwischen etwa 4200 und 4900 fmol/mg. Beim ältesten Tier ist das gesamte Konzentrationsniveau wieder niedriger, verglichen mit der Altersstufe „90 T“, so dass viele Areale sich in einem ähnlichen Bereich zwischen etwa 4100 und 4500 befinden (V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v und V4A). Eine noch geringere Konzentration zeigen V4d, V5 und V6 (V4d: 3431 fmol/mg; V5: 2954 fmol/mg; V6: 3655 fmol/mg). Schließlich zeigt V1, wie bei allen anderen Altersstufen auch, mit 5249 fmol/mg die höchste Rezeptorkonzentration.

Die Ausschnitte farbkodierter Autoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichtevertellung für die antagonistischen Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors, unter Verwendung des Liganden SR95531, zeigen grundlegend ähnliche Ergebnisse wie für den Liganden Muscimol (Abb. 30). Das älteste Tier („4 Jahre“) zeigt am deutlichsten, dass höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten vorliegen. Dies kann besonders gut bei den visuellen Arealen V3d, V3A, V4A und V6 nachvollzogen werden. Zum anderen zeigt sich bei der Altersstufe „90 Tage“ beispielsweise bei den Arealen V1, V3d oder V4v, dass der Konzentrationsunterschied zwischen den supra- und infragranulären Schichten nicht so deutlich ist. Dennoch scheinen die Konzentrationen in den supragranulären Schichten etwas höher zu sein. Abbildung 31 zeigt die mittleren Rezeptorkonzentrationen für die antagonistischen Bindungsstellen des GABA_A (SR95531) Rezeptors für alle Altersstufen und visuellen Areale. Für die Altersklasse „30 T“ liegen fast alle Areale in einem vergleichbaren Konzentrationsbereich zwischen etwa 2600 und 3400 fmol/mg. Nur V4v sticht mit einer sehr hohen Konzentration von 4715 fmol/mg heraus. Beim 54 Tage alten Tier werden insgesamt die höchsten Konzentrationen erreicht, so dass alle Areale einen Wert von

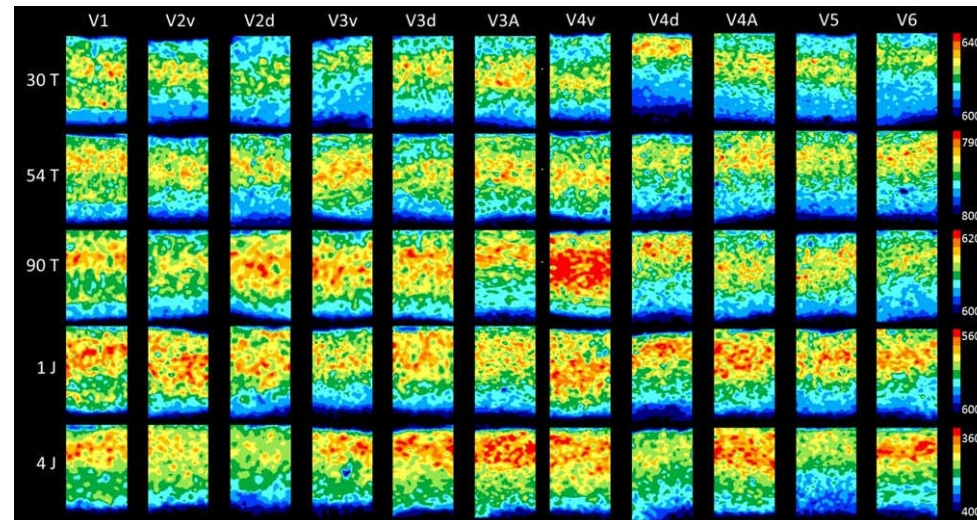


Abbildung 30: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichtevertellung (in fmol/mg Protein) der antagonistischen Bindungsstellen der GABA_A (SR95531) Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

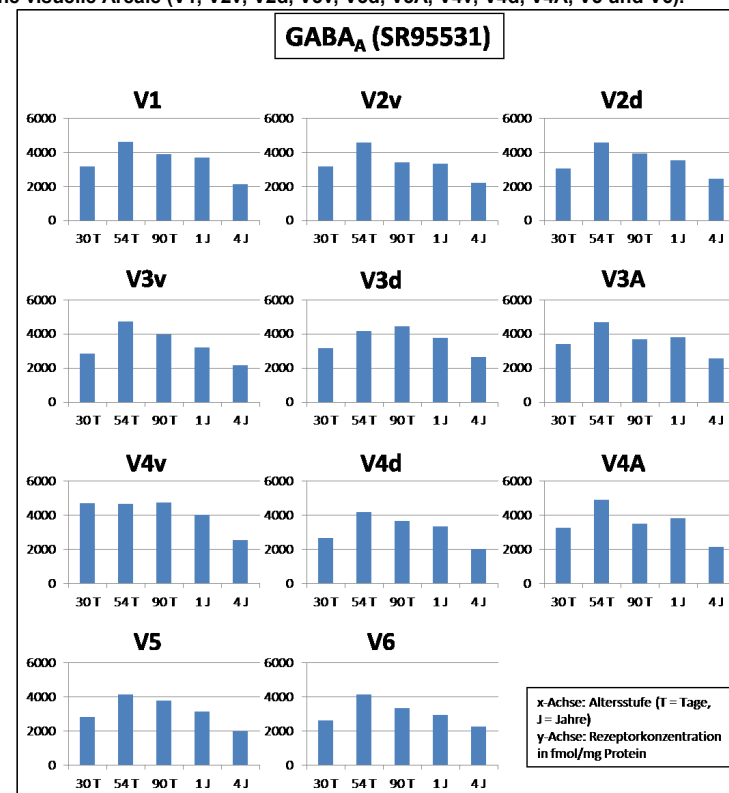


Abbildung 31: Mittlere Rezeptorkonzentrationen der antagonistischen Bindungsstellen der GABA_A (SR95531) Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

4000 fmol/mg überschreiten. Dabei zeigt V6 mit 4133 fmol/mg die niedrigste und V4A mit 4907 fmol/mg die höchste Konzentration. Bei der Altersstufe „90 T“ befinden sich die meisten Areale in einem Konzentrationsrahmen zwischen etwa 3400 und 3900 fmol/mg. Allein V3d und V4v zeigen höhere Konzentrationen über 4000 fmol/mg (V3d: 4463 fmol/mg; V4v: 4724 fmol/mg). Bei der nächsten Altersstufe (1 Jahr) verteilen sich der Großteil aller Areale auf einem Konzentrationslevel zwischen etwa 3300 und 3800 fmol/mg (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4d und V4A). V4v zeigt die höchste Konzentration mit 4000 fmol/mg. V5 und V6 weisen die niedrigsten Werte auf (V5: 3118 fmol/mg; V6: 2957 fmol/mg). Die insgesamt geringsten Rezeptorkonzentrationen im Vergleich mit den anderen Altersstufen verzeichnet das älteste Tier (4 Jahre). Dabei gibt es nur geringe Abweichungen in der Konzentration zwischen allen Arealen, so dass sich alle in einem Bereich zwischen etwa 2000 und 2600 fmol/mg bewegen.

Beim Vergleich der mittleren Rezeptorkonzentrationen beider Liganden (Muscimol und SR95531) für den GABA_A-Rezeptor kann man einige Auffälligkeiten feststellen. Bei Muscimol besitzt V1 für jede Altersstufe die höchste Konzentration, was bei SR95531 nicht auftritt. Bei SR95531 besitzt V4v häufig die höchste Rezeptorkonzentration (bei „30 T“, „90 T“ und „1 J“). Die insgesamt höchsten Konzentrationen kann man bei Muscimol für die Altersklasse „90 T“ verzeichnen, bei SR95531 bei „54 T“. Bei SR95531 kommen die niedrigsten Konzentrationen beim ältesten Tier („4 J“) vor. Bei Muscimol gibt es zwar auch einige Areale, die die niedrigsten Konzentrationswerte beim ältesten Tier aufweisen (z.B. V1, V4d, V5 oder V6), jedoch ist der Abstand zwischen den Konzentrationen bei Muscimol kleiner als bei SR95531. Bei Betrachtung der verschiedenen Altersklassen erkennt man für SR95531 bei vielen Arealen eine Tendenz, dass die Konzentrationen zunächst von „30 T“ auf „54 T“ auf ein Maximalwert ansteigen und danach sukzessiv mit dem Alter wieder absinken. Dies ist bei den Arealen V1, V2v, V2d, V3v, 4d, V5 und V6 der Fall. Diese Tendenz lässt sich bei Muscimol nicht ausmachen. Hier erkennt man beispielsweise für die Areale V3v, V3d, V3A und V6 ein eher gleichbleibendes Konzentrationsniveau über alle Altersstufen.

4.5.6 GABA_B

Die farbkodierten Autoradiogramme für den GABA_B Rezeptor zeigen, dass die Rezeptorkonzentrationen bei vielen Arealen gleichmäßig über die Kortexschichten verteilt sind, so dass man nicht immer deutlich Konzentrationsunterschiede zwischen den supra- und infragranulären Schichten erkennt (Abb. 32). Beispiele hierfür sind V1,

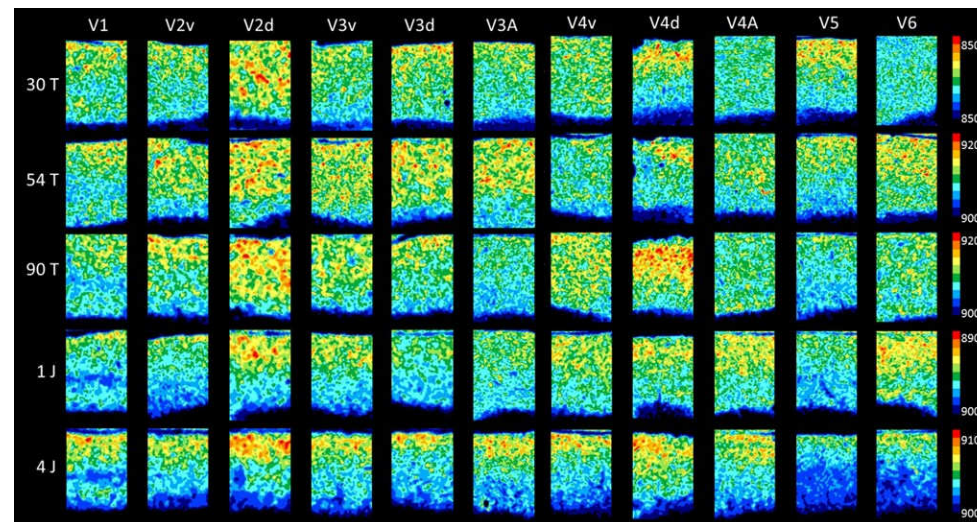


Abbildung 32: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von GABA_B Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

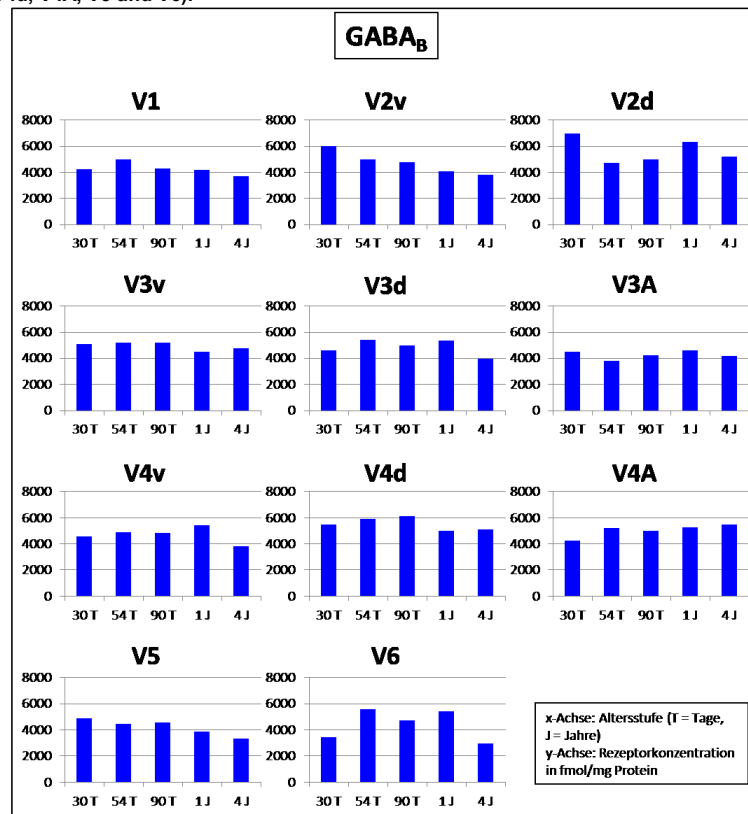


Abbildung 33: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von GABA_B Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

V2v, V3d, V4v, V4A, V6 bei „30 Tage“, V3v, V3d, V4v, V4A bei „54 Tage“ und V2d, V3v, V4v, V4A, V6 bei „90 Tage“. Die ältesten Tiere („1 Jahr“ und „4 Jahre“) zeigen für alle visuellen Areale höhere Rezeptorkonzentrationen in den supragranulären Schichten.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen der Altersstufe „30 T“ für den GABA_B Rezeptor liegen für die visuellen Areale V1, V3v, V3d, V3A, V4v, V4A und V5 im Bereich zwischen 4000 und 5000 fmol/mg (Abb. 33). Die niedrigste Konzentration besitzt V6 mit 3451 fmol/mg. Die restlichen Areale V2v, V2d und V4d liegen teilweise deutlich über 5000 fmol/mg (V2v: 6010 fmol/mg; V2d: 6984 fmol/mg; V4d: 5476 fmol/mg). Beim 54 Tage alten Tier liegen die Konzentrationen für die meisten Areale zwischen etwa 4500 und 5500 fmol/mg. Die geringste Konzentration tritt bei V3A mit 3802 fmol/mg auf und die höchste kommt bei V4d mit 5892 fmol/mg vor. Bei der Altersklasse „90 T“ bewegen sich die meisten Areale in einem Konzentrationsbereich zwischen 4500 und 5000 fmol/mg (V2v, V2d, V3d, V4v, V4A, V5 und V6). Leicht geringere Konzentrationen tauchen bei den Arealen V1 und V3A auf (4310 fmol/mg und 4260 fmol/mg). V3v erreicht einen Wert von 5192 fmol/mg und V4d den deutlichen Höchstwert mit 6091 fmol/mg. Bei der nächsten Altersstufe (1 Jahr) weichen die Konzentrationen zwischen den Arealen stärker ab. Die Areale V3d, V4v, V4d, V4A und V6 bewegen sich auf einem Konzentrationslevel zwischen 5000 und 5500 fmol/mg. V1, V2v, V3v und V3A besitzen Konzentrationen zwischen etwa 4000 und 4500 fmol/mg. Eine noch geringere und somit die niedrigste Konzentration mit 3877 fmol/mg zeigt V5. Die höchste Konzentration mit 6326 fmol/mg verzeichnet V2d. Bei der letzten Altersstufe zeigen die Areale V1, V2v, V3d, V3A und V4v sehr ähnliche Konzentrationswerte im Bereich zwischen 3700 und 4000 fmol/mg. V5 und V6 besitzen noch geringere Konzentrationen (3303 fmol/mg und 2960 fmol/mg). Die übrigen Areale liegen im Bereich zwischen 4800 und 5400 fmol/mg.

4.5.7 GABA_A assoziierte Benzodiazepin Bindungsstellen

Bei der Verteilung von GABA_A assoziierten Benzodiazepin Bindungsstellen, welche anhand von Ausschnitten aus farbkodierten Rezeptorautoradiogrammen angezeigt wird, erkennt man für den Großteil der Areale, dass die Konzentration in den supragranulären Schichten höher ist (Abb. 34). Auffällig ist, dass dieses Ergebnis bei V1 für fast alle Altersklassen („30 Tage“ ausgenommen) nicht zutrifft, da hier kaum ein Unterschied zwischen den supra- und infragranulären Schichten zu sehen ist. Bei V4A

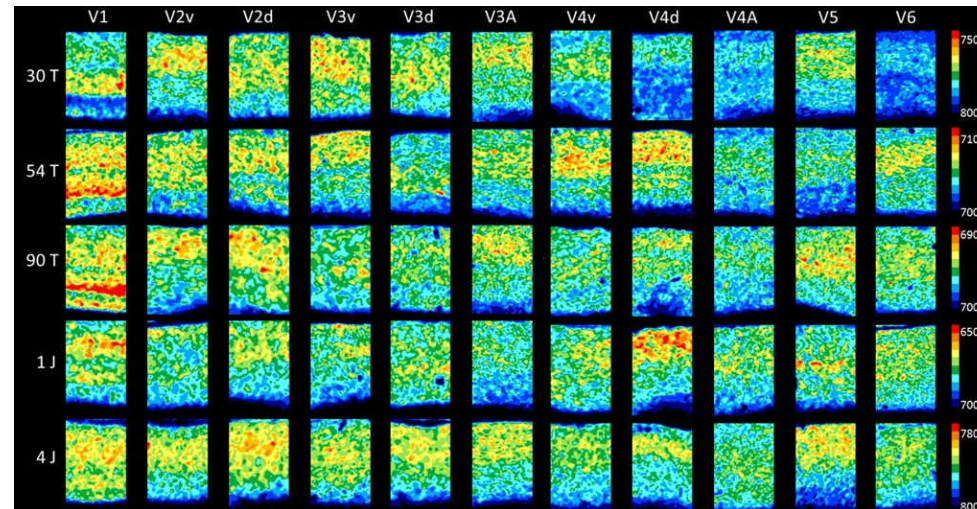


Abbildung 34: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von GABA_A assoziierten Benzodiazepin Bindungsstellen für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

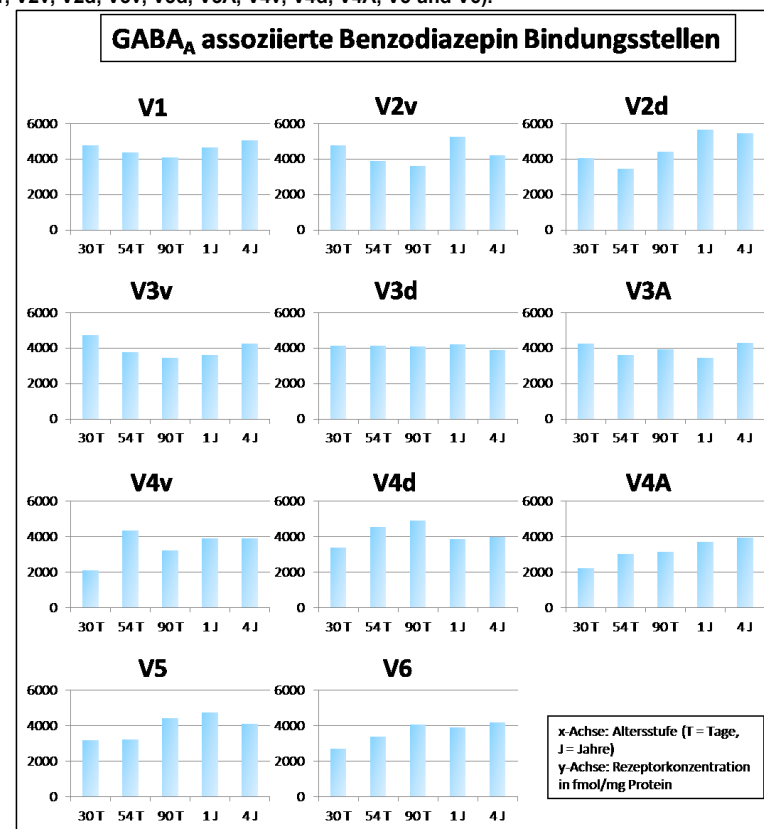


Abbildung 35: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von GABA_A assoziierten Benzodiazepin Bindungsstellen (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

scheinen die Konzentrationen bei den supra- und infragranulären Schichten bei den Altersklassen „30 Tage“, „54 Tage“, „90 Tage“ und „4 Jahre“ auf gleichem Niveau zu sein.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 35) zeigt die mittleren Rezeptorkonzentrationen von GABA_{A/BZ} Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale. Bei der Altersklasse „30 T“ liegen die Areale V1, V2v, V2d, V3v, V3d und V3A in einem Konzentrationsbereich zwischen 4000 und 4700 fmol/mg. Die Areale V4d, V5 und V6 weisen geringere Konzentrationen in einer Spanne von 2700 und 3400 fmol/mg auf. Nochmal deutlich niedrigere Werte gibt es für V4v und V4A (2129 fmol/mg und 2229 fmol/mg). Bei der folgenden Altersstufe (54 Tage) liegen die Areale V1, V3d, V4v und V4d im Bereich der höchsten Konzentrationen bei etwa 4100 bis 4500 fmol/mg. Die restlichen Areale gruppieren sich auf einem Konzentrationsniveau zwischen 3000 und 3800 fmol/mg ein. Bei der Altersklasse „90 T“ gibt es einige Areale mit Konzentrationswerten zwischen 4000 und 4400 fmol/mg (V1, V2d, V3d, V3A, V5 und V6). Teilweise erheblich geringere Werte weisen die Areale V2v, V3v, V4v und V4A auf (V2v: 3621 fmol/mg; V3v: 3458 fmol/mg; V4v: 3237 fmol/mg; V4A: 3137 fmol/mg). Die höchste Rezeptorkonzentration mit 4908 fmol/mg zeigt V4d. Beim 1 Jahr alten Tier befinden sich die Areale V3v, V3d, V4v, V4d, V4A und V6 im Konzentrationsrahmen zwischen etwa 3600 bis 4200 fmol/mg. Die geringste Konzentration besitzt V3A mit 3434 fmol/mg. V1 und V5 besitzen größere Konzentrationswerte als der Großteil der Areale (4661 fmol/mg und 4746 fmol/mg). Doch die mit Abstand höchsten Konzentrationen gibt es bei V2v und V2d (5243 fmol/mg und 5658 fmol/mg). Beim ältesten Tier liegen die Konzentrationen fast für alle Areale sehr dicht in einem Bereich zwischen 3900 und 4200 fmol/mg beieinander. Nur die Areale V1 und V2d weisen deutlich höhere Werte auf (5061 fmol/mg und 5447 fmol/mg).

4.5.8 M₁

Die farbkodierten Autoradiogramme für die M₁ Rezeptoren stellen eine Rezeptordichtevertellung da, bei der deutlich zu erkennen ist, dass für alle Altersstufen höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten vorliegen (Abb. 36). Die scheinbar niedrigsten Konzentrationen in den infragranulären Schichten tauchen beim ältesten Tier („4 Jahre“) auf.

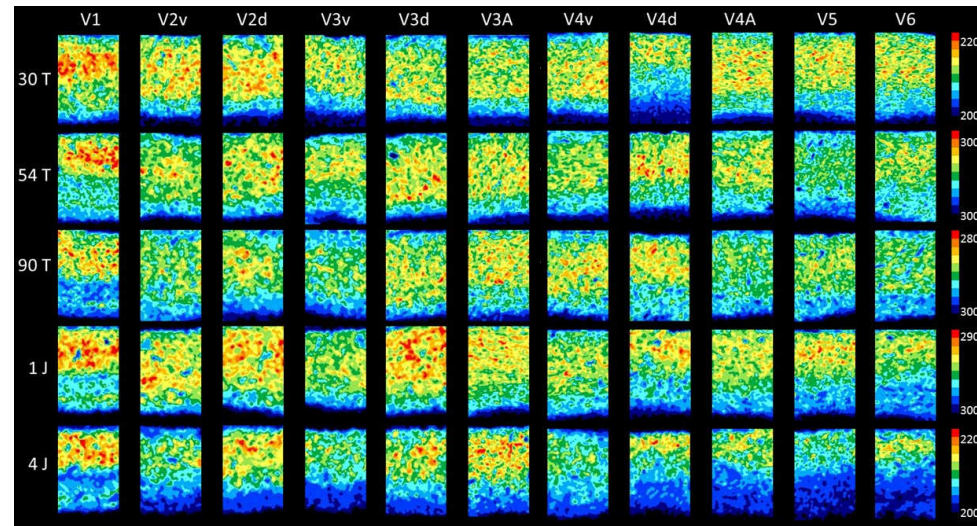


Abbildung 36: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von M_1 Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

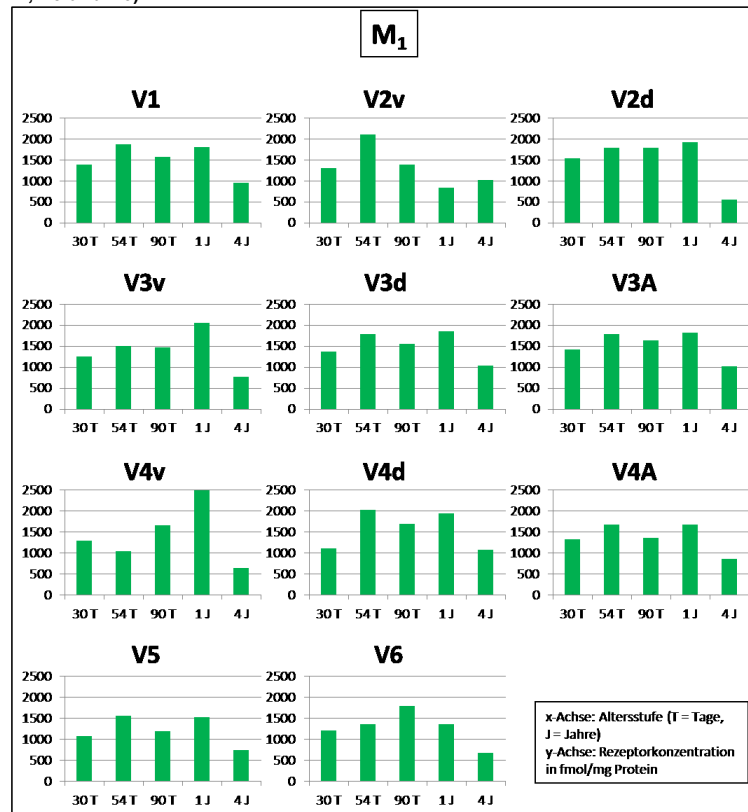


Abbildung 37: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von M_1 Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen von M_1 Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale sind in Abb. 37 aufgeführt. Bei der Altersstufe „30 T“ zeigt V2d die höchste Rezeptorkonzentration mit 1542 fmol/mg. Ein großer Anteil der Areale liegt in einem Konzentrationsbereich zwischen 1200 und 1500 fmol/mg. Lediglich V4d und V5 zeigen noch geringere Werte (V4d: 1111 fmol/mg; V5: 1080 fmol/mg). Bei der nächsten Altersstufe (54 Tage) ist das Konzentrationsniveau insgesamt höher, so dass einige Areale sich im Bereich zwischen etwa 1500 und 2000 fmol/mg ansiedeln (V1, V2d, V3v, V3d, V3A, V4d, V4A und V5). Die höchste Konzentration hat V2v mit 2107 fmol/mg. V6 besitzt eine geringere Konzentration von 1351 fmol/mg und V4v zeigt den mit Abstand niedrigsten Konzentrationswert 1033 fmol/mg. Beim 90 Tage alten Tier befinden sich die meisten Areale in einem Bereich zwischen 1300 und 1700 fmol/mg. Nur V5 weist eine noch niedrigere Konzentration von 1194 fmol/mg auf. Bei der Altersstufe „1 J“ liegen viele Areale im Konzentrationsrahmen zwischen etwa 1500 und 2000 fmol/mg. Eine geringere Konzentration von 1359 fmol/mg taucht bei V6 auf und den deutlich geringsten Wert zeigt V2v mit 833 fmol/mg. V4v hebt sich mit der höchsten Konzentration von 2763 fmol/mg ebenfalls klar von den meisten anderen Arealen ab. Das älteste Tier (4 Jahre) weist insgesamt die geringsten Konzentrationen auf, so dass sich alle Areale in einem Konzentrationsbereich von etwa 500 bis 1000 fmol/mg bewegen.

4.5.9 M_2

Zur Untersuchung der Rezeptorbindungsstellen des M_2 -Rezeptors wurden die beiden Liganden Oxotremorin und AFDX verwendet. Es folgen zuerst die Ergebnisse von Oxotremorin, danach die Ergebnisse von AFDX und abschließend ein Vergleich der Ergebnisse beider Liganden.

Anhand der Farbkodierung der Autoradiogramme der agonistischen Bindungsstellen der M_2 Rezeptoren (Oxotremorin) erkennt man zunächst sehr gut, dass gerade für das Areal V1 bei allen Altersstufen eine deutlich höhere Konzentration in den supra- und infragranulären Schichten vorliegt als bei den übrigen Arealen (Abb. 38). Für die Altersstufen „30 Tage“ und „54 Tage“ scheinen die infragranulären Schichten geringfügig höhere Konzentrationen aufzuweisen, was man gut beim Areal V5 erkennen kann. Bei den Altersstufen „90 Tage“ und „1 Jahr“ gleichen sich die Konzentrationen zwischen supra- und infragranulären Schichten an. Beim ältesten Tier („4 Jahre“) weisen die supragranulären Schichten leicht höhere Konzentrationen auf

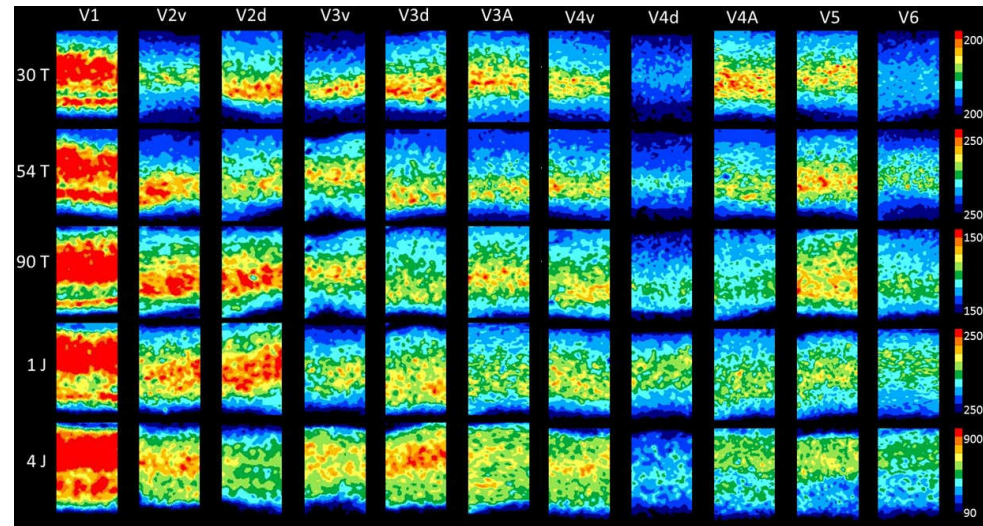


Abbildung 38: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) der agonistischen Bindungsstellen von M_2 (Oxotremorin) Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

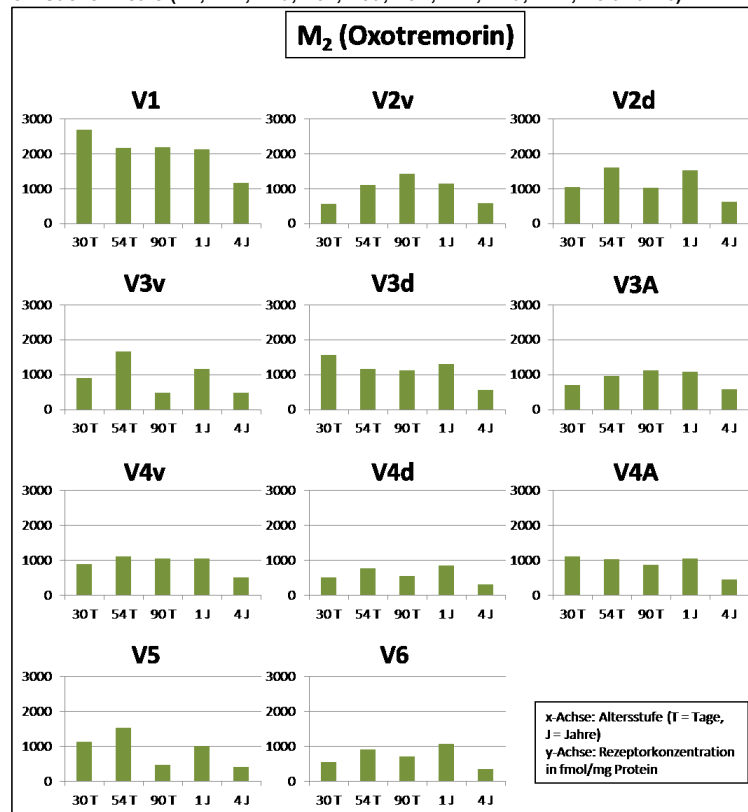


Abbildung 39: Mittlere Rezeptorkonzentrationen der agonistischen Bindungsstellen von M_2 (Oxotremorin) Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

(z.B. bei V4A, V5 und V6), wobei dies auch nicht bei allen Arealen deutlich zum Vorschein tritt.

Die nachfolgende Abbildung 39 zeigt die mittleren Rezeptorkonzentrationen der agonistischen Bindungsstellen für M₂ Rezeptoren, unter Verwendung des Liganden Oxotremorin, für alle Altersstufen und visuellen Areale. Bei der ersten Altersstufe (30 Tage) befinden sich die Areale V2d, V3v, V4A und V5 in einem Konzentrationsbereich um etwa 1000 fmol/mg. Die Areale V2v, V3A, V4d und V6 zeigen dagegen niedrigere Konzentrationen von 500 bis 700 fmol/mg. Eine höhere Konzentration deutlich über 1000 fmol/mg kann V3d mit 1563 fmol/mg verzeichnen. Die jedoch mit Abstand höchste Konzentration besitzt V1 mit 2690 fmol/mg. Bei der Altersklasse „54 T“ liegen die Areale V2v, V3d, V3A, V4v, V4A und V6 in einem niedrigeren Konzentrationsbereich zwischen etwa 900 und 1200 fmol/mg. Eine noch geringere Konzentration kann nur V4d mit 766 fmol/mg vorweisen. Die Areale V2d, V3v und V5 zeigen Konzentrationen um etwa 1500 fmol/mg. Die erneut höchste Konzentration besitzt V1 mit 2171 fmol/mg. Beim 90 Tage alten Tier liegen die Areale V2d, V3d, V3A, V4v und V4A in einem Bereich um etwa 1000 fmol/mg. Teilweise deutlich niedrigere Werte erreichen V3v, V4d, V5 und V6 (V3v: 494 fmol/mg; V4d: 540 fmol/mg; V5: 462 fmol/mg; V6: 696 fmol/mg). Eine Konzentration deutlich über 1000 fmol/mg besitzt V2v mit 1423 fmol/mg. Die höchste Konzentration zeigt V1 mit 2184 fmol/mg. Bei der nächsten Altersklasse (1 Jahr) liegen erneut viele Areale im Bereich um etwa 1000 fmol/mg, wozu V2v, V3v, V3d, V3A, V4v, V4A, V5 und V6 gehören. V4d kann die geringste Konzentration mit 848 fmol/mg aufweisen. Eine höhere Konzentration als der Großteil der anderen Areale mit 1523 fmol/mg hat V2d und die wiederholt höchste Konzentration besitzt V1 mit 2138 fmol/mg. Das älteste Tier (4 Jahre) zeigt die insgesamt geringsten Konzentrationswerte, wobei fast alle Areale sich in einem Konzentrationsbereich zwischen etwa 300 bis 600 fmol/mg bewegen. Auch bei diesem Tier, wie auch bei allen anderen Altersstufen, zeigt V1 die höchste Rezeptorkonzentration mit 1165 fmol/mg.

Die farbkodierten Ausschnitte der Rezeptorautoradiogramme der antagonistischen Bindungsstellen für den M₂ Rezeptor (AFDX) zeigen zunächst, dass für das visuelle Areal V1 die höchsten Konzentrationen in den supra- und infragranulären Schichten bei allen Altersstufen im Vergleich zu allen anderen Arealen vorkommen (Abb. 40). Dies konnte auch für den Liganden Oxotremorin beobachtet werden. Des Weiteren kommen bei den Altersstufen „30 Tage“ und „54 Tage“ leicht höhere Konzentrationen

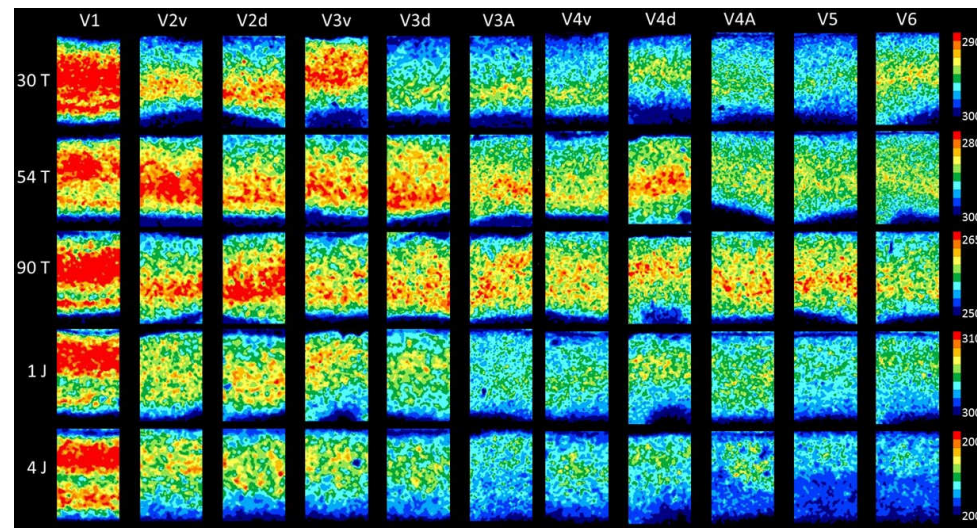


Abbildung 40: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) der antagonistischen Bindungsstellen von M_2 (AFDX) Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

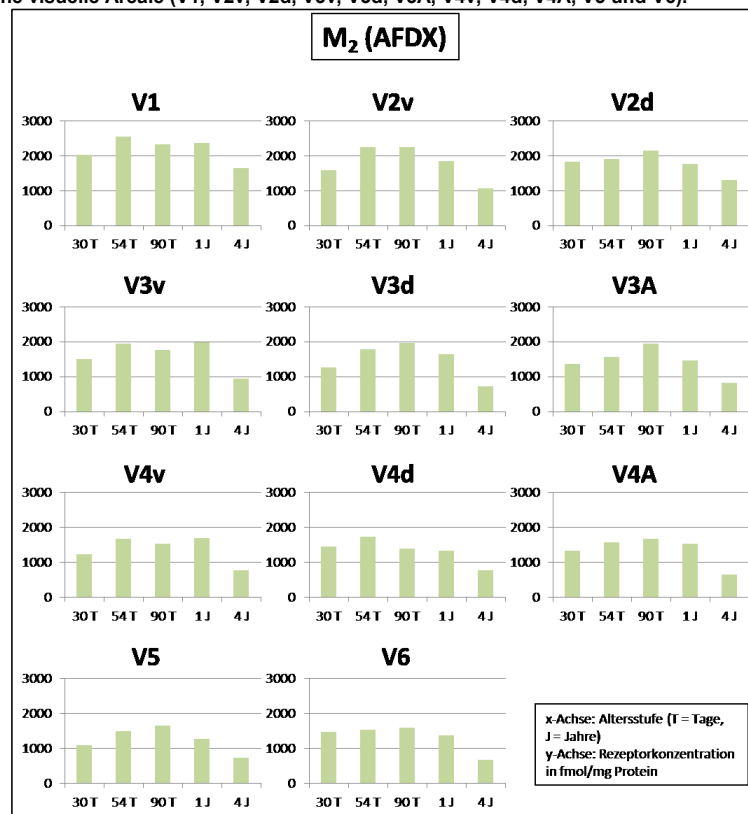


Abbildung 41: Mittlere Rezeptorkonzentrationen der antagonistischen Bindungsstellen von M_2 (AFDX) Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

in den infragranulären Schichten vor. Dies ist sehr gut bei den Arealen V3d, V3A, V4v („30 Tage“) und V2d, V3v, V3d („54 Tage“). Bei der Altersstufe „90 Tage“ ist bei vielen Arealen nicht gut zu erkennen, in welchen Schichten die höchsten Konzentrationen liegen, da die Konzentrationen nahe beieinander liegen zu scheinen. Ab der Altersstufe „1 Jahr“ kommen dann mehr visuelle Areale vor, bei denen höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten auftauchen, wie bei den Arealen V3v, V4d, V5 und V6. Beim ältesten Tier („4 Jahre“) dominieren höhere Konzentrationen bei allen Arealen in den supragranulären Schichten.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen der antagonistischen Bindungsstellen für M₂ Rezeptoren, unter Verwendung des Liganden AFDX, für alle Altersstufen und visuellen Areale können Abbildung 41 entnommen werden. Bei dem jüngsten Tier liegen die meisten Areale auf einem Konzentrationslevel zwischen etwa 1200 und 1500 fmol/mg (V2v, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A und V6). Die geringste Konzentration besitzt V5 mit 1087 fmol/mg und die höchsten Konzentrationen zeigen V1 und V2d (2028 fmol/mg und 1824 fmol/mg). Bei der nächsten Altersklasse liegt insgesamt das Konzentrationsniveau höher, so dass der Großteil der Areale sich in einem Bereich zwischen etwa 1500 und 2000 fmol/mg bewegt. Lediglich die Areale V1 und V2v zeigen Konzentrationswerte über 2000 fmol/mg (2556 fmol/mg und 2260 fmol/mg). Die Altersstufe „90 T“ zeigt mehrere Areale im Bereich um die 2000 fmol/mg und leicht darüber (V1, V2v, V2d, V3d und V3A). Die übrigen Areale siedeln sich in einem Bereich zwischen etwa 1400 bis 1700 fmol/mg an. Beim 1 Jahr alten Tier befinden sich die meisten Areale in einem Bereich zwischen etwa 1300 und 1600 fmol/mg (V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6). Noch höhere Konzentrationswerte können V2v, V2d und V3v erzielen (V2v: 1850 fmol/mg; V2d: 1776 fmol/mg; V3v: 1983 fmol/mg). Die mit Abstand höchste Konzentration tritt bei V1 mit 2369 fmol/mg auf. Bei dem ältesten Tier (4 Jahre) sind die Konzentrationswerte am niedrigsten im Vergleich zu allen anderen Altersstufen. Dabei befinden sich die meisten Areale unterhalb von 1000 fmol/mg in einem Konzentrationsrahmen zwischen 600 und 1000 fmol/mg (V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6). Werte über 1000 fmol/mg erreichen V1, V2v und V2d (V1: 1640 fmol/mg; V2v: 1066 fmol/mg; V2d: 1310 fmol/mg), wobei V1 die höchste Konzentration, wie auch bei allen anderen Altersstufen, besitzt.

Beim Vergleich der mittleren Rezeptorkonzentrationen beider Liganden (Oxotremorin und AFDX) für den M₂-Rezeptor fällt zunächst auf, dass bei beiden Liganden für das Areal V1 für alle Altersstufen die höchsten Konzentrationen vorkommen. Der

Unterschied von V1 zu den anderen Arealen ist bei Oxotremorin noch viel deutlicher als bei AFDX. Bei AFDX ist auffällig, dass oft die höchste Rezeptorkonzentration bei der Altersstufe „90 Tage“ erreicht ist und danach wieder absinkt. Dies trifft auf die Areale V2v, V2d, V3d, V3A, V4A, V5 und V6 zu. Im Gegensatz dazu ist bei Oxotremorin zu beobachten, dass die Konzentration bei der Altersstufe „90 Tage“ absinkt, bei „1 Jahr“ wieder ansteigt und bei „4 Jahre“ wieder abfällt (z.B. bei V2d, V3v, V3d, V4d, V4A, V5 und V6). Lediglich die Areale V2v und V3A zeigen eine altersbedingte Entwicklung, wie sie größtenteils bei AFDX vorkommt. Die insgesamt niedrigste Konzentration für ein Areal besitzt vorwiegend das älteste Tier („4 Jahre“), was sowohl bei Oxotremorin als auch bei AFDX zutrifft. Beim Vergleich der Konzentrationsniveaus liegt das von AFDX etwas höher (bei 1500-2000 fmol/mg im Vergleich zu 1000 fmol/mg).

4.5.10 M₃

Die Rezeptordichtevertellung für M₃ Rezeptoren, welche anhand von farbkodierten Autoradiogrammen in Abb. gezeigt wird, zeigt für den Großteil aller Areale und Altersstufen, dass gerade in den supragranulären Schichten eine höhere Konzentration vorliegt (Abb. 42). Es fällt auf, dass gerade bei V1 für die Altersklassen „30 Tage“, „54 Tage“, „90 Tage“ und „1 Jahr“ ein Anstieg der Konzentration beim Übergang zu den infragranulären Schichten vorliegt. Darüber hinaus gibt es auch innerhalb der Altersstufen Ausnahmen, wo es keinen sichtbaren Unterschied bei den Konzentrationen zwischen supra- und infragranulären Schichten gibt (V3A, V4v bei „30 Tage“, V3v, V4v bei „54 Tage“, V2d, V3v, V3d bei „90 Tage“).

Die folgende Abbildung (Abb. 43) fasst die mittleren Rezeptorkonzentrationen für M₃ Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale zusammen. Bei der Altersstufe „30 T“ liegt ein Großteil der Areale in einem vergleichbaren Konzentrationsbereich um etwa 3000 fmol/mg (V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V5). Die restlichen Areale V1, V2v, V2d und V3v besitzen deutlich höhere Konzentrationen (V1: 3611 fmol/mg; V2v: 3942 fmol/mg; V2d: 3614 fmol/mg; V3v: 3833 fmol/mg). Bei der nächsten Altersklasse (54 Tage) gibt es wenige Abweichungen unter den Arealen, so dass fast alle Areale in einem Konzentrationsbereich zwischen etwa 2500 und 3300 fmol/mg liegen. Allein V4d sticht mit einer weitaus höheren Konzentration von 3864 fmol/mg heraus. Ebenso bei dem 90 Tage alten Tier liegen die meisten Areale in einem ähnlichen Konzentrationsbereich zwischen etwa 2600 und 3100 fmol/mg. Lediglich die Areale

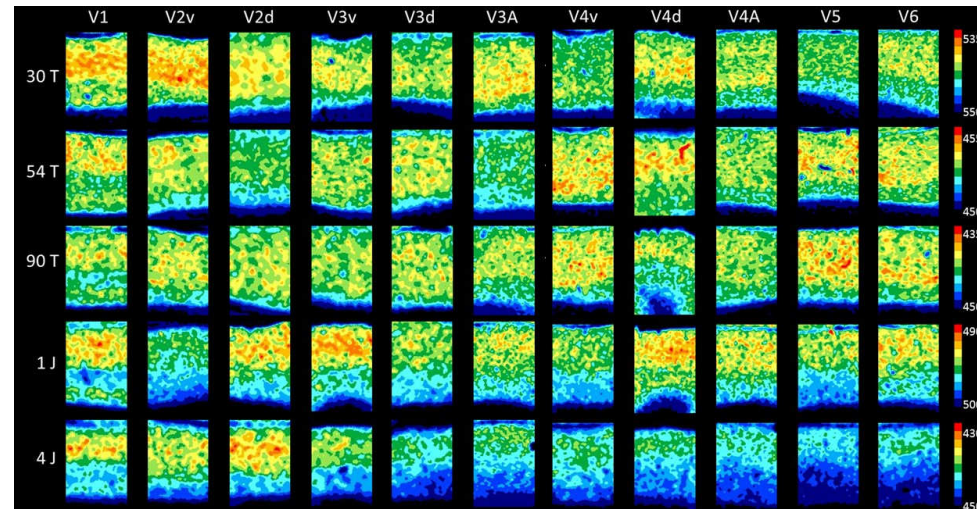


Abbildung 42: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von M_3 Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

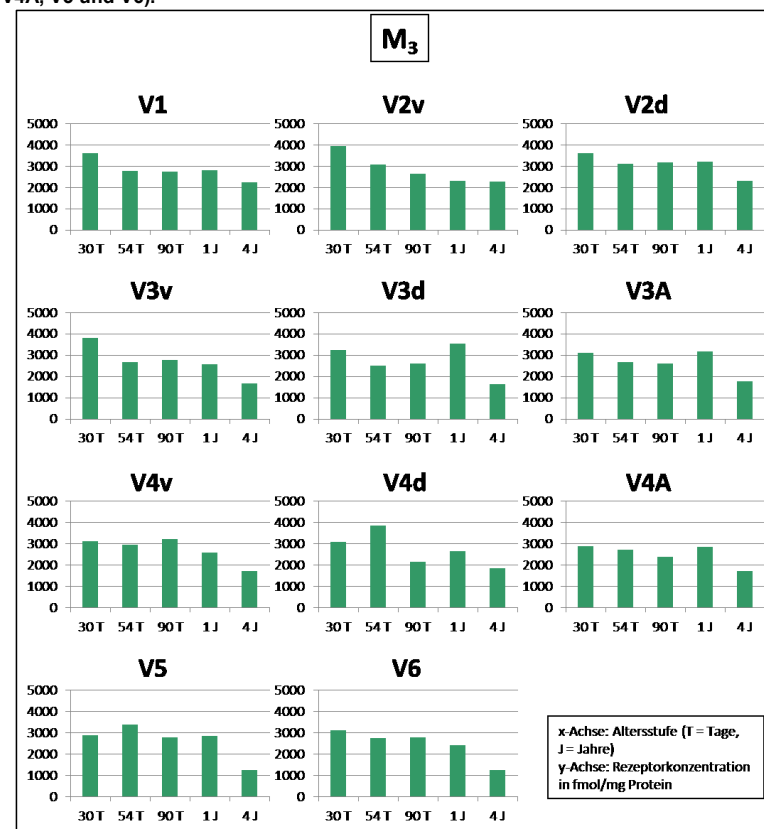


Abbildung 43: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von M_3 Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

V4d und V4A weichen mit geringeren Werten davon ab (2139 fmol/mg und 2365 fmol/mg). Für die Altersstufe „1 J“ besitzen V1, V2d, V3v, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6 Konzentrationen von etwa 2500 bis 3200 fmol/mg. Die höchste Rezeptorkonzentration kann V3d mit 3551 fmol/mg vorweisen und die niedrigste Konzentration V2v mit 2321 fmol/mg. Beim ältesten Tier finden sich die insgesamt geringsten Konzentrationen, so dass nur noch V1, V2v und V2d Werte über 2000 fmol/mg erreichen (V1: 2243 fmol/mg; V2v: 2279 fmol/mg; V2d: 2305 fmol/mg). Alle anderen Areale siedeln sich im Bereich zwischen 1000 und 2000 fmol/mg an, wobei V5 und V6 die niedrigsten Werte besitzen (1254 fmol/mg und 1234 fmol/mg).

4.5.11 $\alpha_4\beta_2$ nikotinisch cholinergischer Rezeptor

Die Farbkodierung der Rezeptorautoradiogramme von $\alpha_4\beta_2$ nikotinisch cholinergen Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale zeigt, dass das Konzentrationsniveau insgesamt sehr niedrig ist, so dass beispielsweise beim ältesten Tier („4 Jahre“) kaum noch farbliche Unterschiede auszumachen sind bzw. die Schichten erst gar nicht aufgrund zu geringer Konzentrationen visuell hervorgehoben werden konnten (Abb. 44). Beim jüngsten Tier („30 Tage“) scheinen vorwiegend die infragranulären Schichten leicht höhere Konzentrationen zu besitzen, wobei es auch Areale, wie V4d, V5 und 6, mit höheren Konzentrationen in den supragranulären Schichten gibt. Bei der Altersstufe „54 Tage“ ist es nicht immer klar auszumachen, welche Schichten die höheren Konzentrationen besitzen, da sie sich farblich ähneln. Das Areal V4d zeigt dabei noch am deutlichsten, dass höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten vorkommen. Beim 90 Tage alten Tier scheinen V3v und V4v eher höhere Konzentrationen in den infragranulären Schichten zu besitzen. Bei V4d kommen die höheren Konzentrationen erneut in den supragranulären Schichten vor. Bei den übrigen Arealen liegen die Konzentrationen in beiden Schichtbereichen sehr nah beieinander. Beim 1 Jahr alten Tier erkennt man für alle Areale, dass die Konzentration in den infragranulären Schichten abnimmt. Beim ältesten Tier sind nur noch vereinzelte Farbpunkte zu sehen, so dass hier kein deutlicher Unterschied zwischen supra- und infragranulären Schichten beobachtet werden kann.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen für den $\alpha_4\beta_2$ nikotinisch cholinergen Rezeptor für alle Altersstufen und visuellen Areale (Abb. 45) sind im Vergleich zu allen anderen Rezeptoren im niedrigsten Konzentrationsbereich. Bei der Altersstufe „54 T“ bewegen sich so gut wie alle Areale in einem Konzentrationsbereich um etwa 100 fmol/mg. Mit

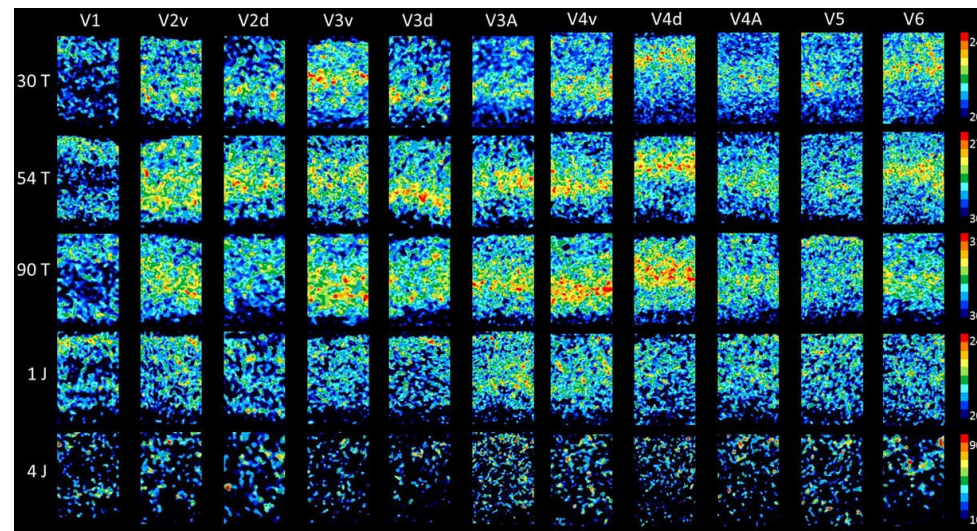


Abbildung 44: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von $\alpha_4\beta_2$ nikotinisch cholinergen Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

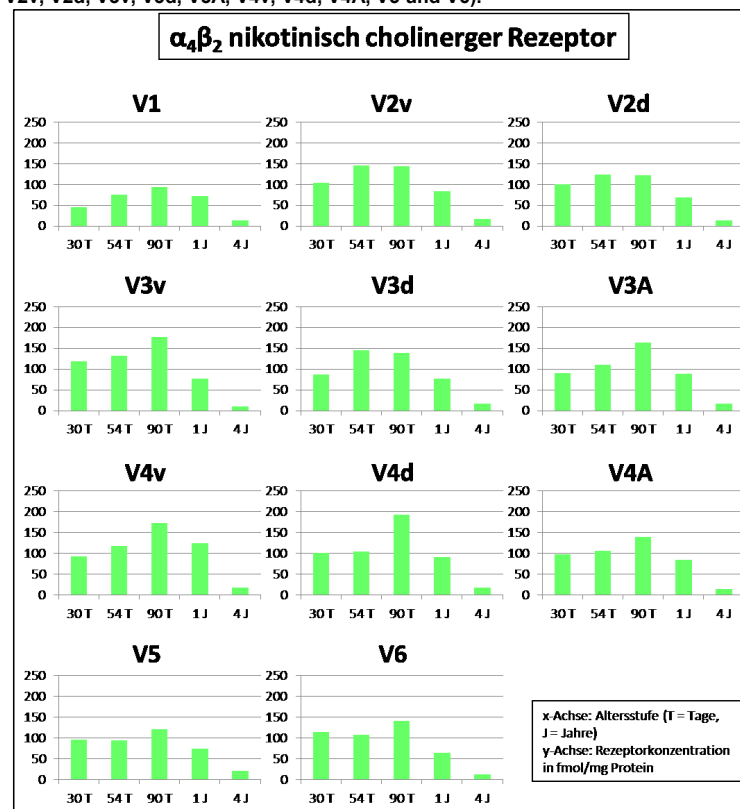


Abbildung 45: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von $\alpha_4\beta_2$ nikotinisch cholinergen Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

einer leicht höheren Konzentration erzielt V6 mit 115 fmol/mg den höchsten Wert. Allein V1 weicht mit der klar niedrigsten Konzentration von 45 fmol/mg von allen anderen Arealen ab. Bei der nächsten Altersstufe (54 Tage) liegt insgesamt ein höheres Konzentrationsniveau im Vergleich zur vorherigen Altersklasse vor. Dabei zeigen V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6 vergleichbare Konzentrationen um etwa 100 fmol/mg. Die Areale V2v, V2d, V3v und V3d liegen alle zwischen 100 bis 150 fmol/mg. Den geringsten Konzentrationswert besitzt V1 mit 76 fmol/mg. Die maximalen Konzentrationen werden bei der Altersstufe „90 T“ erreicht, wobei V3v, V3A, V4v und V4d Konzentrationen über 150 fmol/mg aufweisen (V3v: 177 fmol/mg; V3A: 164 fmol/mg; V4v: 173 fmol/mg; V4d: 193 fmol/mg). Die restlichen Areale, mit Ausnahme von V1, gruppieren sich bei Konzentrationen zwischen 100 und 150 fmol/mg ein. V1 zeigt die niedrigste Konzentration mit 93 fmol/mg. Beim 1 Jahr alten Tier liegen fast alle Areale in einem ähnlichen Bereich zwischen 50 und 100 fmol/mg. Allein V4v kann mit der höchsten Konzentration von 124 fmol/mg herausragen. Das älteste Tier (4 Jahre) zeigt im Vergleich mit den anderen Altersklassen die geringsten Konzentrationen, so dass alle Areale Werte zwischen etwa 10 und 20 fmol/mg besitzen.

4.5.12 α_1

Die farbkodierten Autoradiogramme für α_1 Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale zeigen ein Rezeptordichteverteilungsmuster, bei dem die höheren Konzentrationen in den supragranulären Schichten auftauchen (Abb. 46). Bei den Altersklassen „1 Jahr“ und „4 Jahre“ ist zudem noch auffällig, dass beim Areal V4d in den infragranulären Schichten höhere Konzentrationen vorzukommen scheinen, wodurch zwar immer noch insgesamt höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten vorkommen, jedoch der Unterschied zwischen beiden Schichtbereichen nicht so groß ist wie bei den anderen Arealen in den jeweiligen Altersstufen.

Anhand der mittleren Rezeptorkonzentrationen für den α_1 Rezeptor für alle Altersstufen und visuellen Areale (Abb. 47) erkennt man, dass die meisten Areale beim 30 Tage alten Tier im Konzentrationsbereich zwischen etwa 500 und 600 fmol/mg liegen (V2v, V3d, V3A, V4v, V4A, V5 und V6). Die höchste Konzentration zeigt V2d mit 640 fmol/mg. Die Areale V1, V3v und V4d befinden sich im geringsten Konzentrationsrahmen (V1: 375 fmol/mg; V3v: 438 fmol/mg; V4d: 370 fmol/mg). Bei der Altersklasse „54 T“ gibt es zum einen einige Areale, wie V1, V3v, V4d und V6, die

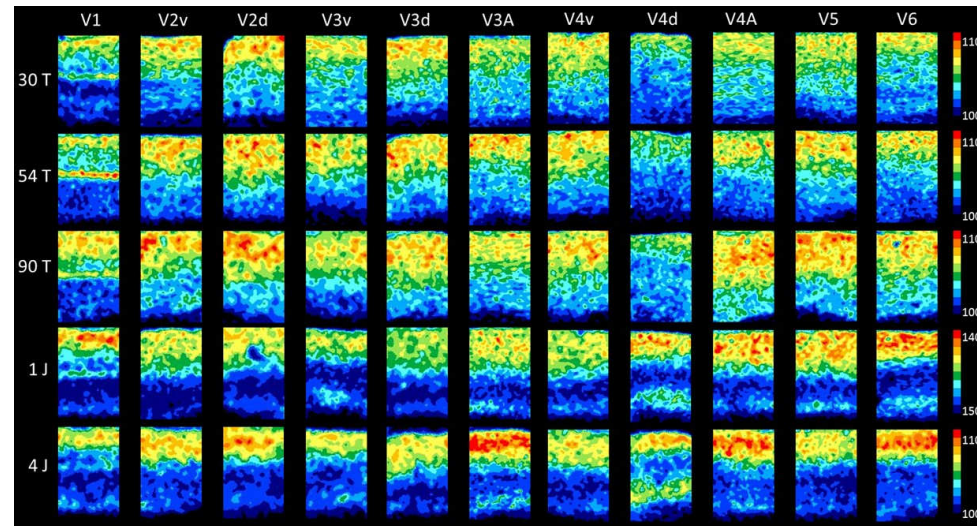


Abbildung 46: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von α_1 Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

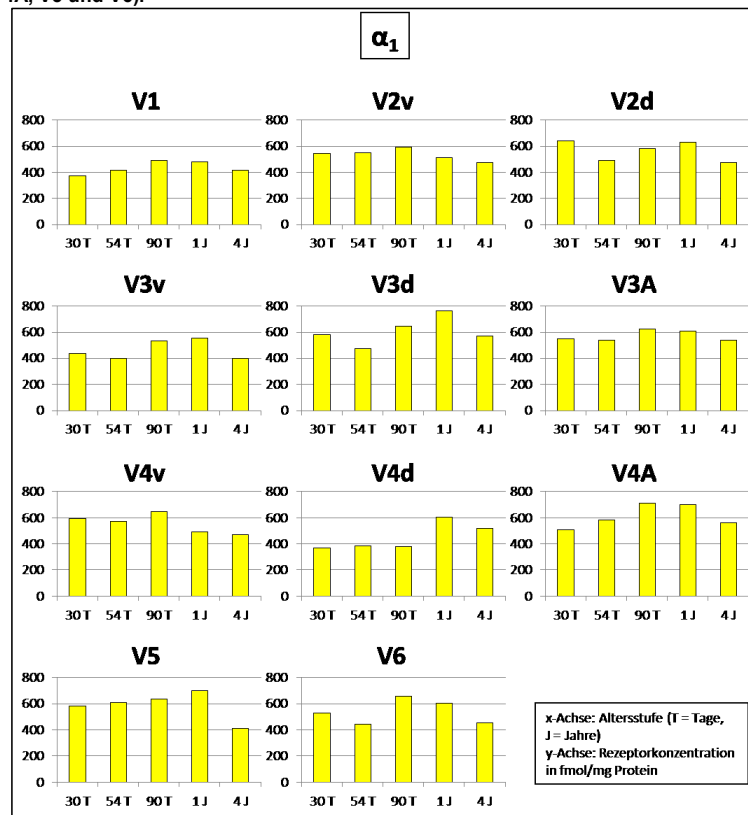


Abbildung 47: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von α_1 Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

sich in einem Bereich um etwa 400 fmol/mg bewegen. Alle anderen Arealen weisen Konzentrationen zwischen etwa 500 und 600 fmol/mg auf. Bei der Altersstufe „90 T“ liegt das Konzentrationslevel insgesamt höher als die vorherigen beiden Altersstufen, so dass die meisten Areale eine Konzentration über 600 fmol/mg erzielen (V3d, V3A, V4v, V4A, V5 und V6). Dabei zeigt V4A mit 708 fmol/mg die höchste Konzentration. Die übrigen Areale reihen sich bei Konzentrationen zwischen 500 und 600 fmol/mg ein. Nur V4d besitzt eine deutlich niedrigere Konzentration mit 377 fmol/mg und stellt damit den geringsten Konzentrationswert. Auch bei der nächsten Altersstufe (1 Jahr) gibt es ein ähnlich hohes Konzentrationsniveau wie zuvor (90 Tage), so dass erneut die meisten Areale Konzentrationen von 600 fmol/mg übersteigen (V2d, V3d, V3A, V4d, V4A, V5 und V6). Die anderen Areale liegen im Bereich zwischen etwa 500 und 550 fmol/mg. Beim ältesten Tier (4 Jahre) gibt es geringere Konzentrationen, so dass 600 fmol/mg nicht mehr überschritten wird. Viele Areale gruppieren sich in einem Konzentrationsbereich zwischen 400 und 500 fmol/mg ein. Konzentrationen über 500 fmol/mg erreichen nur noch die Areale V3d, V3A, V4d und V4A.

4.5.13 α_2

Zur Untersuchung der Rezeptorbindungsstellen des α_2 -Rezeptors wurden die beiden Liganden UK14 und RX82 verwendet. Es folgen zuerst die Ergebnisse von UK14, danach die Ergebnisse von RX82 und abschließend ein Vergleich der Ergebnisse beider Liganden.

Die Rezeptordichteverteilung der agonistischen Bindungsstellen von α_2 Rezeptoren, bei Betrachtung des Liganden UK14, zeigt ein einheitliches Bild im Hinblick auf die unterschiedlichen Kortextbereiche (Abb. 48). Dabei kann man die höheren Konzentrationen in den supragranulären Schichten ausmachen. Beim jüngsten Tier („30 Tage“) zeigen lediglich die Areale V2v, V3v und V4d keinen zu großen Unterschied zwischen den supra- und infragranulären Schichten. Dies gilt auch für V4d bei den Altersklassen „54 Tage“ und „90 Tage“.

Eine Zusammenfassung der mittleren Rezeptorkonzentrationen der agonistischen Bindungsstellen von α_2 Rezeptoren, unter Verwendung des Liganden UK14, für alle Altersklassen und visuellen Areale zeigt die Abbildung 49. Die Altersstufe „30 T“ zeigt zum einen Areale mit sehr hohen Konzentrationen über 1000 fmol/mg (V3d, V3A, V4v, V4A und V5). V1 sticht mit der höchsten Konzentration von 1499 fmol/mg etwas heraus. Die Areale V2v, V2d und V3v befinden sich in einem mittleren Konzentrations-

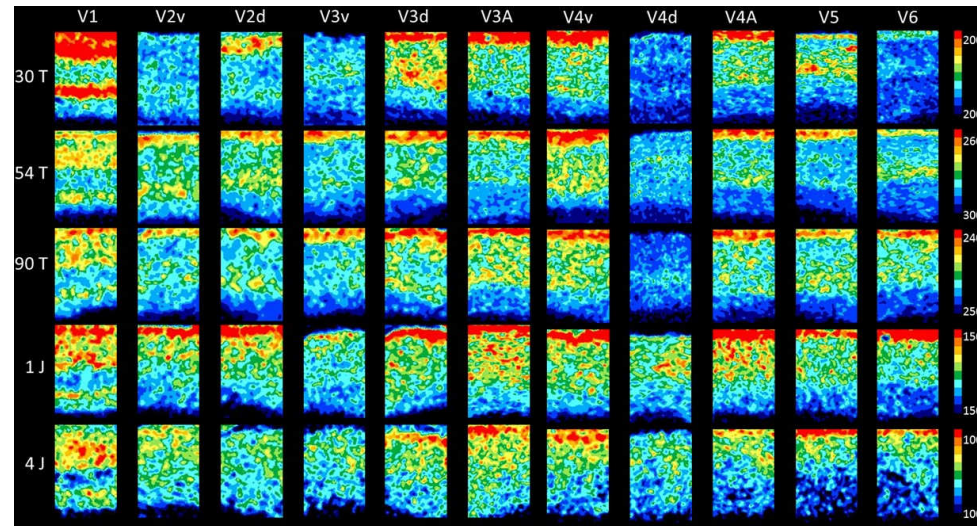


Abbildung 48: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von agonistischen Bindungsstellen der α_2 (UK14) Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

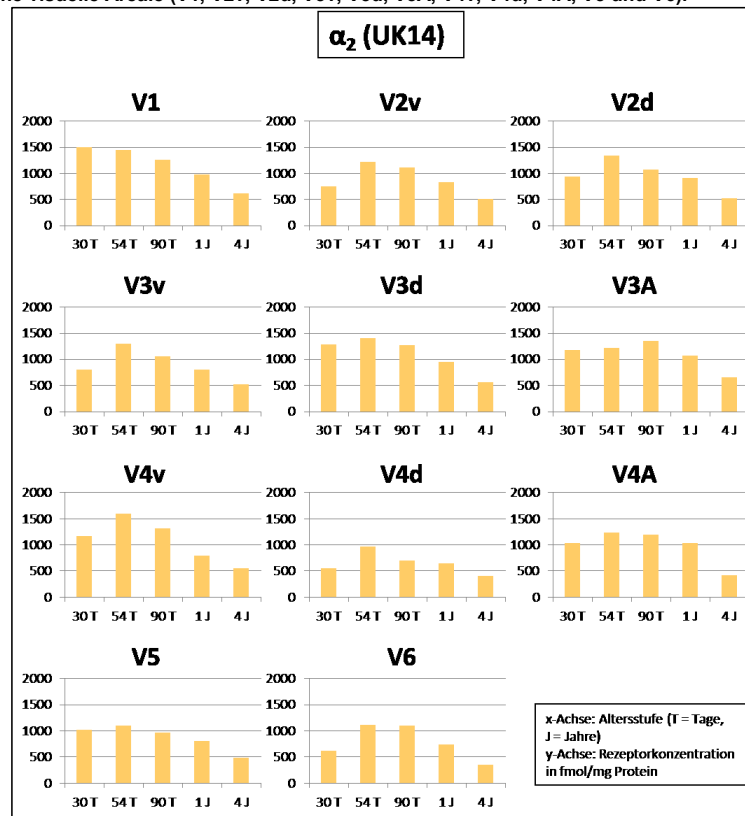


Abbildung 49: Mittlere Rezeptorkonzentrationen der agonistischen Bindungsstellen von α_2 (UK14) Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

bereich von etwa 700 bis 900 fmol/mg. Die geringsten Konzentrationen erzielen V4d und V6 (547 fmol/mg und 619 fmol/mg). Bei der Altersklasse „54 T“ liegen fast alle Areale sehr eng beieinander in einem Bereich zwischen etwa 1100 und 1400 fmol/mg. V4d besitzt als einziges Areal eine Konzentration unterhalb von 1000 fmol/mg (962 fmol/mg). Zudem zeigt V4d mit 1600 fmol/mg die klar höchste Konzentration. Auch bei der nächsten Altersstufe (90 T) liegen so gut wie alle Areale auf einem vergleichbaren Konzentrationsniveau zwischen etwa 1000 und 1300 fmol/mg. Allein V4d weicht mit einer sehr geringen Konzentration von 693 fmol/mg von den anderen Arealen ab. Beim 1 Jahr alten Tier gibt es nur noch wenige Areale, welche die Grenze von 1000 fmol/mg knapp übersteigen (V3A und V4A). Ansonsten siedeln sich die Areale hauptsächlich in einem Konzentrationsrahmen zwischen 700 und 1000 fmol/mg an. Lediglich V4d hat, wie bereits bei den anderen Altersstufen, den niedrigsten Konzentrationswert mit 638 fmol/mg. Bei der letzten Altersstufe (4 Jahre) liegen dann die geringsten Konzentrationen im Vergleich zu den anderen Altersklassen vor. Dabei bewegen sich alle Areale in einem Bereich zwischen 300 und 600 fmol/mg.

Die Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme der antagonistischen Bindungsstellen von α_2 Rezeptoren, unter Verwendung des Liganden RX82, zeigt ein noch deutlicheres Ergebnis im Vergleich zum Liganden UK14 (Abb. 50). Denn die farbkodierten Autoradiogramme für RX82 zeigen an, dass deutlich höhere Konzentrationen für die supragranulären Schichten vorliegen. Dies gilt uneingeschränkt für alle visuellen Areale und Altersklassen. Auch das Areal V4d, welches für UK14 noch nahe beieinander liegende Konzentrationen in beiden Schichtbereichen besaß, zeigt deutlich höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten an.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen der antagonistischen Bindungsstellen für α_2 Rezeptoren, unter Verwendung des Liganden RX82, für alle Altersklassen und visuellen Areale sind in Abb. 51 dargestellt. Für die Altersstufe „30 T“ zeigen die meisten Areale vergleichbare Konzentrationen im Bereich zwischen etwa 700 und 900 fmol/mg. Die höchste Konzentration von 1010 fmol/mg liegt etwas darüber (V1). Den geringsten Konzentrationswert weist V4d mit 591 fmol/mg auf. Auch bei der nächsten Altersstufe (54 Tage) liegen alle Areale sehr eng beieinander in einem Bereich zwischen 700 und 900 fmol/mg. Allein V1 sticht mit der höchsten Konzentration von 1008 fmol/mg etwas hervor. Die Altersstufe „90 T“ erreicht für alle Areale Werte zwischen etwa 600 und 800 fmol/mg. Beim 1 Jahr alten Tier gibt es ebenfalls, wie es

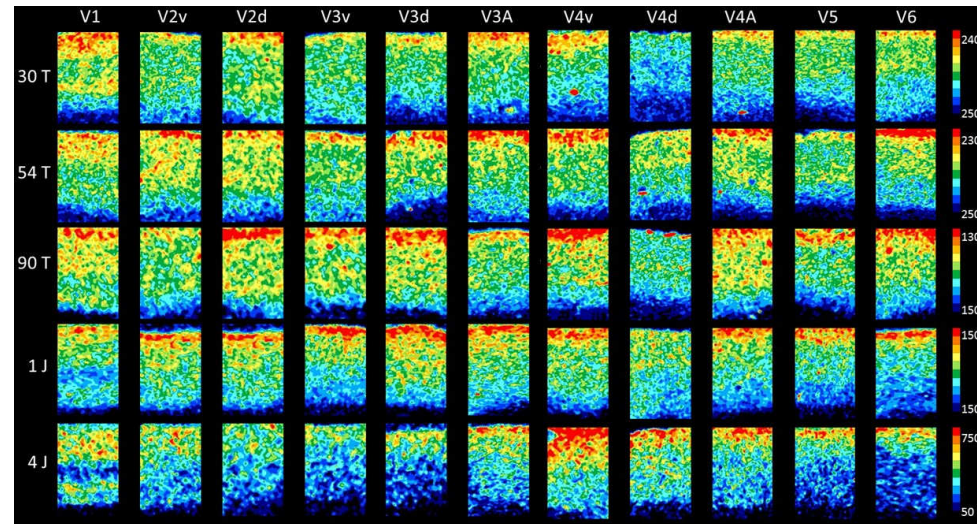


Abbildung 50: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) der antagonistischen Bindungsstellen von α_2 (RX82) Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

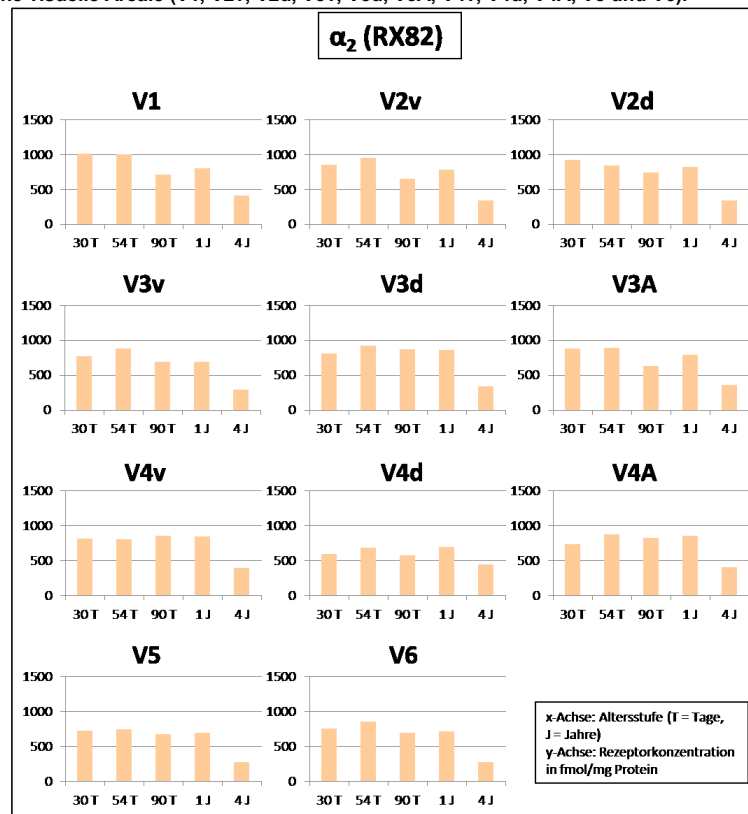


Abbildung 51: Mittlere Rezeptorkonzentrationen der antagonistischen Bindungsstellen von α_2 (RX82) Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

auch schon bei den vorherigen Altersstufen der Fall war, sehr wenige Abweichungen in den Konzentrationen zwischen den einzelnen Arealen, so dass alle Areale sich in einem Bereich zwischen etwa 700 und 800 fmol/mg befinden. Bei der letzten Altersklasse (4 Jahre) ist das Konzentrationsniveau insgesamt am niedrigsten im Vergleich zu allen anderen Tieren. Aber auch innerhalb dieser Altersstufe gibt es kaum Schwankungen bei den Konzentrationen, so dass alle Areale Werte zwischen 300 und 400 fmol/mg aufweisen.

Eine abschließende Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Liganden für den α_2 Rezeptor indiziert ein insgesamt höheres Konzentrationslevel für UK14 (im Bereich 1000 bis 1500 fmol/mg im Vergleich zu 500 bis 1000 fmol/mg für RX82). Zu den Gemeinsamkeiten zählen, dass bei beiden Liganden für alle Areale jeweils das älteste Tier die niedrigste Konzentration vorweist. Zudem tritt bei beiden Liganden für den Großteil aller visuellen Areale ein Konzentrationsanstieg beim Übergang von Altersklasse „30 Tage“ zu „54 Tage“ (für alle Areale außer V1 bei UK14; für V2v, V3v, V3d, V4d, V4A, V5, V6 bei RX82) auf. Bei Betrachtung der Konzentrationen beim Übergang von der Altersstufe „90 Tage“ zu „1 Jahr“ gibt es zwei komplett gegensätzliche Verläufe. Für den Liganden UK14 nehmen die Konzentrationen zur Altersstufe „1 Jahr“ hin bei allen Arealen ab. Für den Liganden RX82 nehmen die Konzentrationen hingegen bei den meisten Arealen zu (mit Ausnahme für V3d und V4v).

4.5.14 5-HT_{1A}

Die folgende Abbildung (Abb. 52) zeigt Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme von 5-HT_{1A} Rezeptoren für alle Altersklassen und visuellen Areale. Dabei erkennt man für das jüngste Tier („30 Tage“), dass die meisten Areale höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten vorweisen. Bei V4d scheinen die infragranulären Schichten höhere Konzentrationen zu haben, bei V6 erkennt man keinen deutlichen Unterschied zwischen den Schichten. Bei der Altersklasse „54 Tage“ verhält es sich ähnlich, nur dass das Areal V1 zusätzlich auch höhere Konzentrationen in den infragranulären Schichten zu haben scheint. Beim 90 Tage alten Tier besitzen immer die supragranulären Schichten die höheren Konzentrationen mit Ausnahme des Areals V4d. Bei Betrachtung der beiden älteren Tiere („1 Jahr“ und „4 Jahre“) kommen bei allen Arealen in den supragranulären Schichten die höchsten Konzentrationen vor. Jedoch ist anzumerken, dass beim Areal

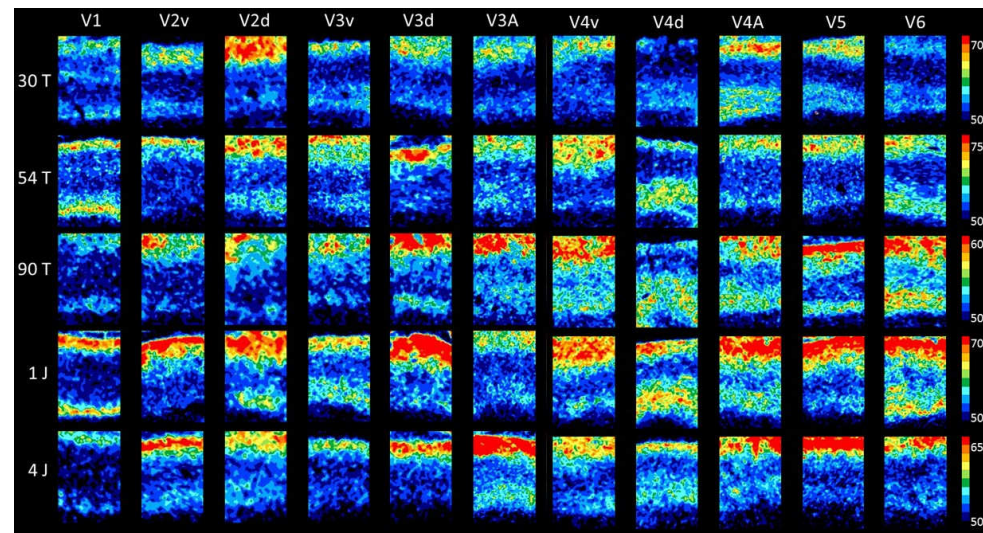


Abbildung 52: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von 5-HT_{1A} Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

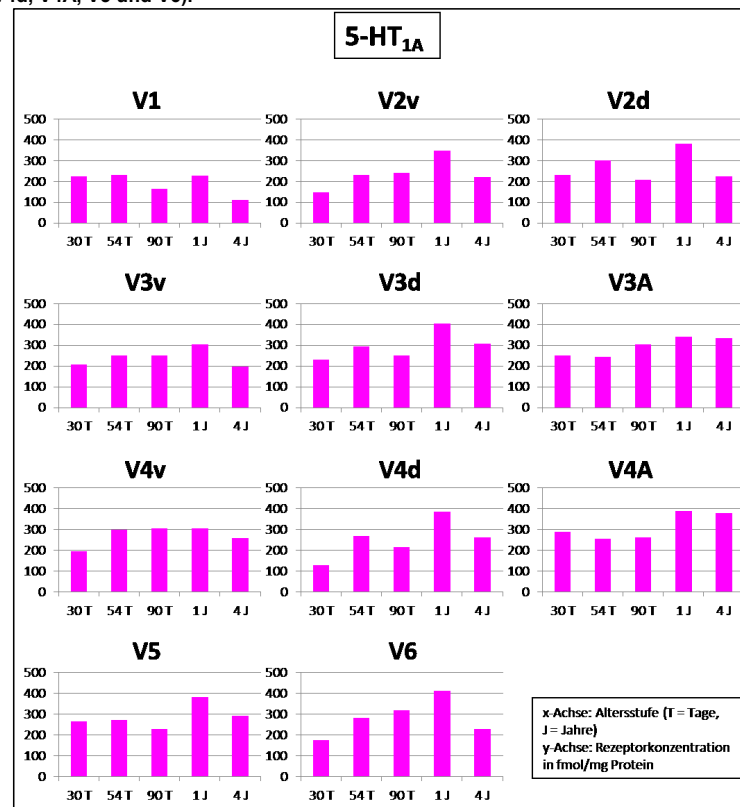


Abbildung 53: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von 5-HT_{1A} Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

V4d kein deutlicher Unterschied zwischen beiden Kortexschichtbereichen, insbesondere bei der Altersstufe „1 Jahr“, auszumachen ist.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen von 5-HT_{1A} Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale (Abb. 53) sind in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich, verglichen mit dem Großteil der in dieser Arbeit untersuchten Rezeptoren. Die meisten Areale der Altersstufe „30 T“ befinden sich in einem Konzentrationsbereich zwischen etwa 200 und 300 fmol/mg, wobei V4A die höchste Konzentration mit 289 fmol/mg vorweisen kann. Geringere Konzentrationen im Bereich 100 bis 200 fmol/mg finden sich für die Areale V2v, V4d und V6. Dabei besitzt V4d mit 127 fmol/mg die geringste Konzentration. Bei der nächsten Altersklasse „54 T“ liegen alle Areale in einem Konzentrationsrahmen zwischen 200 und 300 fmol/mg. Für das 90 Tage alte Tier gibt es zum einen Areale, die sich mit Konzentrationswerten zwischen etwa 200 und 250 fmol/mg bewegen (V2v, V2d, V3v, V3d, V4d, V4A und V5). V3A, V4v und V6 besitzen höhere Konzentrationen bis etwa 300 fmol/mg. Die deutlich niedrigste Konzentration hat V1 mit 165 fmol/mg. Das 1 Jahr alte Tier zeigt insgesamt das höchste Konzentrationsniveau. Hier liegen die Areale V3v und V4v bei etwa 300 fmol/mg. V2v und V3A liegen etwa zwischen 300 und 400 fmol/mg. Der Großteil der Areale liegt sogar in einem Konzentrationsbereich bei etwa 400 fmol/mg (V2d, V3d, V4d, V4A, V5 und V6). V1 zeigt erneut die niedrigste Konzentration mit einem Wert von 229 fmol/mg. Beim ältesten Tier (4 Jahre) besitzen die meisten Areale Konzentrationen zwischen etwa 200 und 300 fmol/mg. V3A zeigt mit 333 fmol/mg eine noch höhere Konzentration und V1 besitzt mit deutlichem Abstand erneut die geringste Konzentration mit 110 fmol/mg.

4.5.15 5-HT₂

Die farbkodierten Rezeptorautoradiogramme für 5-HT₂ Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale (Abb. 54) zeigen ein sehr einheitliches Bild, bei dem immer in den supragranulären Schichten die höheren Konzentrationen vorliegen. Dies kann man besonders beim jüngsten („30 Tage“) und beim ältesten Tier („4 Jahre“) beobachten, da dort die farbliche Kontrastierung am stärksten erscheint. Areale, bei denen kein deutlicher Unterschied zwischen den supra- und infragranulären Schichten auszumachen ist, sind V4d, V4A, V5 und V6 beim ältesten Tier („4 Jahre“).

Nachfolgend sind die mittleren Rezeptorkonzentrationen für 5-HT₂ Rezeptoren für alle

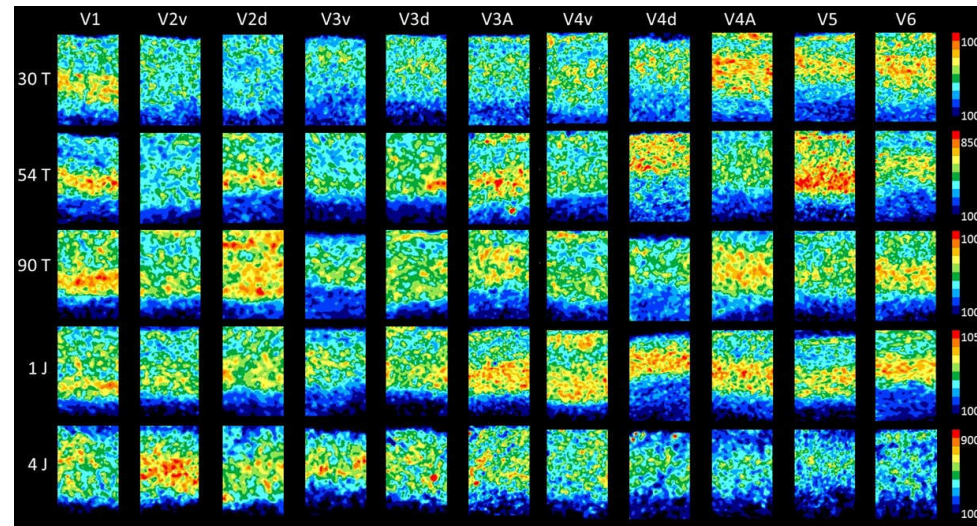


Abbildung 54: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von 5-HT₂ Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

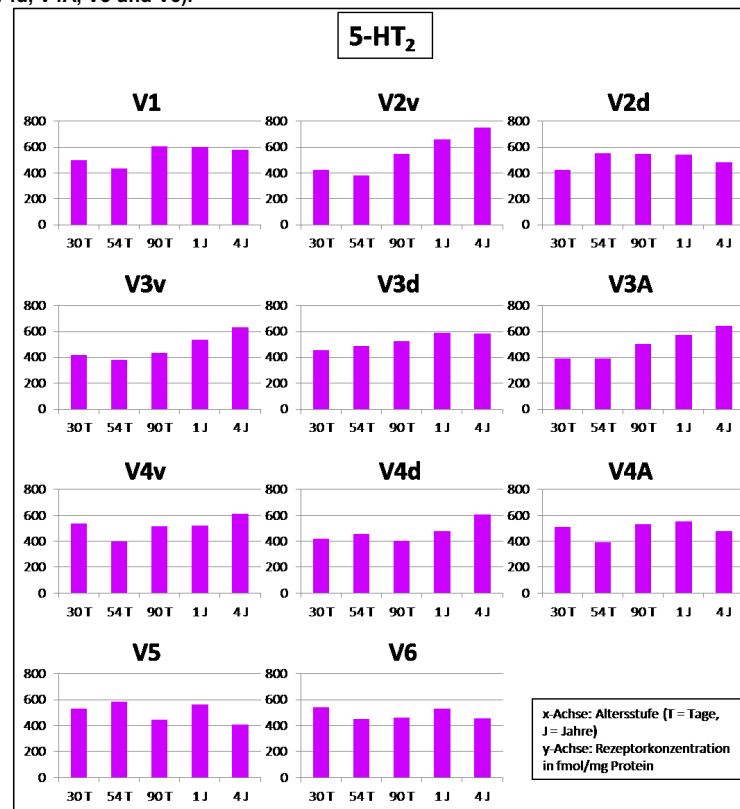


Abbildung 55: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von 5-HT₂ Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

Altersstufen und visuellen Areale in Abbildung 55 aufgeführt. Bei der Altersstufe „30 T“ sind alle Areale in einem Konzentrationsbereich zwischen etwa 400 und 500 fmol/mg eng beieinander. Bei der Altersklasse „54 T“ zeigen der Großteil der Areale Konzentrationen um etwa 400 fmol/mg. Nur V3d und vor allem V5 zeigen die höchsten Konzentrationen (487 fmol/mg und 587 fmol/mg). Bei der nächsten Altersklasse (90 Tage) weist V1 die höchste Konzentration mit 605 fmol/mg auf. Viele Areale liegen in einem Bereich zwischen 500 und 600 fmol/mg (V2v, V2d, V3d, V3A, V4v und V4A). Die restlichen Areale V3v, V4d, V5 und V6 bewegen sich in einem Konzentrationsrahmen zwischen etwa 400 und 450 fmol/mg. Beim 1 Jahr alten Tier liegt das Konzentrationslevel insgesamt höher als bei den vorherigen Altersstufen, so dass fast alle Areale im Bereich zwischen etwa 500 und 600 fmol/mg liegen. V2v ragt mit der höchsten Konzentration von 658 fmol/mg etwas heraus und V4d bildet auf der Gegenseite den niedrigsten Wert mit 479 fmol/mg. Beim ältesten Tier besitzen einige Areale, wie V2v, V3v, V3A, V4v und V4d, sehr hohe Konzentrationen über 600 fmol/mg. Dabei hat V2v mit Abstand den höchsten Wert mit 751 fmol/mg. Sehr geringe Konzentrationen weisen dagegen die Areale V5 und V6 auf (410 fmol/mg und 455 fmol/mg). Die übrigen Areale gruppieren sich im Konzentrationsbereich zwischen etwa 500 und 600 fmol/mg ein.

4.5.16 D₁

Bei den farbkodierten Rezeptorautoradiogrammen für D₁ Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale erkennt man, dass in den supragranulären Schichten höhere Konzentrationen vorliegen (Abb. 56). Dies ist am stärksten beim 90 Tage alten Tier zu erkennen. Jedoch sieht man auch bei allen anderen Altersstufe dieses Merkmal. Bei den Arealen sticht das Areal V4d heraus, da bei diesem Areal kein deutlicher Unterschied in der Rezeptorkonzentration zwischen den supra- und infragranulären Schichten zu erkennen ist.

Die mittleren Rezeptorkonzentrationen D₁ Rezeptoren für alle Altersklasse und visuellen Areale (Abb. 57) befinden sich im Vergleich zu den meisten in dieser Arbeit untersuchten Rezeptoren in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich. Beim jüngsten Tier (30 Tage) besitzen die Areale V3v, V3A, V4v, V4d und V5 Konzentrationen um etwa 100 fmol/mg. Die niedrigste Konzentration mit 95 fmol/mg besitzt V4d. Alle anderen Areale siedeln sich in einem Bereich zwischen 100 und 150 fmol/mg an. Bei der nächsten Altersklasse (54 Tage) liegen die höchsten

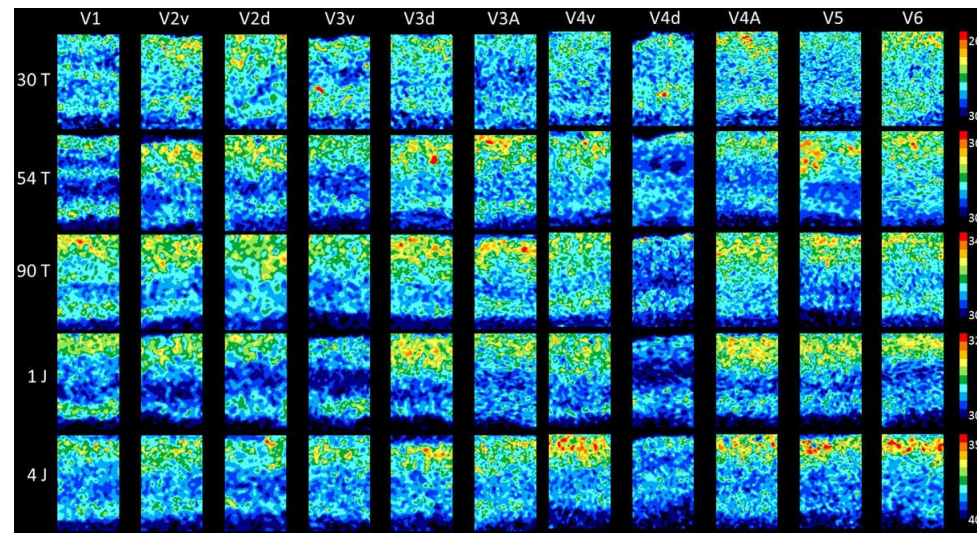


Abbildung 56: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichteverteilung (in fmol/mg Protein) von D_1 Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

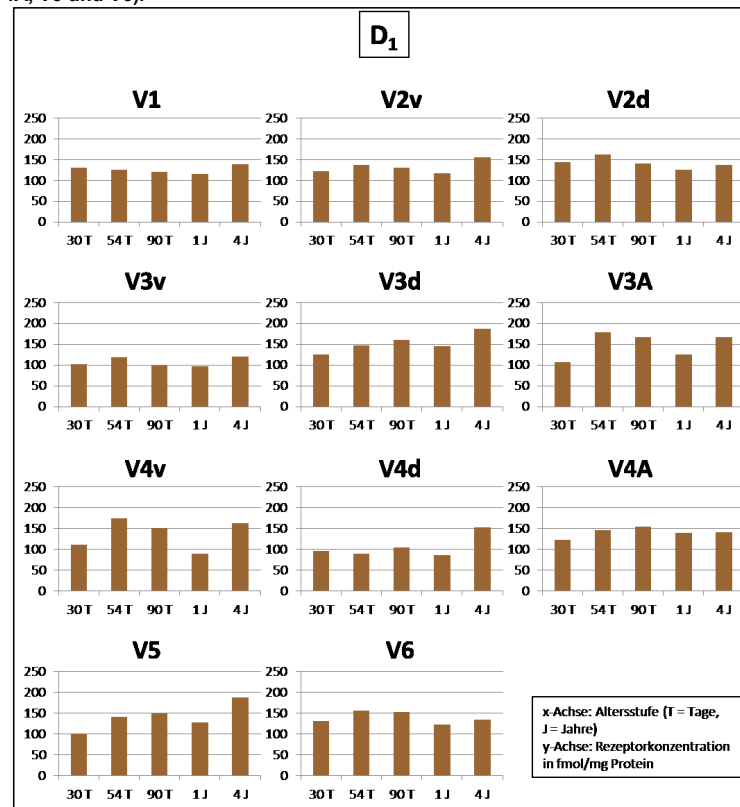


Abbildung 57: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von D_1 Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

Konzentrationswerte bei V2d, V3A und V4v vor (V2d: 162 fmol/mg; V3A: 179 fmol/mg; V4v: 174 fmol/mg). Den niedrigsten Wert zeigt erneut V4d mit 88 fmol/mg. Alle anderen Areale befinden sich im Bereich zwischen 100 und 150 fmol/mg. Beim 90 Tage alten Tier liegen einige Areale dicht beieinander bei Konzentrationen um 150 fmol/mg (V2v, V2d, V3d, V4v, V4A, V5 und V6). Sehr geringe Konzentrationen gibt es bei den Arealen V1, V3v und V4d (V1: 120 fmol/mg; V3v: 100 fmol/mg und V4d: 104 fmol/mg). Die höchste Rezeptorkonzentration zeigt V3A mit 167 fmol/mg. Die Altersstufe „1 J“ besitzt für die meisten Areale Konzentrationen im Bereich zwischen 100 und 150 fmol/mg (V1, V2v, V2d, V3d, V3A, V4A, V5 und V6). Die niedrigsten Konzentrationswerte gibt es für die Areale V3v, V4d und V4v (V3v: 97 fmol/mg; V4d: 86 fmol/mg; V4v: 89 fmol/mg). Beim ältesten Tier ist das Konzentrationsniveau im Vergleich zur vorherigen Altersstufe wieder höher, so dass kein Areal unterhalb von 100 fmol/mg liegt. Die niedrigste Konzentration kann V3v mit 121 fmol/mg aufweisen. Die Areale V1, V2d, V4d, V4A und V6 liegen in einem Bereich zwischen 100 und 150 fmol/mg. Schließlich liegen die anderen Areale in einem Bereich über 150 fmol/mg, wobei die höchsten Konzentrationen von V3d und V5 erreicht werden (beide 187 fmol/mg).

4.5.17 A₁

Die farbkodierten Autoradiogramme von A₁ Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale (Abb. 58) zeigen ein unterschiedliches Bild bezüglich der Rezeptorkonzentration in den unterschiedlichen Schichtbereichen. Beim ältesten Tier („4 Jahre“) sieht man höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten. Beim 54 und 90 Tage alten Tier kann man keine deutliche Trennschärfe zwischen supra- und infragranulären Schichten erkennen, so dass die Konzentrationen anhand der Farbkontrastierung in einem vergleichbaren Bereich liegen. Beim 1 Jahr alten Tier gibt es Areale, wie V1, V2v, V4d und V5, die höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten aufweisen. Bei den restlichen Arealen dieser Altersstufe ist es nicht so ersichtlich. Beim jüngsten Tier („30 Tage“) zeigt sich ein geteiltes Bild. Bei den Arealen V2d, V3v, V3A, V4v und V5 scheinen die infragranulären Schichten höhere Konzentrationen zu besitzen. Die übrigen Areale weisen hingegen höhere Konzentrationen in den supragranulären Schichten auf.

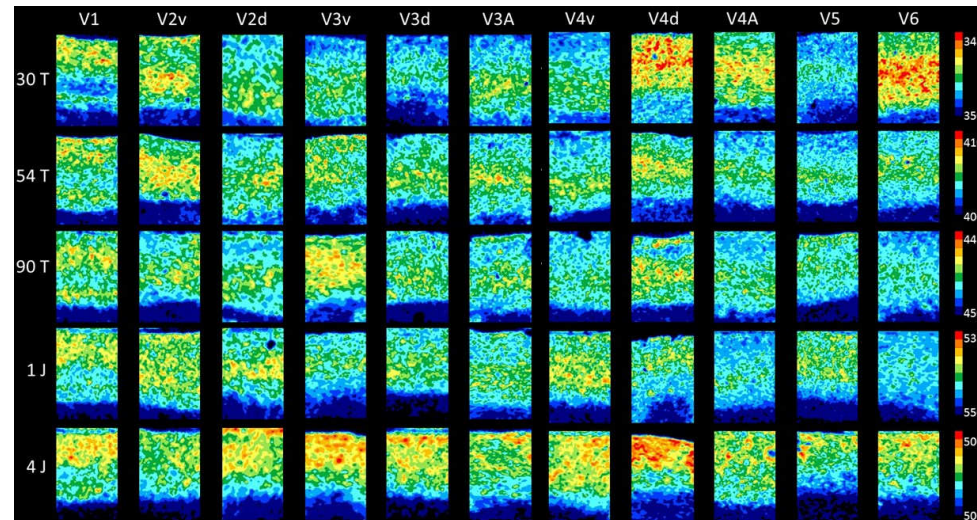


Abbildung 58: Ausschnitte farbkodierter Rezeptorautoradiogramme zur Visualisierung der Rezeptordichtevertellung (in fmol/mg Protein) von A_1 Rezeptoren für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

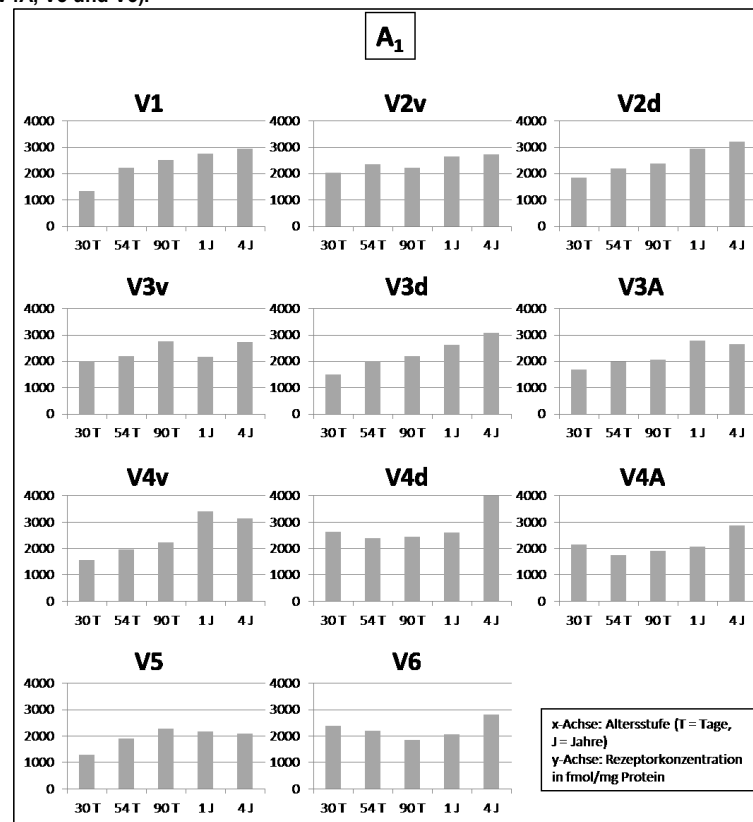


Abbildung 59: Mittlere Rezeptorkonzentrationen von A_1 Rezeptoren (in fmol/mg Protein) für 5 verschiedene Altersstufen (30 T, 54 T, 90 T, 1 J und 4 J; T = Tage, J = Jahre) und 11 verschiedene visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3d, V3A, V4v, V4d, V4A, V5 und V6).

In der folgenden Abbildung (Abb. 59) sieht man die mittleren Rezeptorkonzentrationen für A₁ Rezeptoren für alle Altersstufen und visuellen Areale. Beim jüngsten Tier (30 Tage) liegen die meisten Areale in einem Konzentrationsbereich zwischen etwa 1700 und 2100 (V2v, V2d, V3v, V3A und V4A). Die geringsten Konzentrationen gibt es bei den Arealen V1, V3d, V4v und V5 im Bereich zwischen 1300 und 1500 fmol/mg. Die restlichen Areale V4d und V6 zeigen die höchsten Werte (2615 fmol/mg und 2388 fmol/mg). Bei der Altersklasse „54 T“ liegen fast alle Areale sehr dicht beieinander in einem Konzentrationsrahmen zwischen etwa 1900 und 2300 fmol/mg. Allein V4A weicht mit der niedrigsten Konzentration (1731 fmol/mg) etwas ab. Bei der Altersklasse „90 T“ befindet sich der Großteil der Areale in einem Bereich zwischen etwa 2000 und 2500 fmol/mg (V1, V2v, V2d, V3d, V3A, V4v, V4d und V5). Geringere Konzentrationswerte unterhalb 2000 fmol/mg haben V4A und V6 (1900 fmol/mg und 1846 fmol/mg). Den höchsten Wert erreicht V3v mit 2766 fmol/mg. Beim 1 Jahr alten Tier gibt es zum einen Areale, die sich im Konzentrationsbereich um etwa 2000 fmol/mg bewegen (V3v, V4A, V5 und V6). Dann gibt es Areale, welche sich auf einem höheren Konzentrationsniveau zwischen etwa 2600 und 2900 fmol/mg befinden (V1, V2v, V2d, V3d, V3A und V4d). Nur V4v zeigt noch eine deutlich höhere Konzentration von 3396 fmol/mg. Beim ältesten Tier liegt das Konzentrationslevel im Vergleich mit den anderen Altersstufen im höchsten Konzentrationsbereich. Dabei gibt es mehrere Areale mit Konzentrationen über 3000 fmol/mg (V2d: 3226 fmol/mg; V3d: 3088 fmol/mg; V4v: 3122 fmol/mg). Die mit Abstand höchste Konzentration besitzt V4d mit einem Wert von 4110 fmol/mg. Dagegen weist V5 mit 2099 fmol/mg die geringste Konzentration auf. Ansonsten befinden sich die restlichen Areale in einem Bereich zwischen etwa 2600 und 2900 fmol/mg.

4.6 Ergebnisse der Regressionsanalyse

Um zu ermitteln, ob statistisch signifikante ontogenesebedingte Veränderungen für jeden Rezeptor und jedes visuelle Areal vorliegen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in den folgenden Tabellen (Tab. 5 und 6) zusammengefasst. Dabei lagen signifikante Ergebnisse bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ (in grün unterlegt) und hochsignifikante Ergebnisse bei einem p-Wert von $\leq 0,01$ (in rot unterlegt) vor.

Für den NMDA-Rezeptor liegen signifikante Ergebnisse für die Areale V1, V2v, V2d, V3A und V4v und hochsignifikante Ergebnisse für V3v und V6 vor, wobei eine

abfallende Entwicklung bezüglich der Rezeptorkonzentrationen zu beobachten ist.

Beim Kainat Rezeptor gibt es signifikante Ergebnisse für V1, V3v, V3d, V3A, V4A und V5 und hochsignifikante Ergebnisse für V2d, V4d und V6 bei abfallender Entwicklung.

Der mGluR2/3 Rezeptor zeigt nur ein signifikantes Ergebnis für das Areal V6, wo die Rezeptorkonzentration mit zunehmendem Alter sinkt.

Für den GABA_A Rezeptor (unter Verwendung des Liganden SR95531) gibt es ein signifikantes Ergebnis für V4v mit sinkender Tendenz bezüglich der Rezeptorkonzentration

Der GABA_B Rezeptor zeigt einen signifikanten Wert für V2v und einen hochsignifikanten Wert für V5 bei abfallender Entwicklung.

Allein das Areal V4A zeigt ein signifikantes Ergebnis für den GABA_{A/BZ} Rezeptor, bei dem die Rezeptorkonzentration mit zunehmendem Alter ansteigt.

Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse der Regressionsanalyse für alle Rezeptoren und visuellen Areale. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in einem grünen (p-Wert ≤ 0,05) und die hochsignifikanten Ergebnisse in einem roten Feld (p-Wert ≤ 0,01) dargestellt.

	V1	V2d	V2v	V3A	V3d	V3v
AMPA	0,108	0,103	0,270	0,765	0,191	0,152
NMDA	0,048	0,034	0,011	0,025	0,064	0,001
Kainat	0,028	0,008	0,079	0,026	0,011	0,015
mGluR2/3	0,247	0,240	0,072	0,685	0,202	0,485
GABA _A (muscimol)	0,534	0,695	0,815	0,884	0,351	0,611
GABA _A (SR95531)	0,229	0,312	0,206	0,256	0,377	0,284
GABA _B	0,176	0,721	0,027	0,879	0,406	0,144
GABA _{A/BZ}	0,322	0,067	0,812	0,917	0,222	0,840
M ₁	0,360	0,227	0,260	0,389	0,479	0,664
M ₂ (oxotremorin- M)	0,032	0,443	0,784	0,651	0,099	0,474
M ₂ (afdx)	0,313	0,139	0,253	0,231	0,309	0,341
M ₃	0,091	0,059	0,070	0,242	0,389	0,043
AChN	0,351	0,037	0,072	0,204	0,119	0,085
α ₁	0,681	0,474	0,130	0,958	0,599	0,990
α ₂ (uk14)	0,048	0,034	0,011	0,025	0,064	0,001
α ₂ (rx82)	0,040	0,063	0,088	0,085	0,116	0,049
5-HT _{1A}	0,194	0,836	0,443	0,057	0,304	0,975
5-HT ₂	0,270	0,848	0,012	0,007	0,030	0,008
D ₁	0,637	0,331	0,321	0,684	0,086	0,614
A ₁	0,062	0,002	0,027	0,032	0,004	0,338

Tabelle 6: Fortsetzung von Tabelle 5.

	V4A	V4D	V4V	V5	V6
AMPA	0,260	0,880	0,281	0,071	0,078
NMDA	0,097	0,052	0,031	0,115	0,005
Kainat	0,010	0,008	0,324	0,029	0,003
mGluR2/3	0,216	0,113	0,752	0,115	0,014
GABA _A (muscimol)	0,693	0,296	0,911	0,105	0,272
GABA _A (SR95531)	0,267	0,329	0,018	0,225	0,347
GABA _B	0,127	0,214	0,528	0,003	0,618
GABA _{A/BZ}	0,020	0,940	0,384	0,259	0,116
M ₁	0,347	0,723	0,969	0,445	0,278
M ₂ (oxotremorin- M)	0,097	0,584	0,219	0,267	0,697
M ₂ (afdx)	0,187	0,058	0,364	0,285	0,054
M ₃	0,160	0,188	0,024	0,085	0,013
AChN	0,101	0,249	0,295	0,068	0,040
α ₁	0,755	0,117	0,088	0,390	0,838
α ₂ (uk14)	0,097	0,052	0,031	0,115	0,005
α ₂ (rx82)	0,202	0,370	0,122	0,070	0,063
5-HT _{1A}	0,077	0,306	0,675	0,400	0,672
5-HT ₂	0,753	0,045	0,237	0,334	0,680
D ₁	0,775	0,161	0,910	0,124	0,541
A ₁	0,119	0,087	0,038	0,288	0,397

Der M₂ Rezeptor (unter Verwendung des Liganden Oxotremorin-M) weist einen signifikanten Wert für das Areal V1 auf.

Beim M₃ Rezeptor liegen signifikante Ergebnisse bei V3v, V4v und V6 vor. Bei beiden Rezeptoren (M₂ und M₃) zeigen die Ergebnisse, dass die Rezeptorkonzentrationen bei den älteren Altersstufen niedriger sind.

Für den AChN Rezeptor gibt es signifikante Ergebnisse für die Areale V2d und V6 bei abfallendem Entwicklungsverlauf.

Der α₂ Rezeptor (unter Verwendung des Liganden UK14) zeigt signifikante Ergebnisse für V1, V2v, V2d, V3A und V4v, sowie hochsignifikante Ergebnisse für V3v und V6. Für alle genannten Areale gilt, dass die Rezeptorkonzentration in höherem Alter absinkt.

Bei Verwendung des Liganden RX82 zeigt der α₂ Rezeptor signifikante Ergebnisse für die Areale V1 und V3v mit herabsinkender Tendenz (von jung nach alt).

Für den 5-HT₂ Rezeptor gibt es signifikante Werte für V2v, V3d und V4d und

hochsignifikante Werte für V3v und V3A. Hierbei deuten die Ergebnisse darauf hin, dass mit zunehmendem Alter die Rezeptorkonzentrationen ansteigen.

Beim A₁ Rezeptor liegen signifikante Ergebnisse für die Areale V2v, V3A und V4v, sowie hochsignifikante Ergebnisse für V2d und V3d vor, wobei eine steigende Entwicklung zu erkennen ist.

Bei den restlichen Rezeptoren konnten keine statistisch signifikanten Änderungen festgestellt werden.

4.7 Clusteranalyse

Die gewonnenen Rezeptordaten können auch mit Hilfe von Rezeptorfingerprints visualisiert werden. Dies wird nachfolgend am Beispiel des adulten 4 Jahre alten Tieres gezeigt (Abb. 60 und 61). Aufgrund dieser Darstellungsform hat man alle Rezeptorkonzentrationen aller betrachteten Rezeptoren für das jeweilige visuelle Areal auf einen Blick. Dadurch erhält jedes Areal einen charakteristischen Rezeptorfingerprint. Beispielsweise besitzen die Areale V3d und V3A sehr ähnliche Fingerprints, wohingegen der Fingerprint von V2d durch höhere Konzentrationen bei den mGluR2/3, GABA_{A/BZ} und GABA_B Rezeptoren deutlich davon abweicht. Ein weiteres Beispiel ist der einzigartige Fingerprint von V4d, welcher durch die höchste Konzentration beim GABA_B Rezeptor zu Stande kommt. Die Skalierung der Polarplots beginnt bei -1000, so dass auch die Rezeptoren mit geringeren Konzentrationen (z.B. bei den adrenergen oder serotonergen Rezeptoren) gut beim Fingerprint zu erkennen sind.

Die Rezeptorfingerprints sind Polarkoordinatenplots zur gleichzeitigen Darstellung der Rezeptordichten in einem zytoarchitektonischen Areal. Sie liefern Informationen über die Balance zwischen verschiedenen Rezeptoren innerhalb eines Areals. Somit visualisiert der Fingerprint die Rezeptorarchitektur eines Areals.

Schließlich wurden die Ergebnisse der Rezeptoranalyse mittels einer hierarchischen Clusteranalyse untersucht, um zu überprüfen, ob sich die Areale gemäß ihrer Rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeiten in homogene Cluster eingruppierten lassen.

Bei den einzelnen Clustern wurden die Areale, welche nach klassischer Sichtweise dem ventralen Strom zuzuordnen sind, gelb markiert. Die zum dorsalen Strom zugehörigen Areale wurden blau unterlegt.

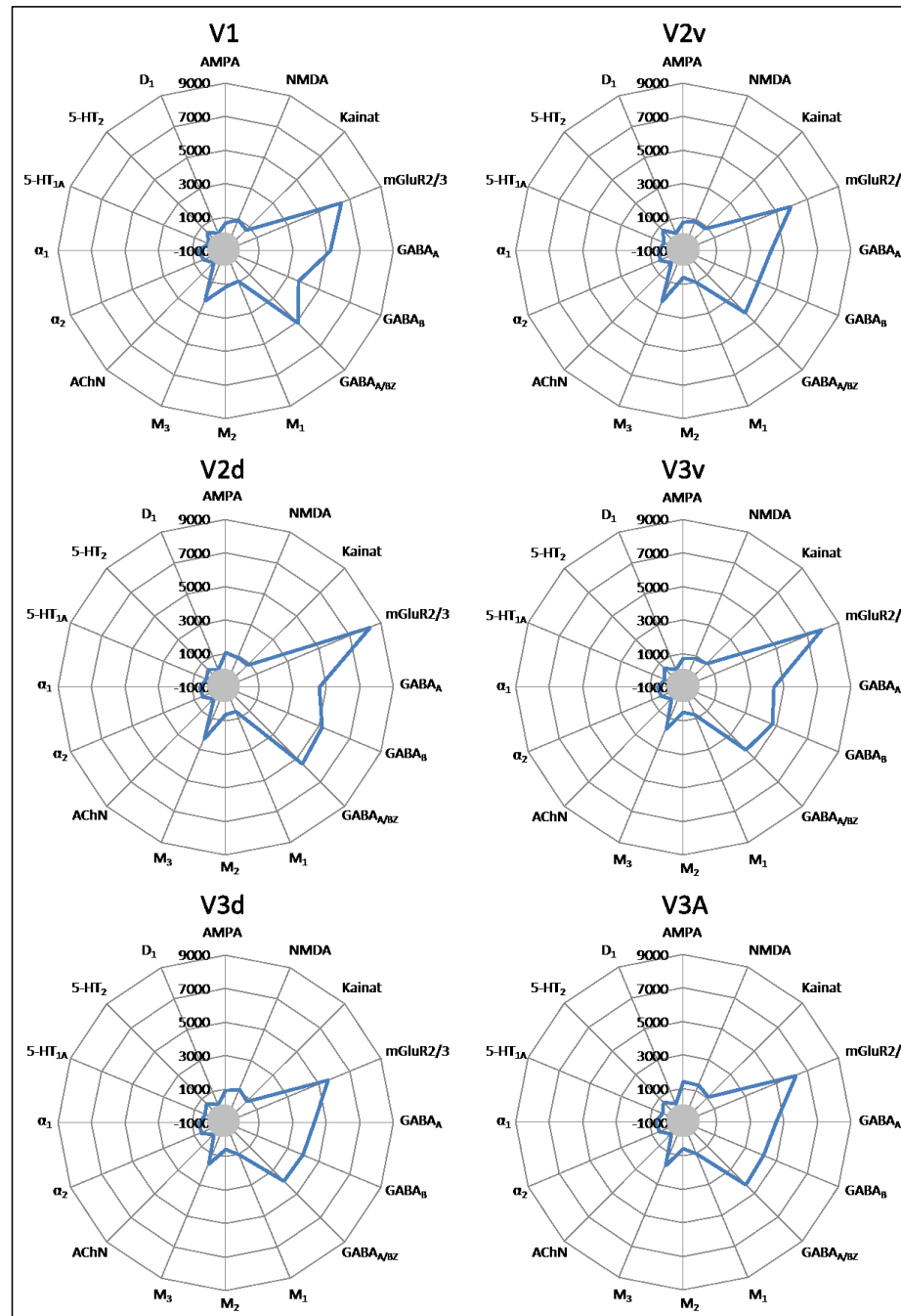


Abbildung 60: Rezeptorfingerprints aller untersuchten Areale in der linken Hemisphäre. Die Rezeptordichten (in fmol/mg Protein) von 16 Rezeptoren und 11 visuellen Arealen werden abgebildet. Dabei handelt es sich um Daten aus dem adulten Tier (4 Jahre). Die grau unterlegte Fläche in der Mitte kennzeichnet den Bereich von -1000 und 0, wo keine Konzentrationen gemessen werden können. GABA_{A/BZ} = GABA_A assoziierte Benzodiazepin Bindungsstellen, AChN = α₄β₂ nikotinisch cholinerge Rezeptoren.

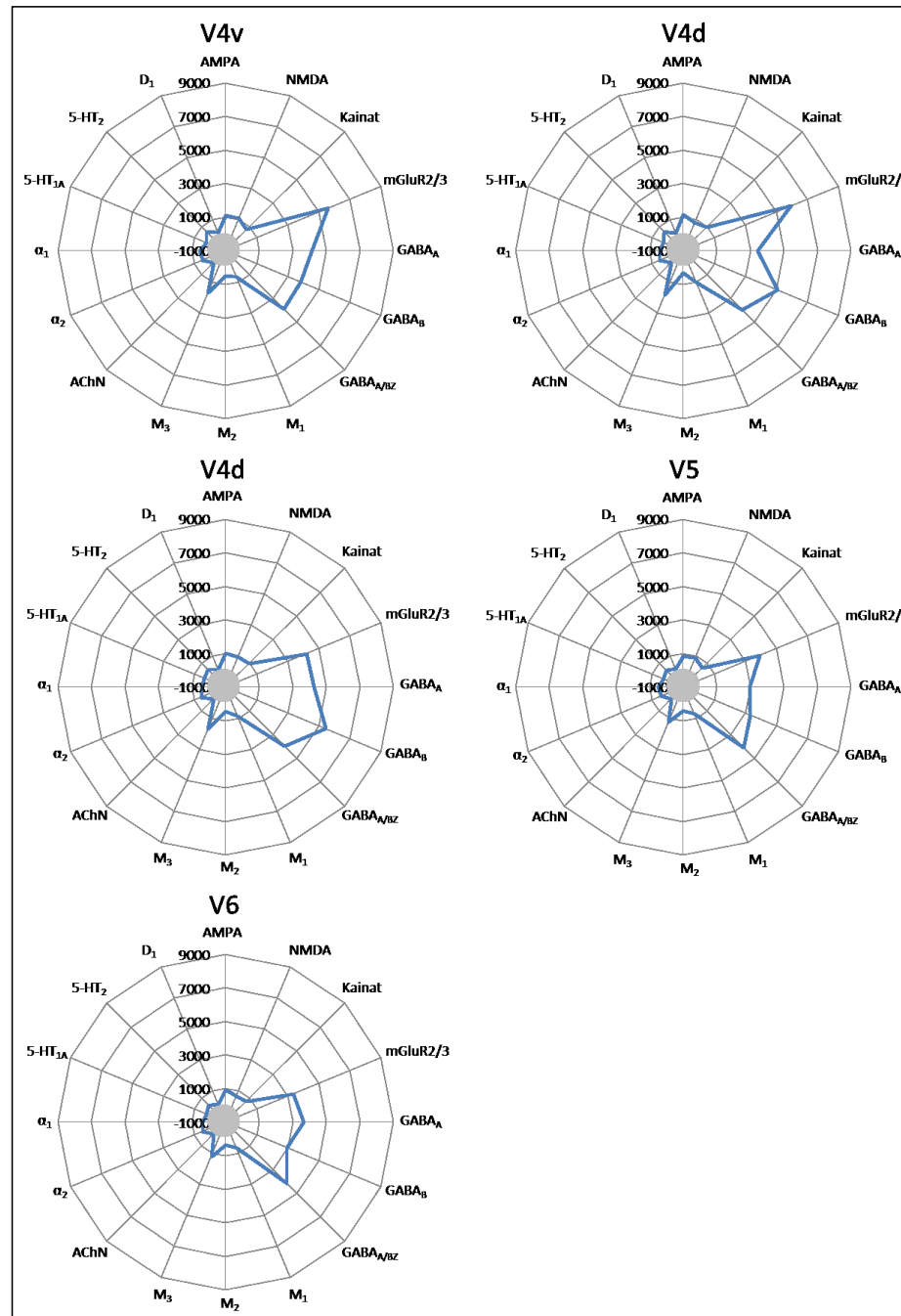


Abbildung 61: Fortsetzung von Abbildung 60.

Bei der jüngsten Altersstufe (30 Tage) erkennt man, dass die Areale V4v und V4A aufgrund einer sehr geringen euklidischen Distanz am ähnlichsten sind (Abb. 62). Sehr ähnlich zueinander waren auch die Areale V2v und V3v. Die Areale V3d, V3A und V2d ließen sich ebenfalls in einer Gruppe zusammenfassen, wobei sich V3d und V3A am ähnlichsten zueinander verhalten. Die aus fast ausschließlich ventralen Arealen bestehende Gruppe (V2v, V3v, V4v und V4A) zeigte mehr rezeptorarchitektonische Gemeinsamkeiten mit den Arealen V3d, V3A und V2d als mit der am weitesten dorsal liegenden Gruppe (V4d, V5 und V6). Den größten Unterschied zu allen Gruppen wies V1 auf. Es ist zu erkennen, dass sich die ventral liegenden Areale zusammen in eine Gruppe einordnen, wobei V4A ebenfalls als dorsales Areal dabei ist. Die anderen dorsalen Areale bilden untereinander auch zwei Gruppen, so dass eine perfekte Trennung zwischen ventral und dorsal liegenden Arealen nicht stattfindet.

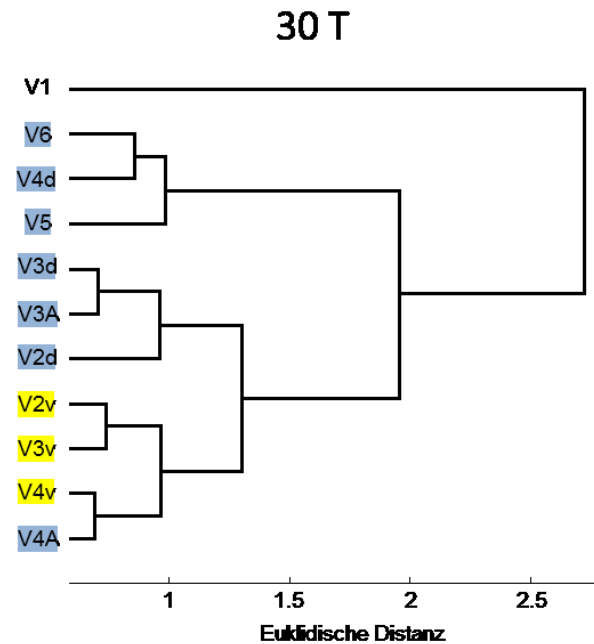


Abbildung 62: Hierarchischer Clusterbaum der Rezeptordichteverteilungen für alle visuellen Areale beim 30 Tage alten Tier. Areale, die klassischer Weise dem ventralen Strom zugeschrieben werden, sind gelb und die zum dorsalen Strom zugeordneten Areale sind blau markiert.

Die Ergebnisse der Clusteranalyse für das 54 Tage alte Tier zeigen zunächst einmal, dass V2d und V3d die geringste euklidische Distanz besitzen und sich somit am ähnlichsten sind (Abb. 63). Dann lassen sich die ventralen Areale V2v, V3v und V4v einer Gruppe zusammenfassen, wobei sich V2v und V4v am ähnlichsten sind. Die

nächste Gruppe besteht aus den dorsalen Arealen V3A, V4A, V4d und V5. Dabei weisen V4d und V4A die größten Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Rezeptorarchitektur auf. Anschließend folgen V3A und V5. Einen noch größeren Unterschied zu den bisher genannten Gruppen (V2d, V3d, V2v, V3v und V4v in der einen und V3A, V4d, V4A und V5 in der anderen Gruppe) weist das Areal V6 auf. Schließlich zeigt V1 die größte euklidische Distanz zu den bisher aufgezählten Arealen und weist damit die wenigsten Gemeinsamkeiten auf. Eine reine Auftrennung zwischen dorsalen und ventralen Arealen erfolgt nicht. In einer kleineren Gruppe liegen die ventralen Areale zwar zusammen, jedoch weisen sie im übergeordneten Cluster Gemeinsamkeiten mit der Gruppe aus den Arealen V2d und V3d auf.

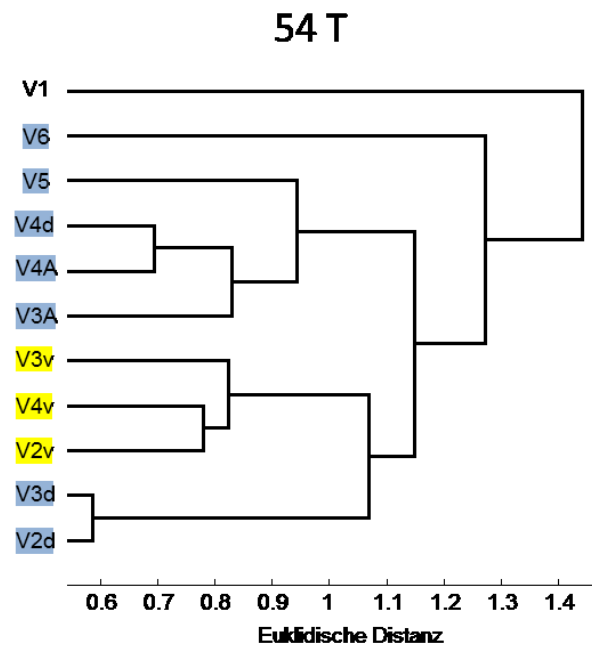


Abbildung 63: Hierarchischer Clusterbaum der Rezeptordichteverteilungen für alle visuellen Areale beim 54 Tage alten Tier. Areale, die klassischer Weise dem ventralen Strom zugeschrieben werden, sind gelb und die zum dorsalen Strom zugeordneten Areale sind blau markiert.

Beim 90 Tage alten Tier sieht man erneut, dass die geringste euklidische Distanz zwischen den Arealen V2d und V3d besteht, wodurch sich diese am ähnlichsten sind (Abb. 64). Es verhalten sich ebenfalls V4d und V4A ähnlich zueinander. Diese Gruppe aus dorsal gelegenen Arealen (V2d, V3d, V4d und V4A) zeigt untereinander mehr rezeptorarchitektonische Gemeinsamkeiten als die Gruppe aus ventralen Arealen, V2v, V3v und V4v, wobei sich V3v und V4v am ähnlichsten sind. Als nächstes zeigt

V3A einen größeren Unterschied zu den beiden zuvor genannten Gruppen. Eine noch größere euklidische Distanz besitzt die Gruppe aus V5 und V6, welche untereinander mehr Gemeinsamkeiten teilen, und zeigt somit mehr Unterschiede zu V3A und den beiden Gruppen. Schließlich grenzt sich V1 mit der größten euklidischen Distanz von allen anderen Gruppen ab. Hierbei gruppieren sich in einem kleineren Cluster die ventralen Areale ein, jedoch bilden sie übergeordnet ein Cluster zusammen mit einigen dorsalen Arealen (V2d, V3d, V4A und V4d), wodurch die Separation zwischen dorsalen und ventralen Arealen nicht eindeutig ist.

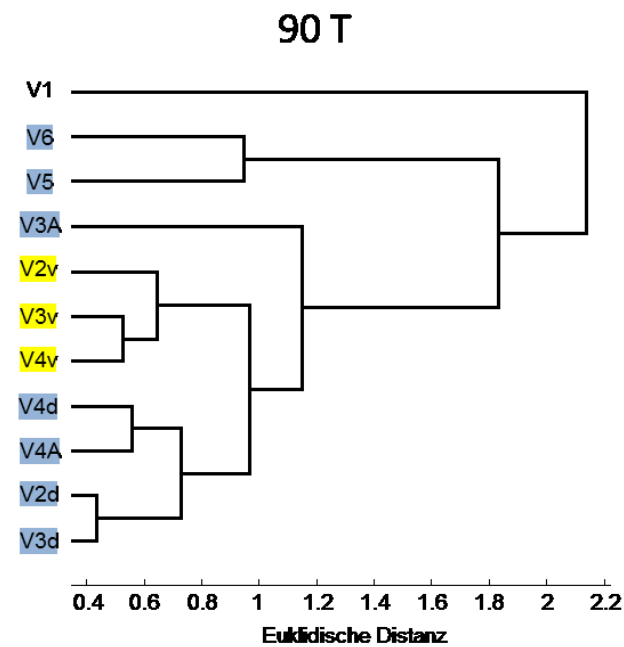


Abbildung 64: Hierarchischer Clusterbaum der Rezeptordichteverteilungen für alle visuellen Areale beim 90 Tage alten Tier. Areale, die klassischer Weise dem ventralen Strom zugeschrieben werden, sind gelb und die zum dorsalen Strom zugeordneten Areale sind blau markiert.

Anhand der Clusteranalyse für das 1 Jahr alte Tier erkennt man, dass die geringste euklidische Distanz zwischen den Arealen V5 und V6 besteht, so dass sich diese am ähnlichsten sind (Abb. 65). Ebenfalls gruppiert sich V2v zu den Arealen V5 und V6, jedoch ist die euklidische Distanz bei V2v etwas größer. Dann bildet sich eine Gruppe aus V2d, V3d, V3A und V4A aus. Dabei besitzen V3d und V4A die größten Gemeinsamkeiten hinsichtlich ihrer rezeptorarchitektonischen Eigenschaften. Etwas größere Unterschiede zu den zuvor genannten Arealen zeigen dann V3A und V2d. Innerhalb der beiden Gruppen (1. Gruppe: V2v, V5 und V6; 2. Gruppe: V2d, V3d, V3A

und V4A) sind sich die Areale ähnlicher als zwischen den Gruppen. V1 besitzt eine höhere euklidische Distanz und zeigt somit noch größere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Schließlich entsteht noch eine Gruppe aus V3v, V4v und V4d, wobei V3v und V4d mehr Gemeinsamkeiten besitzen. Diese letzte Gruppe besitzt den größten Unterschied hinsichtlich der Rezeptorarchitektur zu V1 und den ersten beiden Gruppen.

Abschließend muss bei der Clusteranalyse für das 1 Jahr alte Tier noch festgehalten werden, dass die Rezeptorergebnisse vom GABA_B Rezeptor (unter Verwendung des Liganden Muscimol) nicht enthalten sind, worauf dann im Diskussionsteil dieser Arbeit noch genauer eingegangen wird.

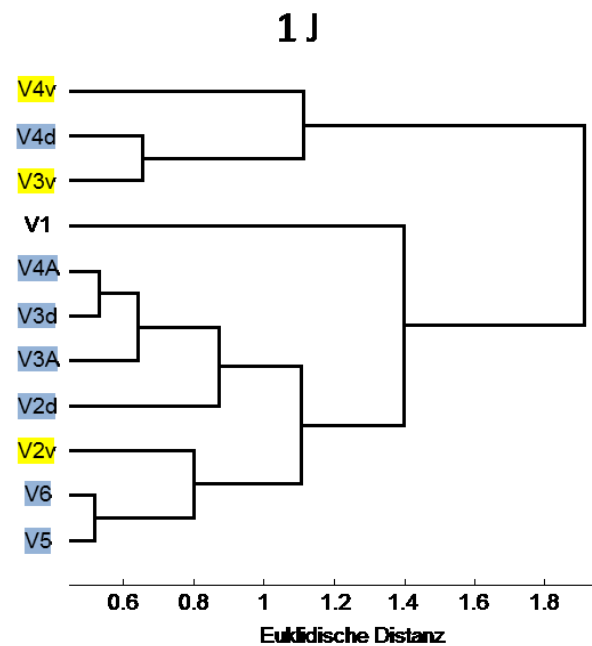


Abbildung 65: Hierarchischer Clusterbaum der Rezeptordichteverteilungen für alle visuellen Areale beim 1 Jahr alten Tier. Areale, die klassischer Weise dem ventralen Strom zugeschrieben werden, sind gelb und die zum dorsalen Strom zugeordneten Areale sind blau markiert.

Beim ältesten Tier (4 Jahre) zeigen die Ergebnisse der Clusteranalyse zunächst, dass sich die beiden ventralen Areale V3v und V4v aufgrund ihrer niedrigen euklidischen Distanz am ähnlichsten sind (Abb. 66). Als nächstes folgt das ebenfalls ventrale Areal V2v, welches etwas größere Unterschiede zu den beiden anderen ventralen Arealen zeigt. V3A befindet sich auch in der Gruppe mit den ventralen Arealen, zeigt jedoch die größte euklidische Distanz und weist damit die größten Unterschiede auf. Die

nächste Gruppe besteht aus V4d und V4A, die untereinander mehr rezeptorarchitektonische Gemeinsamkeiten aufweisen als mit einem Areal aus der ersten Gruppe (V2v, V3v, V4v und V3A). Die folgende Gruppe aus V2d und V3d, welche sich untereinander ähnlicher sind, weist größere Unterschiede zu den beiden zuvor erwähnten Gruppen auf. V5 und V6 gruppieren sich aufgrund ihrer Ähnlichkeiten zusammen, wie man es auch schon beim 90 Tage alten Tier beobachten kann. Die euklidische Distanz von diesen beiden Arealen ist größer als zu allen anderen bisher genannten Gruppen, so dass diese Areale rezeptorarchitektonisch noch unterschiedlicher sind. Die größte euklidische Distanz und die damit verbundenen Unterschiede bestehen, wie es auch schon bei fast allen anderen Altersstufen zu sehen ist, zwischen V1 und alle anderen Gruppen. Generell zeigt sich bei diesem Tier, dass die ventralen Areale sich gut von den dorsalen abgrenzen mit Ausnahme des Areals V3A, welches im Clusterbaum größere rezeptorarchitektonische Gemeinsamkeiten mit den ventralen Arealen aufzuweisen scheint.

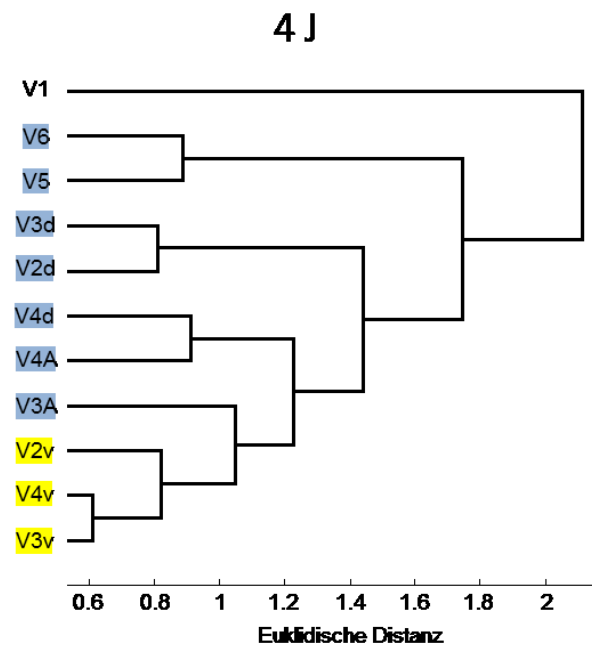


Abbildung 66: Hierarchischer Clusterbaum der Rezeptordichteverteilungen für alle visuellen Areale beim 4 Jahre alten Tier. Areale, die klassischer Weise dem ventralen Strom zugeschrieben werden, sind gelb und die zum dorsalen Strom zugeordneten Areale sind blau markiert.

5 Diskussion

5.1 Zytoarchitektur

Die Lage und Größe der einzelnen visuellen Areale bei der grünen Meerkatze stimmen größtenteils mit denen in vorhandenen Hirnkarten überein (Paxinos et al., 2008; Saleem & Logothetis, 2012; Morecraft et al., 2012). Die Grundlage dieser Karten bildete der Rhesusaffe als Modellorganismus. Dies verwundert nicht sonderlich, da die makroskopischen Merkmale der beiden Affen sehr ähnlich aufgebaut sind. Wenn man beispielsweise koronale Schnitte der grünen Meerkatze mit denen aus den eben genannten Atlanten vergleicht, tauchen bei beiden Spezies dieselben Sulci auf. Bei der Ausprägung der Sulci schienen sich Unterschiede anzudeuten, was jedoch aufgrund der Tatsache, dass nur ein adultes Tier für die mikroskopische Analyse untersucht wurde, weiter geprüft werden muss. Denn aufgrund von interindividuellen Unterschieden kann die Ausprägung der Sulci auch deutlich variieren. Das einzige Areal, welches in verschiedenen Atlanten unterschiedliche Positionen besaß, war V6. Dabei haben zunächst alle Hirnkarten gemeinsam, dass zu Beginn der Ausprägung des Sulcus parietooccipitalis (pos) V6 innerhalb dieses Sulcus an der vorderen Kortexwand liegt. Nach dem Atlas von Paxinos bleibt V6 auch auf mehr rostral gelegenen Schnitten in diesem Bereich lokalisiert. Nach der Hirnkarte von Logothetis besetzt V6 aber bei weiter rostral gelegenen Schnitten die mediale Kortexwand und nicht mehr die vordere Wand innerhalb des intraparietalen Sulcus (ips). Zu dieser Uneinigkeit bezüglich der Position von V6 führt zum einen die Tatsache, dass das anatomisch definierte Areal PO, welches auch innerhalb des pos liegt, mit V6 gleichgesetzt wird (Lewis & Van Essen, 2000). Dabei gibt es auch funktionelle und anatomische Unterschiede zwischen den beiden Arealen (Galletti et al., 1996, 1999b, 2001). Darüber hinaus definiert Galletti (2005) neben dem reinen visuellen Areal V6 noch ein weiteres Areal V6A, welches visuelle Neuronen und Neuronen zur Kontrolle von Armbewegungen besitzt. Dieses Areal V6A lässt sich sogar noch in einen ventralen (V6Av) und einen dorsalen Anteil (V6Ad) unterteilen. Eben diese beiden Subareale V6Av und V6Ad sind auf der medialen Kortexwand platziert, so dass der Widerspruch zwischen verschiedenen Hirnkarten bezüglich der Position von V6 erklärt werden kann. Denn das rein visuelle Areal V6, welches auch nur in der vorliegenden Arbeit untersucht wird, ist auf der vorderen Wand des pos (später im ips) lokalisiert,

wie es auch Galletti beschreibt. Entscheidend ist, dass die zytoarchitektonische Struktur von V6, welches in dieser Arbeit untersucht wurde, vergleichbar ist mit der von Galletti formulierten Struktur von V6.

Die zytoarchitektonischen Merkmale der einzelnen visuellen Areale bei der grünen Meerkatze sind teilweise sehr ähnlich mit denen beim Rhesusaffen, jedoch gibt es auch einige Unterschiede.

Bei V1 erkennt man keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Spezies (Kaas, 1987; Casagrande & Kaas, 1994). V2 besitzt beim Rhesusaffen größere, prominente Zellen in der tiefen Lamina 2 (Gattass et al., 1981, Shipp & Zeki, 1989). Dabei wurde V2 nicht in einen ventralen und dorsalen Part unterteilt, da sie sich zytoarchitektonisch nicht unterscheiden. Bei V3d zeigt sich beim Rhesusaffen eine zell dichtere Schicht 2 und 6 (Gattass et al., 1988). Bei V3v ist die 6. Schicht ebenfalls zell dichter beim Rhesusaffen angeordnet (Felleman, 1997; Morecraft et al., 2004). Beim Areal V4v sieht man beim Rhesusaffen größere, herausstechende Pyramidenzellen in der Lamina 3, wohingegen die Zellen bei der Meerkatze ebenfalls größer sind, jedoch nicht so auffällig herausragen. Zudem ist die 6. Schicht beim Rhesusaffen erneut zell dichter, wodurch eine noch schärfere Abgrenzung zu Lamina 5 und zur weißen Substanz entsteht (Van Essen & Zeki, 1978; Maguire & Baizer, 1984; Gattass et al., 1988). Bei V4d erkennt man beim Rhesusaffen erneut eine viel dichtere 6. Schicht, jedoch weist die 2. Schicht bei der Meerkatze eine bessere Trennschärfe auf. Die nicht explizit aufgeführten Areale (V3A, V4A, V5, V6) sind sich zytoarchitektonisch am ähnlichsten (Zeki, 1974; Van Essen et al., 1981; Gaska et al., 1988; Galletti et al., 1999; Luppino et al., 2005; Fattori et al., 2009).

Ein Vergleich zur Zytoarchitektur beim menschlichen visuellen Kortex soll an dieser Stelle nur kurz aufgegriffen werden, da sich zum einen strukturelle Unterschiede ergeben und zum anderen sich die homologen visuellen Areale doch erheblich von denen bei Primaten unterscheiden. Beispielsweise wurden die beiden visuellen Areale hOc3d und hOc4d, welche den funktionell definierten Arealen V3d und V3A entsprechen, zytoarchitektonisch charakterisiert und dabei zeigt hOc3d sehr große, auffällige Pyramidenzellen in der 3. Schicht (Kujovic et al., 2013). Jedoch zeigt sich dieses Merkmal beim Primaten für das visuelle Areal V3A. Zudem ergibt sich für hOc3d eine eher säulenartige Zellorganisation, welche für V3d beim Primaten untypisch ist. Beim menschlichen Korrelat für das visuelle Areal V3A (hOc4d) ergibt sich insgesamt eine viel geringere Zelldichte, vor allem auch in der Tiefe der Lamina 3 und in der 4.

Schicht, welche beispielsweise bei der grünen Meerkatze viel zellreicher sind (Kujovic et al., 2013). Darüber hinaus gibt es auch visuelle Areale beim Menschen, die kein entsprechendes Gegenstück beim Primaten besitzen, wie z.B. das visuelle Areal V7 (Culham & Kanwisher, 2001; Press et al., 2001; Silver et al., 2005; Konen & Kastner, 2008). Die visuellen Areale V1 und V2 beim Menschen unterscheiden sich auch von denen beim Affen, besitzen jedoch auch gemeinsame zytoarchitektonische Merkmale, wie beispielsweise die Dreiteilung der IV. Schicht bei V1 oder die größeren Pyramidenzellen in der Tiefe der III. Schicht bei V2 (Mai & Paxinos, 2012).

Zur Überprüfung der Grenzen der kartierten visuellen Areale wurden hausinterne MatLab Skripte verwendet, welche Arealgrenzen aufgrund von unterschiedlicher Zellkörperdichte ausfindig machen konnten. Dabei konnten größtenteils alle Grenzen, die auch subjektiv mit Hilfe des Mikroskopes bestimmt wurden, reproduziert werden. Jedoch muss man auch anmerken, dass nicht alle Grenzen exakt und mit höchster Genauigkeit wiedergegeben wurden oder dass zusätzliche Grenzen detektiert wurden. Dies liegt auch daran, dass diese MatLab Skripte vorher fast ausschließlich bei menschlichen Gehirnen eingesetzt wurden. Es wurde entsprechend eine Änderung der Parameter aufgrund der Verwendung von Gehirnschnitten der grünen Meerkatze vorgenommen. Eine weitere Anpassung der Parameter kann womöglich die Grenzfindung noch optimieren.

Bei den Gehirnen, welche für die Rezeptoranalyse verwendet wurden (5 Stück für 5 verschiedene Altersklassen: 30, 54, 90 Tage, 1 Jahr und 4 Jahre), konnten keine altersbedingten zytoarchitektonischen Unterschiede innerhalb eines Areals festgestellt werden. Eine entsprechende Überprüfung der zytoarchitektonischen Grenzen der jeweiligen Areale mit Hilfe der GLI-Auswertung, wie sie auch bei den Paraffinhirnschnitten vorgenommen wurde, wurde ebenfalls in Erwägung gezogen, war jedoch aufgrund der nicht ausreichenden Schnittqualität keine Option. An dieser Stelle kann man in Zukunft noch ansetzen, um womöglich zytoarchitektonische Abweichungen zwischen den Arealen und Altersstufen feststellen zu können. Die für ein entsprechendes visuelles Areal charakteristischen zytoarchitektonischen Eigenschaften konnten bei allen Altersstufen gleichermaßen festgestellt werden. Dies verwundert nicht sonderlich, da die Neuronen im visuellen Kortex pränatal ausgebildet werden (Gottlieb et al., 1985). Auch Korrespondenzanalysen beim Menschen bezüglich der Zytoarchitektur vom Zeitpunkt der Geburt bis 6 Jahre zeigten, dass es nur geringe Veränderungen gab, vorwiegend in einem kurzen Zeitraum nach der

Geburt. Dabei waren auch neuroanatomische Eigenschaften enthalten, wie die kortikale Schichtdicke, die sich natürlich beim wachsenden Gehirn verändern (Shankle et al., 1998). Ansonsten konnten für die verschiedenen Altersstufen einige wenige strukturelle Unterschiede (noch nicht abgeschlossene Ausprägung der Sulci lunatus und parietooccipitalis) festgestellt werden, was auch gerade bei den jüngeren Tieren mit der noch nicht ausgeprägten Größe des Gehirns zusammenhängt. Jedoch konnten auch schon beim jüngsten Tier (30 Tage) alle Sulci wie beim ältesten Tier (4 Jahre) nachgewiesen werden. Strukturelle Unterschiede konnte man beispielsweise bei der Ausprägung des Sulcus lunatus und des Sulcus parietooccipitalis, die gerade beim jüngsten Tier noch nicht in vollem Umfang ausgeprägt waren. Ansonsten waren die 5 Altersstufen aber auch in struktureller Hinsicht sehr ähnlich. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass leichte strukturelle Unterschiede bei jüngeren und adulten Tieren mit dem Präparationsprozess der Gehirne zusammenhängen kann, so dass beim Einfriervorgang die jeweiligen Gehirne unterschiedlich verformt wurden. Eine leicht abweichende Schnittrichtung könnte ebenfalls eine mögliche Ursache darstellen. Eine Untersuchung mehrerer Tiere pro Altersstufe könnte in Zukunft Aufschluss über dieses Ergebnis geben.

5.2 Rezeptorarchitektur

In diesem Diskussionsteil wird auf die Rezeptoren eingegangen, welche statistisch signifikante ontogenesebedingte Veränderungen zeigten.

Der NMDA-Rezeptor ist ein ionotroper Rezeptor, welcher sensitiv auf die endogene exzitatorische Aminosäure L-Glutamat, der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, reagiert. Es konnten in dieser Arbeit für viele visuelle Areale (V1, V2v, V2d, V3v, V3A, V4v und V6) statistisch signifikante altersbedingte Veränderungen für den NMDA-Rezeptor festgestellt werden. Dabei nahm bei allen Arealen die Rezeptorkonzentration mit zunehmendem Alter ab. Der NMDA-Rezeptor spielt eine sehr wichtige Rolle bei der normalen Entwicklung des zentralen Nervensystems (Ikonomidou et al., 1999). Während dieser Entwicklung gibt es viele verschiedene Stufen aus Neurogenese, Migration, Proliferation, Zelltod, axonales Wachstum, Synapsenbildung und Eliminierung. Glutamat gehört zu den trophischen Faktoren, welcher bei all diesen Phasen der neuronalen Differenzierung von Bedeutung ist. Gerade beim sich entwickelnden Gehirn bei Säugetieren kommt es in

der frühen postnatalen Phase zu einem rapiden Zellwachstum (Synaptogenese) (Kleinschmidt et al., 1987; Haberny et al., 2002). Dabei ist der NMDA-Rezeptor ein wichtiges Steuerelement, welches über Zelltod oder das Überleben der Zelle entscheidet (Ikonomidou et al., 1999, 2001). Daher zeigen gerade die jungen Altersstufen (30, 54 und 90 Tage) hohe Rezeptorkonzentrationen, weil in dieser Zeit ein sehr hohes Zellwachstum stattfindet. Zu Beginn der Adoleszenz und auch bis ins höhere Alter werden dann Synapsenverbindungen wieder eliminiert und bestehende Verbindungen gestärkt (Ichinohe, 2015), was einen Hinweis liefern könnte, dass bei den älteren Tieren niedrigere Rezeptorkonzentrationen auftauchen, wobei höhere Synapsendichte nicht zweifelsfrei mit höherer Rezeptorkonzentration gleichzusetzen ist. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Bedeutung von NMDA-Rezeptoren bei der synaptischen Plastizität im visuellen System (D'Souza et al., 1993; Bear & Rittenhouse, 1999; Ewald & Cline, 2009). Beispielsweise konnten bei verschiedenen Spezies durch Lichtentzug induzierte synaptische Veränderungen nachgewiesen werden, welche negative Effekte auf die Entwicklung des Sehverhaltens hatten. Dabei ist gerade die frühe postnatale Phase sehr kritisch und beeinflussbar. Studien konnten nachweisen, dass Antagonisten des NMDA-Rezeptors die Entzug induzierten synaptischen Veränderungen hemmen, wodurch die Wichtigkeit des Rezeptors unterstrichen wird (Kleinschmidt et al., 1987; Bear et al., 1990). Somit könnten höhere Rezeptorkonzentrationen mit höherer synaptischer Plastizität bei jüngeren Tieren zusammenhängen. Bei älteren Tieren mit einem viel robusteren synaptischen Geflecht gibt es dagegen niedrigeren Konzentrationen des Rezeptors.

Kainat-Rezeptoren gehören auch zu den ionotropen Glutamaterezeptoren, welche ebenfalls (wie die NMDA-Rezeptoren) wichtig für die neuronale Plastizität, neuronale Entwicklung und die Neurodegeneration sind (Nakanishi et al., 1998). Jedoch kann man NMDA und Kainat-Rezeptoren nicht gleichsetzen. Erdö und Wolff (1990) konnten beim visuellen Kortex der Ratte zeigen, dass NMDA-, AMPA- und Kainat-Rezeptoren während der postnatalen Entwicklung ein unterschiedliches Bindungsverhalten zeigten. NMDA-Rezeptoren wiesen ein schwaches Bindungsverhalten bei Neugeborenen auf, danach stieg die Konzentration des Liganden stark an und fiel dann mit zunehmendem Alter langsam wieder ab. Bei Kainat-Rezeptoren war die Ligandenkonzentration bereits höher um den Zeitpunkt der Geburt herum, stieg dann weiter an (das Maximalwert wurde viel eher erreicht), bis die Konzentration auf das Level von erwachsenen Tieren sank.

Die Rezeptorkonzentrationen der Kainat-Rezeptoren zeigen in dieser Arbeit eine vergleichbare Entwicklung, wie zuvor bei den NMDA-Rezeptoren, so dass jüngere Altersstufen höhere Rezeptorkonzentrationen und ältere Tiere niedrigere Konzentrationen zeigen. Jedoch konnten AMPA-Rezeptoren keine signifikanten Ergebnisse aufzeigen. Dieses Ergebnis gibt einen Hinweis auf die unterschiedlichen Funktionen der 3 Rezeptortypen. Bei der grünen Meerkatze scheinen gerade NMDA- und Kainat-Rezeptoren primär in der synaptischen Transmission eingebunden zu sein, wohingegen AMPA-Rezeptoren auch bei anderen Prozessen eine Rolle spielen (beispielsweise als trophische Faktoren). Ein weiterer Hinweis dafür, warum AMPA-Rezeptoren keine signifikanten Ergebnisse aufwiesen, liefern Petralia et al. (1999). Denn gerade in der frühen postnatalen Entwicklung tauchen auf den Synapsen vorwiegend NMDA-Rezeptoren auf, jedoch kaum AMPA-Rezeptoren, was sich jedoch im Laufe der Entwicklung ändert.

Die metabotropen Glutamaterezeptoren der Gruppe 2 (mGluR 2/3) zeigten nur eine altersbedingte Entwicklung beim visuellen Areal V6, bei der die höchsten Konzentrationen bei den jüngsten Tieren und die niedrigsten bei den älteren Tieren vorlag. Dies könnte daran liegen, dass diese Rezeptoren gerade bei den Zellen auftauchen, die sowohl sensitiv auf die Orientierung als auch auf die Richtung der Bewegungen reagieren, was nur im visuellen Areal V6 vorkommt (Galletti et al., 2001). Somit liegt bei einem Areal die gleiche Entwicklung wie bei den zuvor genannten Glutamaterezeptoren vor (NMDA und Kainat). Studien konnten zeigen, dass bei Inaktivierung des NMDA-Rezeptors die mGluR 2/3 Rezeptoren teilweise die Wirkung der NMDA-Rezeptoren wieder herstellen, wodurch die ähnliche Entwicklung der Rezeptorkonzentrationen begründet werden kann. Dadurch, dass die mGluR 2/3 Rezeptoren hierbei einen eher indirekten Effekt besitzen, kommen ontogenesebedingte Veränderungen nur in einem Areal und nicht, wie beim NMDA-Rezeptor, in mehreren vor (Xi et al., 2011).

Die GABAergen Rezeptoren ($GABA_A$, $GABA_B$ und $GABA_{A/BZ}$) reagieren sensitiv auf den endogenen Ligand γ -Aminobuttersäure (GABA), welcher der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem ist. Beim ionotropen $GABA_A$ Rezeptor konnte eine altersbedingte Entwicklung für das visuelle Areal V4v (unter Einsatz des antagonistischen Liganden SR95531) festgestellt werden.

Unter Verwendung des Agonisten Muscimol konnten keine signifikanten Änderungen nachgewiesen werden. Jedoch soll auch an dieser Stelle darauf hingewiesen werden,

dass die Ergebnisse einer kompletten Altersstufe (aufgrund von experimentellen Problemen) nicht mit in die Analyse einbezogen werden konnten, was natürlich auch einen großen Unterschied ausmachen kann.

Shaw und Kollegen (1991) untersuchten ebenfalls GABA_Aerge Rezeptoren während der Entwicklung des visuellen Kortex (primär visueller Kortex) bei Schweinsaffen (*macaca nemestrina*) und konnten für den GABA_A Rezeptor, ebenso mit Hilfe von Tritium-markiertem Muscimol, einen starken Anstieg von Muscimol-Bindestellen innerhalb der ersten vier Monate nach der Geburt und einem anschließenden langen Abfall bis zur Adoleszenz feststellen. Wenn man nun die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit von V1 für den GABA_A Rezeptor (Muscimol) betrachtet, kann man ebenso einen Anstieg der Rezeptorkonzentration bis zur Altersstufe „90 Tage“ und einen geringeren Wert für das älteste Tier (4 Jahre) erkennen. Jedoch muss man an dieser Stelle sagen, dass dieses Ergebnis in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant ist. Bei einer möglichen Auswahl von weiteren Altersstufen, welche die Lücke zwischen 90 Tagen und 4 Jahren füllen, könnte man sehen, ob die Rezeptorkonzentration noch weiter bis 4 Monate ansteigt und ob eine Signifikanz vorliegt. Für den Liganden SR95531 zeigt der GABA_A Rezeptor insgesamt ähnliche Ergebnisse wie für den Liganden Muscimol, so dass bei fast allen visuellen Arealen höhere Rezeptorkonzentrationen bei den jüngeren Tieren (die höchste Konzentration meist bei 54 oder 90 Tagen) und sinkende Konzentrationen bei den adulten Tieren auftauchen. Jedoch zeigt nur V4v ein signifikantes Ergebnis. In einer weiteren Studie (Shaw et al., 1987) konnte zudem gezeigt werden, dass auch eine altersbedingte Änderung der Affinität von GABA_A Bindestellen im visuellen Kortex vorliegt, so dass im heranreifenden Kortex mehr Rezeptoren zur Verfügung stehen, die mit einer geringeren Affinität binden. Im Gegensatz dazu gibt es beim adulten Tier weniger Rezeptoren, die jedoch mit einer höheren Affinität binden. Dies würde bedeuten, dass mit zunehmendem Alter die Anzahl der Rezeptoren abnimmt, die Spezifität der Rezeptoren aber zunimmt, was die Bedeutung von GABA und GABA_A Rezeptoren bei der neuronalen Signalübertragung unterstreicht. Dies könnte bedeuten, dass aufgrund niedrigerer Affinität von SR95531 zum Rezeptor weniger Bindungsstellen markiert werden konnten, im Vergleich zu Muscimol, wodurch ein signifikantes Ergebnis für SR95531, aber nicht für Muscimol zu Stande kam.

Für den metabotropen GABA_B Rezeptor gab es altersbedingte Entwicklungen für die Areale V2v und V5, so dass es darauf hindeutet, dass GABA_B Rezeptoren wichtig für

die Synaptogenese und Plastizität sind (Gaiarsa & Porcher, 2013), die verstärkt im sich entwickelnden visuellen Kortex auftritt. Die signifikanten Dichte-Änderungen in V2v und V5 deuten darauf hin, dass gerade GABA_B Rezeptoren wichtig für die Funktionen der jeweiligen Areale sind und diese Funktionen altersbedingten Veränderungen ausgesetzt sind.

Für den GABA_{A/BZ} Rezeptortyp konnte für das visuelle Areal V4A eine ontogenesebedingte Veränderung nachgewiesen werden. Im Unterschied zu allen bisher besprochenen Rezeptoren, besaßen jüngere Altersstufen geringere Rezeptorkonzentrationen als ältere Altersstufen. Dies könnte beispielsweise damit zusammenhängen, dass GABA_A Rezeptoren im Verlauf der postnatalen Entwicklung eine Änderung in der Zusammenstellung der Rezeptoruntereinheiten durchmachen (Duman et al., 1987; Sieghart, 1989; Olsen & Tobin, 1990). Denn für den GABA_A Rezeptor gibt es eine Vielzahl verschiedener Untereinheiten: 6 α -, 3 β -, 3 γ -, 1 δ -, 1 ϵ -, 1 θ -, 1 ϕ -, 3 ρ -Untereinheiten. Dadurch ergeben sich viele verschiedene Rezeptor-Varianten. Klassische Benzodiazepine interagieren mit Rezeptoren, welche aus $\alpha_1 \beta \gamma_2$ -, $\alpha_2 \beta \gamma_2$ -, $\alpha_3 \beta \gamma_2$ - und $\alpha_5 \beta \gamma_2$ -Untereinheiten aufgebaut sind. Zusätzlich können Imidazobenzodiazepine, wie Flumazenil, an Rezeptoren, bestehend aus $\alpha_4 \beta \gamma_2$ und $\alpha_6 \beta \gamma_2$ Untereinheiten, binden (Olsen & Sieghart, 2009; Sieghart et al., 2012). Die jeweiligen Untereinheiten besitzen eine breit gestreute Expression im zentralen Nervensystem, so kommt die α_6 -Untereinheit fast nur in Körnerzellen im Kleinhirn oder die ρ -Untereinheit in der Retina vor (Sigel & Steinmann, 2012). Darüber hinaus gibt es unterschiedliche postnatale Entwicklungen der jeweiligen Untereinheiten. Die α_1 -Untereinheit bei der GABA_A-Rezeptorexpression steigt mit zunehmendem Alter an. Dies wurde bei der Ratte im superior culliculus, Hippocampus und im visuellen Kortex festgestellt (Galanopoulou, 2008). Funktionell wurde diese Beobachtung mit einer erhöhten Sensitivität für Neurosteroidoide und Benzodiazepine, sowie mit dem Erwerb von reifen postsynaptischen pluripotenten Stammzellen mit kürzerer Dauer in Verbindung gebracht (Galanopoulou, 2008). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass gerade im visuellen Areal V4A während der Entwicklung unterschiedliche Untereinheiten exprimiert werden, so dass im adulten Status mehr Bindungsstellen detektiert werden können, um funktionell eine Homöostase von gelernten Aktivitätsmustern zu gewährleisten.

Bei Betrachtung der muskarinischen M₂-Rezeptoren konnte eine altersbedingte Entwicklung, mit höheren Rezeptorkonzentrationen bei jüngeren und niedrigeren

Konzentrationen bei älteren Tieren, im primär visuellen Kortex (V1) nachgewiesen werden. Dabei waren die Konzentrationswerte für V1 auch viel höher im Vergleich zu den anderen visuellen Arealen. Da M₂-Rezeptoren auch eine wichtige Rolle bei der Plastizität des visuellen Kortex auf der Ebene der synaptischen Transmission spielen und sogar synergistisch zusammen mit NMDA-Rezeptoren wirken, zeigen gerade jüngere Altersklassen höhere Rezeptorkonzentrationen. Zudem sind M₂-Rezeptoren auch sehr wichtig, um das Signal-Rausch-Verhältnis bei der Verarbeitung visueller Informationen zu verbessern, was gerade in der frühen postnatalen Entwicklung entscheidend ist (Gu, 2003). Die auffallend hohen Rezeptorkonzentrationen in V1 im Vergleich zu anderen visuellen Arealen sind auch in Übereinstimmung mit Studien beim Menschen (Zilles et al., 2004) und bei Makaken (Mash et al., 1988). Denn Acetylcholin hat großen Einfluss auf V1 Neuronen, wie z.B. die Intensität oder Eigenschaften des rezeptiven Feldes. Dies hat eine große Bedeutung für die Reifung des visuellen Kortex. Die retinotopische Organisation von V1 wird während der Embryogenese etabliert und die Eigenschaften der Neuronen werden dann im Laufe der postnatalen Entwicklung durch visuelle Erfahrungen verfeinert, besonders in der kritischen Phase. Diese kritische Phase ist eine sehr wichtige Zeit für die Bildung von Synapsen bzw. für deren Entfernung und die synaptische Plastizität, wodurch Nervenverbindungen gestärkt und stabilisiert werden (Groleau et al., 2015).

Für den M₃-Rezeptor liegen signifikante Ergebnisse für die Areale V3v, V4v und V6 vor, wobei die Rezeptorkonzentrationen mit zunehmendem Alter abnehmen. Gerade in diesen Arealen könnten die M₃-Rezeptoren einen entscheidenden Beitrag zur postnatalen Entwicklung beitragen. Denn es gibt dahingehend einige Hinweise, dass diese Rezeptoren einen Effekt auf die Synaptogenese haben (Lauder & Schambra, 1999). Weitere Studien zeigen, dass der Phosphoinositid-Metabolismus durch den M₃-Rezeptor angeregt wird. Dieses Ergebnis gilt verstärkt bei jüngeren Tieren als bei adulten (am Beispiel der Ratte), so dass der Effekt von muskarinischen Agonisten im visuellen Kortex bis zum postnatalen Tag 6 bis 10 am größten ist und danach stetig abnimmt. Dies kann zum einen an einer Inhibierung auf G-Protein Ebene liegen, welche nur im adulten Tier vorkommt oder durch eine Phosphorylierung am M₃-Rezeptor selbst, welche im Reifeprozess reduziert wird (Shaw, 1996).

Für den nikotinischen Acetylcholinrezeptor (AChN) konnten entwicklungsbedingte Änderungen in der Rezeptorkonzentration für die visuellen Areale V2d und V6 festgestellt werden. Zum einen spielen diese Rezeptoren bei der synaptischen

Plastizität eine wichtige Rolle, wobei diese Effekte durch intrazelluläre Signalwege vermittelt werden (Giocomo & Hasselmo, 2007). Dabei kann sowohl das Timing der Acetylcholin-Freisetzung, als auch die Rezeptor-Untereinheitenzusammensetzung entscheidend für die Plastizität sein (Gu & Yakel, 2011). Des Weiteren kann Acetylcholin auch einige Prozesse während der Entwicklung beeinflussen. Beispielsweise kann durch die Signalweiterleitung von Acetylcholin über ihren Rezeptor der Expressionszeitpunkt des Chloridtransporters reguliert werden, welcher wiederum für die inhibierende Fähigkeit von GABA wichtig ist (Liu et al., 2006). Weiterhin konnten Studien zeigen, dass nikotinische Acetylcholinrezeptoren zur Reifung von GABAergen und glutamatergen Synapsen beitragen, was die wichtige Rolle von Acetylcholin bei der synaptischen Entwicklung, sowie bei der neuronalen Wegfindung („*pathfinding*“) und der Zielauswahl („*target selection*“) hervorhebt (Role & Berg, 1996; Picciotto et al., 2012). So scheinen gerade die beiden visuellen Areale V2d und V6 in der Frühphase der Entwicklung auf die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren angewiesen zu sein, da dort die Konzentration höher im Vergleich zu adulten Tieren ist.

Bei den α_2 -Rezeptoren zeigten die visuellen Areale V1, V2v, V2d, V3v, V3A, V4v und V6 (für den Agonisten UK14; nur V1 und V3v für den Antagonisten RX82) altersbedingte Veränderungen, mit höheren Konzentrationen bei jüngeren und niedrigeren bei älteren Tieren. Die Unterschiede bezüglich Agonist und Antagonist könnten unterschiedlichen Bindungsaffinitäten zu Grunde liegen, so dass durch den Agonisten eine spezifischere Bindung in mehreren Arealen zu Stande kommt, beim Antagonisten aber nur in zwei Arealen. Lidow und Rakic (1992) untersuchten adrenerge Rezeptoren während der Entwicklung im primär visuellen Kortex bei Rhesusaffen. Dabei kam es zu einer Überproduktion an Rezeptoren zwischen den ersten zwei bis vier Monaten nach der Geburt und einem anschließenden stetigen Abfall der Rezeptorkonzentrationen bis zum adulten Alter, was sich mit den Ergebnissen in dieser Arbeit deckt. Diese Eigenschaft einer Überproduktion ist eine generelle Eigenschaft im sich entwickelnden Kortex bei allen bisher untersuchten Spezies. Dies wurde bereits für β -adrenerge Rezeptoren im Neokortex der Katze (Jonsson & Kasamatsu, 1983) und Ratte (Harden et al., 1977; Pittman et al., 1980), für α -adrenerge Rezeptoren bei Ratten (Morris et al., 1980), für muskarinische Rezeptoren bei Katzen (Shaw et al., 1984), Mäusen (Fiedler et al., 1987) und beim Menschen (Ravikumar & Sastry, 1985), für nikotinische Rezeptoren bei Mäusen

(Fiedler et al., 1987), für GABA_A-Rezeptoren bei Katzen (Shaw et al., 1986) und Ratten (Schliebs & Rothe, 1988), sowie für Glutamat-Rezeptoren bei Katzen (Bode-Greuel & Singer, 1989) und Ratten (Erdo & Wolff, 1989, 1990) festgestellt. Zudem ist dieses Merkmal auch bei den meisten anderen Rezeptoren, die zuvor in dieser Arbeit besprochen wurden, erkennbar (bei den glutamatergen, GABAergen und nikotinischen Rezeptoren). Auch in anderen Hirnregionen zeigt sich dieses Phänomen einer Überproduktion mit anschließender Eliminierung von strukturellen Elementen. Dies stellt ein Mechanismus zur Etablierung von kompetitiven Interaktionen zwischen verschiedenen Elementen eines neuronalen Systems oder zwischen den Systemen dar (Changeaux & Danchin, 1976; Rakic, 1989). In Primaten findet dieser Prozess postnatal bis zum adulten Alter statt, also genau in der Entwicklungsphase, in welcher der Kortex am empfindlichsten durch Einflüsse von außen moduliert werden kann (Lidow & Rakic, 1992). Dabei überrascht weniger das Ergebnis, dass dies auch in dieser Arbeit am Beispiel der grünen Meerkatze im primär visuellen Kortex gezeigt werden konnte. Denn die bisher genannten Studien, bei denen diese Überproduktion der entsprechenden Rezeptorsysteme beobachtet werden konnte, wurden fast ausschließlich im primär visuellen Kortex durchgeführt.

Doch dieser Vorgang findet auch in ganz unterschiedlichen anderen visuellen Arealen statt, wie die vorliegende Arbeit zeigen konnte.

Für den serotonergen 5-HT₂-Rezeptor gab es signifikante Veränderungen während der postnatalen Entwicklung in den Arealen V2v, V3v, V3d, V3A und V4d. Dabei ist im Vergleich zu den meisten anderen Rezeptoren auffällig, dass die Rezeptorkonzentrationen bei älteren Tieren höher sind. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht konsistent mit anderen vergleichbaren Studien (Roth et al., 1991; Dyck & Cynader, 1993), bei denen es in der frühen postnatalen Phase zur Überproduktion kommt und die Konzentration anschließend wieder auf ein adultes Niveau sinkt. Wenn man sich aber die Ergebnisse bezüglich der 5-HT_{1A}-Rezeptoren anschaut (Dyck & Cynader, 1993), erkennt man einen ähnlichen postnatalen Verlauf wie bei den 5-HT₂-Rezeptoren. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit bei den Rezeptorkonzentrationen für 5-HT_{1A}-Rezeptoren (abfallende Konzentrationen ab 4 Jahre) in fast allen visuellen Arealen wieder, wobei diese nicht statistisch signifikant sind. Die hohen Konzentrationen der 5-HT₂-Rezeptoren im adulten Alter sind wohlmöglich durch zusätzliche Bindung anderer Rezeptorsubtypen zu erklären.

Bei den Adenosin-Rezeptoren (A_1) gab es altersbedingte Veränderungen für die visuellen Areale V2v, V2d, V3A, V3d und V4v, wobei die Rezeptorkonzentrationen mit dem Alter zunahmen. Dieses Ergebnis passt zu einer Studie von Geiger und Kollegen (1984), bei der die Anzahl der Adenosinrezeptoren mit dem Alter stieg. Dabei könnte die neuroprotektive Bedeutung von Adenosinrezeptoren, welche im adulten Alter gefragt ist, einen Grund für die verstärkte Ausprägung dieser Rezeptoren mit zunehmendem Alter darstellen (Cunha, 2005).

Mit einer Clusteranalyse sollte überprüft werden, ob sich die visuellen Areale gemäß ihrer Rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeiten in homogene Cluster einordnen lassen. Dahinter steckte auch das Interesse, ob sich die funktionelle Segregation zwischen dorsalen (V2d, V3d, V3A, V4d, V4A, V5 und V6) und ventralen Elementen (V2v, V3v und V4v) in der Analyse widerspiegeln würde. Da bei der Analyse nur die Rezeptorergebnisse vom agonistischen Liganden Muscimol für den $GABA_A$ -Rezeptor eingeflossen sind, dieser jedoch für die Altersstufe „1 Jahr“ fehlte, muss das Ergebnis der Clusteranalyse für das 1 Jahr alte Tier gesondert betrachtet werden.

Für alle anderen Altersklassen konnte als erstes einmal festgestellt werden, dass der primär visuelle Kortex (V1) sich immer von allen anderen Arealen abgegrenzt hat und die größte euklidische Distanz besaß, wodurch sich V1 hinsichtlich der Rezeptorarchitektonischen Eigenschaften am meisten von den anderen Arealen unterscheidet.

Eine weitere Auffälligkeit zeigt, dass sich V5 und V6 in einem Cluster eingruppierten, wobei dies in den Altersstufen „90 Tage“ und „1 Jahr“ auftritt. Beim jüngsten Tier befindet sich noch zusätzlich V4d in diesem Cluster und beim 54 Tage alten Tier ist nur V6 in einem separaten Cluster. Dies könnte eine altersbedingte Entwicklung anzeigen, so dass sich das Cluster zwischen V5 und V6 erst im Laufe der postnatalen Entwicklung ergibt. Gerade V5 und V6 sind wichtige Knotenpunkte im okzipito-parietalen Netzwerk, so dass V1 zum einen über V2d, V3d und V3A mit V6 (Colby et al., 1988; Galletti et al., 1999b; Galletti et al., 2001) und zum anderen über V2d, V3d und V4d mit V5 verbunden ist (Kravitz et al., 2011). Zudem gibt es auch starke Projektionen von V6 zu V5.

Bei den beiden jüngsten Tieren erkennt man, dass sich die dorsalen und ventralen Areale nicht nach einem bestimmten Muster eingruppierten. Die Cluster unterscheiden sich zwischen den beiden Altersstufen. Beim jüngsten Tier (30 Tage) erkennt man zwar, dass sich fast alle ventralen Areale in einem Cluster wiederfinden (mit Ausnahme

von V4A), jedoch spalten sich die dorsalen Areale noch weiter auf (Cluster aus V2d, V3d und V3A; Cluster aus V4d, V5 und V6). Beim 54 Tage alten Tier ordnen sich die ventralen Areale in einer Gruppe ein, sind aber den dorsalen Arealen V2d und V3d hinsichtlich ihrer Rezeptorarchitektur ähnlicher als den anderen dorsalen Arealen. Beim 90 Tage alten Tier erkennt man schon eine gute Aufteilung zwischen ventralen und dorsalen Arealen, wobei sich V3A als eine separate Gruppe abgrenzt. Beim adulten Tier (4 Jahre) zeigt sich erneut die Besonderheit, dass das dorsale visuelle Areal V3A zusammen mit den ventralen Arealen eine Gruppe bildet.

Die Ergebnisse der Clusteranalyse lassen einige Schlüsse zu. Zum einen scheint eine strikte Einteilung der visuellen Areale in einen dorsalen und ventralen Strom nicht möglich. Diese Feststellung korreliert auch mit den aktuellen Forschungsergebnissen, bei denen man sich immer weiter von der klassischen Sichtweise (Aufspaltung in zwei Hauptpfade: dorsaler Pfad für Aufmerksamkeit, räumliche Navigation, Vorbereitung für Aktionen und ventraler Pfad für Erkennung, Wahrnehmung, Repräsentationen von Formen (Ungerleider & Mishkin, 1982; Mishkin et al., 1983)) entfernt. Denn die visuelle Informationsverarbeitung ist viel komplexer und differenzierter als ein klassisches Zwei-Wege-System. Es gibt ventrale Areale, welche in dorsal-assoziierten Funktionen eine Rolle spielen, wie beispielsweise V4v oder V2v. V4v ist traditionell im ventralen Strom angesiedelt und ist wichtig bei der Prozessierung von Informationen über Farbe und Form (Zeki, 1978; Zeki et al., 1991). Li et al. (2013) fanden heraus, dass V4v ebenso Domänen enthält, welche durch Bewegungsstimuli in eine Richtung aktiviert werden. Die Involvierung von V4v bei der Bewegungsverarbeitung hatten ebenso Tolias et al. (2005) erkannt. Beim ventralen Areal V2v wurden mit Hilfe von optischen Bildgebungsverfahren Bewegungskarten in diesem Areal gefunden, was zu einer neuartigen Sichtweise führt, so dass V2v ebenso zur Bewegungswahrnehmung im dorsalen Pfad beisteuert (Lu et al., 2010). Die Integrität des ventralen Stroms ist sogar bei der Detektion grundlegender Bewegungsinformationen (nicht formspezifisch) von Bedeutung (Gilaie-Dotan et al., 2013). Dies widerspricht der lange währenden Vorstellung, dass Bewegungsinputs nur in spezialisierten bewegungssensitiven kortikalen Regionen, wie V5 (Kolster et al., 2010) und V3A (McKeefry et al., 2010), prozessiert werden. Dann gibt es dorsale Areale, die bei ventral-assoziierten Funktionen wichtig sind, wie V3A und V5. Konen und Kastner (2008) beschrieben, dass V3A und V5, dem dorsalen Strom zugehörig, grundlegende Objektinformationen bezüglich Form, Größe und Blickpunkt repräsentieren können. Zur gleichen

Schlussfolgerung kamen Freud et al. (2015) und Zachariou et al. (2013), die ebenso die funktionelle Beisteuerung von Objektrepräsentationen im dorsalen Kortex schilderten, wobei nicht auf die einzelnen Areale eingegangen wurde. Darüber hinaus gibt es noch weitere Studien, die zeigen, wie die beiden Ströme miteinander interagieren. Durch die Verarbeitung von Objekt gebundenen Aktionen kann die Wahrnehmung an den entsprechenden Orten erhöht werden (Kitadono & Humphreys, 2009). Ein Mechanismus, wie es zu dieser Erleichterung der Wahrnehmung kommen kann, ist die räumlich spezifische Verstärkung von Repräsentationen des frühen visuellen Systems, welche den Input zum ventralen und dorsalen Strom bereitstellen (Schneider, 1995). Ein weiteres Beispiel für die Interaktion zwischen ventralem und dorsalem Strom lieferten Adamo & Ferber (2009). Sie fanden heraus, dass Probanden sich Bilder von Objekten besser einprägen konnten, wenn sie in Bezug zu einer Aktion standen, wie z.B. ein Hammer. Cloutman (2013) formulierte gleich mehrere Ansätze zum möglichen Zusammenspiel beider Ströme. Es könnte zu einer parallelen, voneinander unabhängigen Prozessierung in den jeweiligen Wegen kommen, bis die Verarbeitung in gemeinsamen Hirnregionen wieder reintegriert wird. Die Informationsverarbeitung wird entlang der zwei Pfade durch wiederkehrende Feedback Schleifen durchgeführt oder Informationen werden direkt zwischen den Strömen auf unterschiedlichen Ebenen ausgetauscht.

Eine vergleichbare Studie von Kötter et al. (2001) zum visuellen System bei Langschwanzmakaken (*Macaca fascicularis*) konnte ebenfalls mit Hilfe einer Clusteranalyse keine eindeutige Auftrennung in einen dorsalen und ventralen Strom nachweisen. Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte zwar eine Auftrennung von ventralen (V2v, V3v und V4v) und dorsalen Arealen (V2d, V3d und V4d) erreicht, jedoch keine strikte Clusterbildung geformt werden. Die Ausnahmestellung von V1, die hier zuvor auch schon beschrieben wurde, ist in deren Studie ebenfalls ersichtlich (Kötter et al., 2001). Dabei sollte aber nicht unerwähnt bleiben, dass in deren Untersuchungen lediglich die Rezeptorergebnisse von 6 Rezeptoren involviert waren.

Des Weiteren liefert die Clusteranalyse den Hinweis, dass gerade bei den jüngeren Altersklassen eine postnatale Entwicklung vollzogen wird, bei der die rezeptorarchitektonischen Eigenschaften noch nicht die volle Funktionalität der einzelnen dorsalen und ventralen Areale widerspiegeln. Andererseits kann sich an dieser Stelle auch die Komplexität des visuellen Systems zeigen, welche sich nicht nur

durch Verbindungen zwischen den beiden Strömen darstellt, sondern auch durch vielfältige Verbindungen innerhalb eines Pfades. Denn es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich nicht um eine reine sequentielle Abfolge visueller Informationsprozessierung handelt. Denn neben den feedforward Verbindungen, welche der herkömmlichen Hierarchie der visuellen Areale folgen, gibt es auch rekursive Verbindungen, die von höheren visuellen Arealen zu niedrigeren reichen (Lamme & Roelfsema, 2000; Deco & Lee, 2004; Kravitz et al., 2011; Gilbert & Li, 2013; Kravitz et al., 2014; Gilaie-Dotan, 2016). Dies unterstreicht auch nochmal, dass man beispielsweise nicht alle Areale innerhalb eines Stroms gleichsetzen kann, wozu auch das viel differenziertere Ergebnis der Clusteranalyse passt. Denn auch beim adulten Tier (4 Jahre) gruppieren sich die dorsalen Areale nicht innerhalb eines Clusters ein, sondern spalten sich in mehrere voneinander unterschiedliche Gruppen auf.

Als nächstes soll auf die Bedeutung vom visuellen Areal V3A, welches ursprünglich dem dorsalen Strom zugeschrieben wird (Milner & Goodale, 2008; Binkofski & Buxbaum, 2013), eingegangen werden, da es sowohl im Clusterbaum des 90 Tage alten Tieres als auch beim adulten Tier (4 Jahre) eine auffällige Position einnimmt. Denn im adulten Tier clustert es zusammen mit den ventralen Arealen und beim 90 Tage alten Tier grenzt es sich ebenfalls in einer separaten Gruppe ab. Erlikhman und Kollegen (2016) konnten zeigen, dass das dorsal lokalisierte visuelle Areal V3A auch eine wichtige Rolle bei der Objekterkennung (normalerweise Funktion des ventralen Stroms) spielt, insbesondere wenn formspezifische Informationen dynamisch sind und integriert werden müssen, was eine mögliche Erklärung für die besondere Eingruppierung von V3A bei der Clusteranalyse liefern kann. Somit bildet V3A eine intermediäre Stufe zwischen beiden Strömen (Perry & Fallah, 2014).

Schließlich soll auch nochmal die Clusteranalyse für das 1 Jahr alte Tier aufgegriffen werden. Die Vergleichbarkeit mit den anderen Clusterbäumen ist zwar nicht gegeben aufgrund der fehlenden Rezeptorergebnisse der GABA_A-Rezeptoren. Dennoch sollte dieses Ergebnis mit in diese Arbeit einfließen, da sie nochmal sehr gut darstellt, wie wichtig der Beitrag eines einzigen Rezeptortypes zum Gesamtergebnis ist. Insbesondere GABA_A-Rezeptoren sind bedeutsam für den primär visuellen Kortex. Denn die GABAerge Inhibierung im Laufe der Signalweiterleitung kann die Orientierungsselektivität im primär visuellen Kortex regulieren und schärfen (Li et al., 2008). Dieser Einfluss von GABA tritt bereits kurz nach der Geburt auf (Tsumoto & Sato, 1985). Mit zunehmendem Alter setzt der Abbau der neuronalen Funktionen in

V1 ein, wie die verringerte Selektivität für die Stimuli Orientierung und Bewegungsrichtung, was mit abgeschwächter intrakortikalen Inhibierung, insbesondere der GABAergen Inhibierung, zusammenhängt (Ding et al., 2017). Diese Tatsache zeigt sich auch im Clusterbaum, da hier V1 (im Gegensatz zu allen anderen Altersstufen) eben nicht die größte euklidische Distanz besitzt und nicht die Ausnahmeposition innehat.

6 Ausblick

Die vorliegende Arbeit dient als Grundstein bezüglich der Rezeptorarchitektur und Zytoarchitektur im visuellen Kortex im Laufe der postnatalen Entwicklung bei Primaten am Beispiel der grünen Meerkatze. Gerade durch die systematische Analyse einer Vielzahl von Rezeptorsystemen, sowie die Involvierung von fast allen visuellen Arealen, hebt sich diese Arbeit von allen bisher dagewesenen Studien ab. Denn meist wurde nur eine sehr kleine Auswahl an Rezeptorsystemen untersucht und das Hauptaugenmerk lag fast immer auf dem primär visuellen Kortex. Da diese Arbeit als Grundstein angesehen werden kann, liefert sie darüber hinaus auch einige spannende Ansätze für zukünftige Arbeiten.

Dabei ist zuerst zu nennen, dass in dieser Arbeit bei der Rezeptoranalyse ausschließlich die linke Hemisphäre verwendet wurde. Eine Betrachtung der rechten Hemisphäre bzw. der Vergleich beider Hemisphären wäre durchaus interessant, da z.B. eine frühe Lateralisation bezüglich der Prozessierung von Informationen über Gesicht, Wort und Objekten im visuellen Kortex stattfinden soll (Rossion et al., 2003). Dann könnten noch weitere Altersstufen untersucht werden, um noch ausführlichere Entwicklungen zu sehen, beispielsweise zwischen dem Zeitraum von 90 Tagen und 1 Jahr oder zwischen 1 Jahr und 4 Jahren. Auch eine sehr junge Altersstufe nahe der Geburt wäre spannend zu untersuchen. So könnte man noch Entwicklungen in den Rezeptorkonzentration verfolgen, die momentan noch nicht ersichtlich sind.

Bezüglich der Zytoarchitektur könnten auch weitere Altersstufen untersucht werden. Denn in dieser Arbeit wurde lediglich ein adultes Gehirn analysiert, welches methodisch (Paraffineinbettung) für die zytoarchitektonische Analyse vorbereitet wurde. Denn im Gegensatz zu den gefärbten Gehirnschnitten, die von den 5 Rezeptorgehirnen stammen, hätten die Paraffin-Gehirnschnitte nicht außer Acht zu lassende Vorteile, nämlich 1. eine größere Anzahl an Schnitten und 2. eine durch die Methode begründete, bessere Qualität.

Eine größere Anzahl zu untersuchender Tiere pro Altersstufe wäre hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse auch wünschenswert, wobei natürlich die Schwierigkeit der Materialbeschaffung dabei ein kritischer Punkt ist.

Schließlich könnten auch noch weitere Areale mit in die Analyse einbezogen werden, die ebenfalls beim visuellen System eine Rolle spielen, gerade im Bereich der höheren Verarbeitungsebene im parietalen und temporalen Kortex, wie beispielsweise MIP,

VIP, LIP (mediales, ventrales und laterales intraparietales Areal) oder TE und TEO (temporale Areale) (Kravitz et al., 2011 und 2014).

Literatur

- Adamo M, Ferber S. 2009. A picture says more than a thousand words: behavioural and ERP evidence for attentional enhancements due to action affordances. *Neuropsychologia* 47:1600-1608.
- Assad JA, Maunsell JH. 1995. Neuronal correlates of inferred motion in primate posterior parietal cortex. *Nature* 373:518-521.
- Bear MF, Kleinschmidt A, Gu Q, Singer W. 1990. Disruption of experience-dependent synaptic modifications in striate cortex by infusion of an NMDA receptor antagonist. *J Neurosci* 10:909-925.
- Bear MF, Rittenhouse CD. 1999. Molecular basis for induction of ocular dominance plasticity. *Dev Biol* 41:83-91.
- Binkofski F, Buxbaum LJ. 2013. Two action systems in the human brain. *Brain Lang* 127:222-229.
- Bode-Greuel KM, Singer W. 1989. The development of N-methyl-D-aspartate receptors in cat visual cortex. *Dev Brain Res* 46:197-204.
- Casagrande VA, Kaas JH. 1994. The afferent, intrinsic, and efferent connections of primary visual cortex in primates. *Cereb Cortex* 10:201-259.
- Changeux JP, Danchin A. 1976. Selective stabilization of developing synapses, a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature* 217:705-712.
- Cloutman LL. 2013. Interaction between dorsal and ventral processing streams: where, when and how? *Brain Lang* 127:251-263.
- Colby CL, Gattass R, Olson CR, Gross CG. 1988. Topographic organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *J Comp Neurol* 269:392-413.
- Culham JC, Kanwisher NG. 2001. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neuobiol* 11:157-163.
- Cunha RA. 2005. Neuroprotection by adenosine in the brain: from A₁ receptor activation to A_{2A} receptor blockade. *Purinerg Signal* 1:111-134.
- Deco G, Lee TS. 2004. The role of early visual cortex in visual integration: a neural model of recurrent interaction. *Eur J Neurosci* 20:1089-1100.
- DeYoe EA, Van Essen DC. 1988. Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends Neurosci* 11:219-226.

Ding Y, Zheng Y, Liu T, Chen T, Wang C, Sun Q, Hua M, Hua T. 2017. Changes in GABAergic markers accompany degradation of neuronal function in the primary visual cortex of senescent rats. *Sci Rep* 7:14897.

D'Souza SW, McConnell SE, Slater P, Barson AJ. 1993. Glycine site of the excitatory amino acid N-methyl-D-aspartate receptor in neonatal and adult brain. *Arch Dis Child* 69:212-215.

Duman RS, Sweetnam PM, Gallombardo PA, Tallman JF. 1987. Molecular biology of inhibitory amino acid receptors. *Mol Neurobiol* 1:155-189.

Dyck RH, Cynader MS. 1993. Autoradiographic localization of serotonin receptor subtypes in cat visual cortex: transient regional, laminar, and columnar distributions during postnatal development. *J Neurosci* 13:4316-4338.

Erdö SL, Wolff JR. 1989. Transient increase in ligand binding to quasqualate and kainite sites in cerebral cortex of immature rats. *Neurosci Lett* 104:161-166.

Erdö SL, Wolff JR. 1990. Gamma-aminobutyric acid outside the mammalian brain. *J Neurochem* 54:363-372.

Erlikhman G, Gurariy G, Mruczek R, Caplovitz GP. 2016. The neural representations of objects formed through the spatiotemporal integration of visual transients. *NeuroImage* 142:67-78.

Ewald RC, Cline HT. 2009. *Biology of the NMDA receptor*. CRC Press.

Fattori P, Pitzalis S, Galletti C. 2009. The cortical visual area V6 in macaque and human brains. *J Physiol* 103:88-97.

Felleman DJ, Burkhalter A, Van Essen DC. 1997. Cortical connections of areas V3 and VP of macaque monkey extrastriate visual cortex. *J Comp Neurol* 379:21-47.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1:1-47.

Fiedler EP, Marks MJ, Collins AC. 1987. Postnatal development of cholinergic enzymes and receptors in mouse brain. *J Neurochem* 49:983-990.

Fosse VM, Heggelund P, Fonnum F. 1989. Postnatal development of glutamatergic, GABAergic and cholinergic neurotransmitter phenotypes in the visual cortex, lateral geniculate nucleus, pulvinar and superior colliculus in cats. *J Neurosci* 9:426-435.

Franz VH, Gegenfurtner KR, Bühlhoff HH, Fahle M. 2000. Grasping visual illusions: no evidence for a dissociation between perception and action. *Psychological Science* 11:20-25.

Freimer N, Dewar K, Kaplan J, Fairbanks L. 2007. The importance of the vervet (african green monkey) as a biomedical model. <https://www.genome.gov>.

Freud E, Ganel T, Shelef I, Hammer MD, Avidan G, Behrmann M. 2015. Three-dimensional representations of objects in dorsal cortex are dissociable from those in ventral cortex. *Cereb Cortex* 27:1-13.

Gaiarsa J, Porcher C. 2013. Emerging neurotrophic role of GABA_B receptors in neuronal circuit development. *Front Cell Neurosci* 7:1-11.

Galanopoulou AS. 2008. GABA_A receptors in normal development and seizures: friends or foes? *Curr Neuropharmacol* 6:1-20.

Galletti C, Fattori P, Battaglini PP, Shipp S, Zeki S. 1996. Functional demarcation of a border between areas V6 and V6A in the superior parietal gyrus of the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 8:30-52.

Galletti C, Fattori P, Gamberini M, Kutz DF. 1999b. The cortical visual area V6: brain location and visual topography. *Eur J Neurosci* 11:3922-3936.

Galletti C, Gamberini M, Kutz DF, Fattori P, Luppino G, Matelli M. 2001. The cortical connections of area V6: an occipito-parietal network processing visual information. *Eur J Neurosci* 13:1572-1588.

Galletti C, Gamberini M, Kutz DF, Baldinotti I, Fattori P. 2005. The relationship between V6 and PO in macaque extrastriate cortex. *Eur J Neurosci* 21:959-970.

Gaska JP, Jacobson LD, Pollen DA. 1988. Spatial and temporal frequency selectivity of neurons in visual cortical area V3A of the macaque monkey. *Vision Res* 28:1179-1191.

Gattass R, Gross CG, Sandell JH. 1981. Visual topography of V2 in the macaque. *J Comp Neurol* 201:519-539.

Gattass R, Nascimento-Silva S, Soares JGM, Lima B, Jansen AK, Diogo ACM, Farias MF, Marcondes M, Botelho EP, Mariani OS, Azzi J, Fiorani M. 2005. Cortical visual areas in monkeys: location, topography, connections, columns, plasticity and cortical dynamics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360:709-731.

Gattass R, Sousa AP, Gross CG. 1988. Visuotopic organization and extent of V3 and V4 of the macaque. *J Neurosci* 8:1831-1845.

Geiger JD, LaBella FS, Nagy JI. 1984. Ontogenesis of adenosine receptors in the central nervous system of the rat. *Dev Brain Res* 13:97-104.

Gilaie-Dotan S. 2016. Visual motion serves but is not under the purview of the dorsal pathway. *Neuropsychologia* 89:378-392.

Gilaie-Dotan S, Saygin AP, Lorenzi LJ, Egan R, Rees G, Behrmann M. 2013. The role of human ventral visual cortex in motion perception. *Brain* 136:2784-2798.

Gilbert CD, Li W. 2013. Top-down influences on visual processing. *Nat Rev Neurosci* 14:350-363.

Giocomo LM, Hasselmo ME. 2007. Neuromodulation by glutamate and acetylcholine can change circuit dynamics by regulating the relative influence of afferent input and excitatory feedback. *Mol Neurobiol* 36:184-200.

Goodale MA, Meenan JP, Bühlhoff HH, Nicolle DA, Murphy KJ, Racicot CI. 1994. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Current Biology* 4:604-610.

Goodale MA, Milner AD. 1992. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15:20-25.

Gottlieb MD, Pasik P, Pasik T. 1985. Early postnatal development of the monkey visual system. I. growth of the lateral geniculate nucleus and striate cortex. *Brain Res* 349:53-62.

Groleau M, Kang J, Huppe-Gourgues F, Vaucher E. 2015. Distribution and effects of the muscarinic receptor subtypes in the primary visual cortex. *Front Synaptic Neurosci* 7:1-9.

Gu Q. 2003. Contribution of acetylcholine to visual cortex plasticity. *Neurobiol Learn Mem* 80:291-301.

Gu Z, Yakel JL. 2011. Timing-dependent septal cholinergic induction of dynamic hippocampal synaptic plasticity. *Neuron* 71:155-165.

Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, Slikker W. 2002. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 68:9-17.

Harden TK, Wolfe BB, Sporn JR, Poulos BK, Molinoff PB. 1977. Effects of 6-hydroxydopamine on the development of the beta adrenergic receptor/adenylate cyclase system in rat cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 203:132-141.

Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL, Pietrini P. 2001. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science* 293:2425-2430.

Ichinohe N. 2015. On-going elucidation of mechanisms of primate specific synaptic spine development using the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *J Neurosci Res* 93:176-178.

Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, Genz K, Hoerster F, Felderhoff-Mueser U, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW. 2001. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 62:401-405.

Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovská V, Turski L, Olney JW. 1999. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 283:70-74.

Jasinski AJ, Schmitt CA, Service SK, Cantor RM, Dewar K, Jentsch JD, Kaplan JR, Turner TR, Warren WC, Weinstock GM, Woods RP, Freimer NB. 2013. Systems biology of the vervet monkey. *ILAR Journal* 54:122-143.

Jonsson G, Kasamatsu T. 1983. Maturation of monoamine neurotransmitters and receptors in cat occipital cortex during postnatal critical period. *Exp Brain Res* 50:449-458.

Kaas JH. 1987. The organization of neocortex in mammals: implications for theories of brain function. *Annu Rev Psychol* 38:129-151.

Kitadono K, Humphreys GW. 2009. Sustained interactions between perception and action in visual extinction and neglect: evidence from sequential pointing. *Neuropsychologia* 47:1592-1599.

Kleinschmidt A, Bear MF, Singer W. 1987. Blockade of NMDA receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science* 238:355-358.

Kötter R, Stephan KE, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Schleicher A, Zilles K. 2001. Multimodal characterization of cortical areas by multivariate analyses of receptor binding and connectivity data. *Anat Embryol* 204:333-350.

Kolster H, Peeters R, Orban GA. 2010. The retinotopic organization of the human middle temporal area MT/V5 and its cortical neighbors. *J Neurosci* 30:9801-9820.

Konen CS, Kastner S. 2008. Two hierarchically organized neural systems for object information in human visual cortex. *Nat Neurosci* 11:224-231.

Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. 2011. A new neural framework for visuospatial processing. *Nature reviews neuroscience* 12:217-230.

Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Ungerleider LG, Mishkin M. 2014. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn Sci* 17:26-49.

Kujovic M, Zilles K, Malikovic A, Schleicher A, Mohlberg H, Rottschy C, Eickhoff SB, Amunts K. 2013. Cytoarchitectonic mapping of the human dorsal extrastriate cortex. *Brain Struct Funct* 218:157-172.

Lamme VA, Roelfsema PR. 2000. The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends Neurosci* 23:571-579.

Lauder JM, Schambra UB. 1999. Morphogenetic roles of acetylcholine. *Environ Health Perspect* 107:65-69.

Lennie P. 1998. Single units and visual cortical organization. *Perception* 27:889-935.

Lewis JW, Van Essen DC. 2000. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J Comp Neurol* 428:79-111.

Li G, Yang Y, Liang Z, Xia J, Yang Y, Zhou Y. 2008. GABA-mediated inhibition correlates with orientation selectivity in primary visual cortex of cat. *J Neurosci* 155:914-922.

Li P, Zhu S, Chen M, Han C, Xu H, Hu J, Fang Y, Lu H. 2013. A motion direction preference map in monkey V4. *Neuron* 78:376-388.

Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P. 1991. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* 40:657-671.

Lidow MS, Rakic P. 1992. Scheduling of monoaminergic neurotransmitter receptor expression in the primate neocortex during postnatal development. *Cereb Cortex* 2:401-416.

Liu Z, Neff RA, Berg DK. 2006. Sequential interplay of nicotinic and GABAergic signaling guides neuronal development. *Science* 314:1610-1613.

Lu HD, Chen G, Tanigawa H, Roe AW. 2010. A motion direction map in macaque V2. *Neuron* 68:1002-1013.

Luppino G, Hamed SB, Gamberini M, Matelli M, Galletti C. 2005. Occipital (V6) and parietal (V6A) areas in the anterior wall of the parieto-occipital sulcus of the macaque: a cytoarchitectonic study. *Eur J Neurosci* 21:3056-3076.

Macko KA, Jarvis CD, Kennedy C, Miyaoka M, Shinohara M, Sokoloff L, Mishkin M. 1982. Mapping the primate visual system with [2-¹⁴C]Deoxyglucose. *Science* 218:394-397.

Maguire WM, Baizer JS. 1984. Visuotopic organization of the prelunate gyrus in rhesus monkey. *J Neurosci* 4:1690-1704.

Mahalanobis PC, Majumdar DN, Rao CR. 1949. Anthropometric survey of the united provinces, 1941: A statistical study. *Sankhyā* 9:89-324.

Mai JK, Paxinos G. 2012. The human nervous system. Academic Press.

Malikovic A, Amunts K, Schleicher A, Mohlberg H, Eickhoff SB, Wilms M, Palomero-Gallagher N, Armstrong E, Zilles K. 2007. Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: a probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cereb Cortex* 17:562-574.

Mash DC, White WF, Mesulam MM. 1988. Distribution of muscarinic receptor subtypes within architectonic subregions of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol* 278:265-274.

McIntosh RD, Schenk T. 2009. Two visual streams for perception and action: current trends. *Neuropsychologia* 47:1391-1396.

McKeefry DJ, Burton MP, Morland AB. The contribution of human cortical area V3A to the perception of chromatic motion: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurosci* 31:575-584.

Milner AD, Goodale MA. 2008. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia* 46:774-785.

Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA. 1983. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *TINS* 6:414-417.

Morecraft RJ, Cipolloni, Stilwell-Morecraft KS, Gedney MT, Pandya DN. 2004. Cytoarchitecture and cortical connections of the posterior cingulate and adjacent somatosensory fields in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 469:37-69.

Morecraft RJ, Stilwell-Morecraft KS, Cipolloni PB, Ge J, McNeal DW, Pandya DN. 2012. Cytoarchitecture and cortical connections of the anterior cingulate and adjacent somatomotor fields in the rhesus monkey. *Brain Res Bull* 87:457-497.

Morris MJ, Dausse JP, Devynck MA, Meyer P. 1980. Ontogeny of α_1 and α_2 -adrenoreceptors in rat brain. *Brain Res* 190:268-271.

Nakanishi S, Nakajima Y, Masu M, Ueda Y, Nakahara K, Watanabe D, Yamaguchi S, Kawabata S, Okada M. 1998. Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Res Brain Res Rev* 26:230-235.

Olsen RW, Sieghart W. 2009. GABA_A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacol* 56:141-148.

Olsen RW, Tobin AJ. 1990. Molecular biology of GABA_A receptors. *FASEB J* 4:1469-1480.

Palomero-Gallagher N, Bidmon HJ, Zilles K. 2003. AMPA, kainite, and NMDA receptor densities in the hippocampus of untreated male rats and females in estrus and diestrus. *J Comp Neurol* 459:468-474.

Palomero-Gallagher N, Vogt BA, Schleicher A, Mayberg HS, Zilles K. 2009. Receptor architecture of the human cingulate cortex: Evaluation of the four-region neurobiological model. *Hum Brain Mapp* 30:196-210.

Paxinos G, Huang XF, Toga AW. 2000. The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. Academic Press.

Paxinos G, Huang X, Petrides M, Toga A. 2008. The rhesus monkey brain: in stereotaxic coordinates. (2 ed.). San Diego, California, USA: Academic Press.

Perry CJ, Fallah M. 2014. Feature integration and object representations along the dorsal stream visual hierarchy. *Front Comput Neurosci* 8:1-17.

Petralia RS, Esteban JA, Wang YX, Partridge JG, Zhao HM, Wenthold RJ, Malinow R. 1999. Selective acquisition of AMPA receptors over postnatal development suggests a molecular basis for silent synapses. *Nat Neurosci* 2:31-36.

Phillips KA, Bales KL, Capitanio JP, Conley A, Czoty PW, Hart BA, Hopkins WD, Hu S, Miller LA, Nader MA, Nathanielsz PW, Rogers J, Shively CA, Yoytko ML. 2014. Why primate models matter. *Am J Primatol* 76:801-827.

Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. 2012. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron* 76:116-129.

Pittman RN, Minneman KP, Molinoff PB. 1980. Ontogeny of β_1 and β_2 -adrenergic receptors in rat cerebellum and cerebral cortex. *Brain Res* 188:357-368.

Press WA, Brewer AA, Dougherty RF, Wade AR, Wandell BA. 2001. Visual areas and spatial summation in human visual cortex. *Vision Res* 41:1321-1332.

Rakic P. 1989. Competitive interactions during neural development. In: *From neuron to reading* (Galaburda AM, ed), pp 443-459. Cambridge, MA: MIT Press.

Ravikumar BV, Sastry PS. 1985. Muscarinic cholinergic receptors in human foetal brain. Characterization and ontogeny of [3 H]quinuclidinyl benzilate binding sites in frontal cortex. *J Neurochem* 44:240-246.

Role LW, Berg DK. 1996. Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron* 16:1077-1085.

Rossion B, Joyce CA, Cottrell GW, Tarr MJ. 2003. Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *NeuroImage* 20:1609-1624.

Roth BL, Hamblin MW, Ciaranello RD. 1991. Developmental regulation of 5-HT₂ and 5-HT_{1C} mRNA and receptor levels. *Dev Brain Res* 58:51-58.

Rottschy C, Eickhoff SB, Schleicher A, Mohlberg H, Kujovic M, Zilles K, Amunts K. 2007. Ventral visual cortex in humans: cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum Brain Mapp* 28:1045-1059.

Saleem KS, Logothetis NK. 2012. A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. Academic Press.

Schiller P. 1993. The effects of V4 and middle temporal (MT) area lesions on visual performance in the rhesus monkey. *Visual Neuroscience* 10:717-746.

Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Kowalski T, Schormann T, Palomero-Gallagher N, Zilles K. 2000. A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *J Chem Neuroanat* 20:31-47.

Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Morosan P, Zilles K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage* 9:165-177.

Schleicher A, Zilles K, Kretschmann HJ. 1978. Automatische Registrierung und Auswertung eines Grauwertindex in histologischen Schnitten. *Anat Anz* 144:413-415.

Schleicher A, Zilles K. 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microscopy* 157:367-381.

Schliebs R, Rothe T. 1988. Development of GABA_A receptors in the central visual structures of rat brain. Effect of visual pattern deprivation. *Gen Physiol Biophys* 7:281-292.

Schneider WX. 1995. VAM: A neuro-cognitive model for visual attention control of segmentation, object recognition, and space-based motor action. *Visual Cognition* 2:331-376.

Shankle WR, Landing BH, Rafii MS, Schiano A, Chen JM, Hara J. 1998. Evidence for a postnatal doubling of neuron number in the developing human cerebral cortex between 15 months and 6 years. *J Theor Biol* 191:115-140.

Shaw C. 1996. Receptor dynamics in neural development. CRC Press.

Shaw C, Aoki C, Wikinson M, Prusky G, Cynader M. 1987. Benzodiazepine (³H-flunitrazepam) binding in cat visual cortex: ontogenesis of normal characteristics and the effects of dark rearing. *Dev Brain Res* 37:67-76.

Shaw C, Cameron L, March D, Cynader M, Zielinski B, Hendrickson A. 1991. Pre- and postnatal development of GABA receptors in *macaca* monkey visual cortex. *J Neurosci* 11:3943-3959.

Shaw C, Needler MC, Cynader M. 1984. Ontogenesis of muscarinic acetylcholine binding sites in cat visual cortex: reversal of specific laminar distribution during the critical period. *Dev Brain Res* 14:295-299.

Shaw C, Wilkinson M, Cynader M, Needler MC, Aoki C, Hall SE. 1986. The laminar distribution and postnatal development of neurotransmitter and neuromodulator receptors in cat visual cortex. *Brain Res Bull* 16:661-671.

Shipp S, Zeki S. 1989. The organization of connections between areas V5 and V2 in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 1:333-354.

Sieghart W. 1989. Multiplicity of GABA_A-benzodiazepine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 10:407-411.

Sieghart W, Ramerstorfer J, Sarto-Jackson I, Varagic Z, Ernst M. 2012. A novel GABA_A receptor pharmacology: drugs interacting with the $\alpha^*\beta^-$ interface. *Br J Pharmacol* 166:476-485.

Sigel E, Steinmann M. 2012. Structure, function, and modulation of GABA_A receptors. *J Biol Chem* 287:40224-40231.

Silver MA, Ress D, Heeger DJ. 2005. Topographic maps of visual spatial attention in human parietal cortex. *J Neurophysiol* 94:1358-1371.

Tolias AS, Keliris GA, Smirnakis SM, Logothetis NK. 2005. Neurons in macaque area V4 acquire directional tuning after adaption to motion stimuli. *Nat Neurosci* 8:591-593.

Tsumoto T, Sato H. 1985. GABAergic inhibition and orientation selectivity of neurons in the kitten visual cortex at the time of eye opening. *Vision Res* 25:383-388.

Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. MIT press. Cambridge, MA. Pp. 549-586.

Van Essen DC, Gallant JL. 1994. Neural mechanisms of form and motion processing in the primate visual system. *Neuron* 13:1-10.

Van Essen DC, Maunsell JH, Bixby JL. 1981. The middle temporal visual area in the macaque: myeloarchitecture, connections, functional properties and topographic organization. *J Comp Neurol* 199:293-326.

Van Essen DC, Zeki SM. 1978. The topographic organization of rhesus monkey prestriate cortex. *J Physiol* 277:193-226.

Verhoef B, Vogels R, Janssen P. 2016. Binocular depth processing in the ventral visual pathway. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371:1-11.

Weisberg J, Turennout M, Martin A. 2007. A neural system for learning about object function. *Cereb Cortex* 17:513-521.

Wree A, Schleicher A, Zilles K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyser. *J Neurosci Methods* 6:29-43.

Xi D, Li Y, Snyder MA, Gao RY, Adelman AE, Zhang W, Shumsky JS, Gao W. 2011. Group II metabotropic glutamate receptor agonist ameliorates mk801-induced dysfunction of NMDA receptors via the Akt/GSK-3 β pathway in adult rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 36:1260-1274.

Zachariou V, Klatzky R, Behrmann M. 2013. Ventral and dorsal visual stream contributions to the perception of object shape and object location. *J Cogn Neurosci* 26:189-209.

Zeki SM. 1974. Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *J Physiol* 236:549-573.

Zeki SM. 1978. Uniformity and diversity of structure and function in rhesus monkey prestriate visual cortex. *J Physiol* 277:273-290.

Zeki SM, Watson JDG, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak SJ. 1991. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci* 11:641-649.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Scheperjans F, Boy C, Amunts K, Schleicher A. 2002a. Architectonics of the human cerebral cortex and neurotransmitter receptor fingerprints: Reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:587-599.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Schleicher A. 2004. Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex. *J Anat* 205:417-432.

Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K. 2002b. Quantitative analysis of cyto- and receptorarchitecture of human brain. In: Toga AW, Mazziotta, editors. *Brain Mapping. The Methods*. Amsterdam: Elsevier. P 573-602.

Abkürzungsverzeichnis

A ₁	Adenosinrezeptor A ₁
α _{1,2}	noradrenerger Rezeptor α _{1,2}
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
β	noradrenerger Rezeptor β
cal	Sulcus calcarinus
col	Sulcus collateralis
D _{1,2}	dopaminerger Rezeptor D _{1,2}
GABA	γ-Aminobuttersäure
GLI	Grey Level Index
ios	Sulcus inferior occipitalis
lu	Sulcus lunatus
M _{1,2,3}	muskarinische Acetylcholinrezeptoren
	M _{1,2,3}
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
ots	okzipitotemporal Sulcus
pos	parietookzipital Sulcus
sts	Sulcus temporalis superior
V...	visuelles Areal ...
ROI	region of interest
5-HT _{1,2}	serotonerger Rezeptor 5-HT _{1,2}

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Zilles für die Möglichkeit, meine Arbeit an seinem Institut anfertigen zu können, sowie für das entgegenbrachte Vertrauen und die immerwährende Unterstützung in der gesamten Promotionszeit. Darüber hinaus für den konstruktiven Austausch und für wertvolle fachliche Ratschläge, gerade auch in schwierigen Phasen des Projektes.

Frau Dr. Palomero-Gallagher danke ich für die intensive Betreuung, insbesondere bei der rezeptorarchitektonischen Auswertung, und für anregende, motivierende Diskussionen, die mich oft wieder auf den richtigen Kurs gebracht haben.

Bei Frau Prof. Dr. Caspers möchte ich mich besonders für den reibungslosen Einstieg zu Beginn meiner Arbeit und die Einführung in ein für mich neues Themengebiet bedanken. Ebenso für die intensive Betreuung im Bereich der zytoarchitektonischen Analyse.

Zur Realisierung dieser Arbeit gehörte ein immenser praktischer Aufwand von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe, wobei an dieser Stelle keine Worte dem in angemessenem Maße Rechnung tragen können... Trotzdem gilt ein großer Dank Markus Cremer, Jessica Teske-Bausch, Sabrina Buller, Isabelle Mafoppa Fomat Christian Schramm, Sabina Klein und Patrick Nysten. Dieser Dank soll auch die ganze Unterstützung bei zahlreichen tollen Gesprächen, Mittagspausen und Gruppentreffen während meiner kompletten Doktorandenzeit ausdrücken, mit welcher auch sehr schwierige Phasen leichter überwunden werden konnten.

Ich möchte ebenso meiner Kollegin Lucija Jankovic-Rapan einen großen Dank aussprechen für anregende Gespräche, für aufmunternde Worte und für viele tolle und lustige Momente.

Ich danke meiner Familie, vor allem meiner Mutter, für die bedingungslose Unterstützung, besonders auch auf emotionaler Ebene.

Dieses Projekt wurde aus Mitteln des Forschungs- und Innovationsprogramms der Europäischen Union Horizon 2020 im Rahmen der Fördervereinbarungen 785907 (Human Brain Project SGA2) und 945539 (Human Brain Project SGA3) finanziert.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

- bei meinem Betreuer, Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Karl Zilles, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1) des Forschungszentrums Jülich GmbH,

hinterlegt sind.

Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, Dennis Stibane an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation „Postnatale Ontogenesestudie (Altersstudie) hinsichtlich der Zyto- und Rezeptorarchitektur im visuellen Kortex bei der grünen Meerkatze“ dargestellten Ergebnisse erhoben habe:

Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind:

Bitte Namen angeben ----->	Doktorand, Dennis Stibane	Prof. Svenja Caspers	Dr. Nicola Palomero-Gallagher	Labor- mitarbeiter, Markus Cremer, Jessica Teske- Bausch, Sabrina Buller, Isabelle Mafoppa Fomat Christian Schramm, Sabina Klein, Patrick Nysten	Prof. Katrin Amunts	Doktorvater, Prof. Karl Zilles	Summe (%)
Studienüberwachung		20	40			40	100
Studiendesign/Konzeption					30	70	100
Einarbeitung Zytoarchitektur	50	50					100
Bereitstellung von Materialien					50	50	100
Durchführung der Experimente Rezeptorarchitektur	20			80			100
Durchführung der Experimente Zytoarchitektur	15			85			100
Auswertung Daten Rezeptorarchitektur	50		50				100
Auswertung Daten Zytoarchitektur	80	20					100
Interpretation der Datenauswertung	50		30			20	100

Hier ggf. auch Experimente oder statistische Auswertungen aufführen, die nicht selbstständig gemacht, sondern von den entsprechenden Personen übernommen wurden.

Unterschrift des Doktoranden

Als Betreuer der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Dennis Stibane

Unterschrift des Doktorvaters

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Dennis Stibane
Geboren am: 09.08.1985
Geburtsort: Herten
Staatsangehörigkeit: deutsch
Zivilstand: ledig, keine Kinder



Studium

10/2013 - 12/2016 Doktorarbeit
Forschungszentrum
Jülich

Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1)

Thema der Doktorarbeit: „Postnatale Ontogenesestudie hinsichtlich der Zyto- und Rezeptorarchitektur im visuellen Kortex bei der grünen Meerkatze.“

04/2013 - 08/2013 Masterarbeit

Universitätsklinikum Düsseldorf

Institut für Biochemie und Molekularbiologie II

Thema der Masterarbeit: „Rolle von $G\alpha_{i3}$ in der geschlechtsspezifischen zirkadianen Regulation von DBP, einem Transkriptionsfaktor der PAR bZIP-Familie.“

10/2012 - 03/2013 Forschungsprojekt

Universitätsklinikum Düsseldorf

Institut für Biochemie und Molekularbiologie II

Thema des Forschungsprojektes: „Bedeutung von $G\alpha_{i3}$ in der zirkadianen Regulation des Phospho-CREB-DBP-Signalweges in der Leber.“

09/2011 - 08/2013 Master of Science (Molekulare Biologie)

Westfälische Hochschule (Standort Recklinghausen)

04/2011 - 08/2011 Bachelorarbeit

Westfälische Hochschule (Standort Recklinghausen)

Thema der Bachelorarbeit: „Untersuchung biologischer und chemischer Adhäsive zum Verkleben modifizierter Nanopartikel zur Anwendung in der Rapid Prototyping Technologie“

09/2008 - 08/2011 Bachelor of Science (Molekulare Biologie)

Westfälische Hochschule (Standort Recklinghausen)

Berufserfahrungen

seit 05/2017 Account Manager, IKA Werke Staufen

10/2013 - 12/2016 Doktorandenstelle im Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften I

- Herstellung von Hirnschnitten am Kryostat-Mikrotom
- Histologische Färbungen und Mikroskopie
- in vitro Rezeptorautoradiographie und Prozessierung der gewonnenen Daten (Nutzung von AxioVision und MatLab)

10/2012 - 08/2013 Praktische Masterphase am Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Biochemie und Molekularbiologie II

- Analyse von *knock out* Mäusen
- Herstellung von Gesamtproteinzelllysaten, Isolation von Zellmembranfraktionen
- Natrium-Dodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE), Harnstoffgele (Urea-PAGE)
- Western Blot/Immunoblotting
- Isolation und Aufreinigung von RNA, Bestimmung von mRNA-Expressionsprofilen mittels quantitativer Real-Time PCR (qRT-PCR)
- Zellbiologische Arbeiten (Zellkultur)

04/2011 - 08/2011 Praxisphase an der Westfälischen Hochschule (Recklinghausen)

- Herstellung nanoskaliger Suspensionen mittels Mahlvorgängen (Top-Down Methode)
- Umgang mit einer 3-Punkt-Biegemaschine

- Rapid Prototyping Technologie und Umgang mit einem 3D-Drucker

02/2009 - 03/2009 Praktikum am SGS (*Société Générale de Surveillance*) Institut Fresenius GmbH (Herten)

- Bestimmung von Cyanid gesamt und leicht freisetzbar in Böden und wässrigen Matrices gemäß DIN 38405-D13 und D14
- Herstellung von Maß- und Reagenzlösungen für die Analysemethoden
- Allgemeine Labortätigkeiten und Umgang mit Laborgeräten

03/2008 - 04/2008 Praktikum LUB (Labor für Umweltanalytik und Biotechnik) GmbH (Herne)

- Einblicke in den Bereich der instrumentellen Schwermetallanalyse (ICP/AAS)
- Bereich der Gütesicherung von Komposten
- Arbeiten mit dem Rotationsverdampfer, sowie TOC (total organic carbon)-Messungen

Schulbildung

2004 - 2007 Wolfgang-Borchert-Gesamtschule, Recklinghausen, mit Schulabschluss (Abitur)

1995 - 2004 Theodor-Heuss-Gymnasium, Recklinghausen

1992 - 1995 Grundschule an der Ortlohstraße, Recklinghausen

Besondere Qualifikationen

IT	MS Office (Word, Excel, PowerPoint), Datenbank Microsoft Access, Microsoft Visual C# 2008 Express, Matlab, Mathematica
Sprachen	Deutsch (Muttersprache) Englisch (Fließend) Großes Latinum

Recklinghausen, 29.01.2020

Band / Volume 205

Advanced methods for atomic scale spin simulations and application to localized magnetic states

G. P. Müller (2019), xx, 194 pp

ISBN: 978-3-95806-432-4

Band / Volume 206

Different growth modes of molecular adsorbate systems and 2D materials investigated by low-energy electron microscopy

J. E. Felter (2019), vi, 114, XXXIV pp

ISBN: 978-3-95806-434-8

Band / Volume 207

NADPH-related studies performed with a SoxR-based biosensor in *Escherichia coli*

A. Spielmann (2019), IV, 73 pp

ISBN: 978-3-95806-438-6

Band / Volume 208

Chemisorption aromatischer Moleküle auf Übergangsmetalloberflächen: Bildung molekularer Hybridmagnete

S. Schleicher (2019), 109 pp

ISBN: 978-3-95806-442-3

Band / Volume 209

Regulatory interactions between *Corynebacterium glutamicum* and its prophages

M. Hünnefeld (2019), IV, 209 pp

ISBN: 978-3-95806-445-4

Band / Volume 210

Quantum Technology

Lecture Notes of the 51st IFF Spring School 2020

23 March – 03 April 2020, Jülich, Germany

ed. by H. Bluhm, T. Calarco, D. DiVincenzo (2020), ca. 700 pp

ISBN: 978-3-95806-449-2

Band / Volume 211

Interaction of physical fields with nanostructured materials

(2020), 255 pp

ISBN: 978-3-95806-450-8

Band / Volume 212

First-principles study of collective spin excitations in noncollinear magnets

F.J. dos Santos (2020), 270 pp

ISBN: 978-3-95806-459-1

Band / Volume 213

**Direct measurement of anisotropic resistivity in thin films
using a 4-probe STM**

T. Flatten (2020), viii, 129 pp

ISBN: 978-3-95806-460-7

Band / Volume 214

**The guided self-assembly of magnetic nanoparticles into two-
and three-dimensional nanostructures using patterned substrates**

W. Ji (2020), VI, 140 pp

ISBN: 978-3-95806-462-1

Band / Volume 215

**Molecular layer deposition and protein interface patterning
for guided cell growth**

M. Glass (2020), iv, 81 pp

ISBN: 978-3-95806-463-8

Band / Volume 216

**Development of a surface acoustic wave sensor
for in situ detection of molecules**

D. Finck (2020), 63 pp

ISBN: 978-3-95806-464-5

Band / Volume 217

**Detection and Statistical Evaluation of Spike Patterns
in Parallel Electrophysiological Recordings**

P. Quaglio (2020), 128 pp

ISBN: 978-3-95806-468-3

Band / Volume 218

**Automatic Analysis of Cortical Areas in Whole Brain Histological Sections
using Convolutional Neural Networks**

H. Spitzer (2020), xii, 162 pp

ISBN: 978-3-95806-469-0

Band / Volume 219

**Postnatale Ontogenesestudie (Altersstudie) hinsichtlich der Zyto- und
Rezeptorarchitektonik im visuellen Kortex bei der grünen Meerkatze**

D. Stibane (2020), 135 pp

ISBN: 978-3-95806-473-7

Schlüsseltechnologien / Key Technologies
Band / Volume 219
ISBN 978-3-95806-473-7