



Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

„doctor rerum naturalium“

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Biowissenschaften

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Diplom-Biologin Jenny Balog

geboren am 23.12.1983 in Plauen



Die Rolle sozialer Erfahrung für kortikale Plastizität

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

„doctor rerum naturalium“

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Biowissenschaften

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Diplom-Biologin Jenny Balog

geboren am 23.12.1983 in Plauen

1. Gutachter: PD Dr. Konrad Lehmann

GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH
Biophysics division
Planckstraße 1
64291 Darmstadt

(Ehemals: Friedrich-Schiller-Universität Jena
Institut für Zoologie und Evolutionsforschung
Erbertstraße 1
07743 Jena)

2. Gutachter: Prof. Dr. Manuela Nowotny

Friedrich-Schiller-Universität Jena
Institut für Zoologie und Evolutionsforschung
Erbertstraße 1
07743 Jena

3. Gutachter: Prof. Dr. Ralf Galuske

Technische Universität Darmstadt
Biologie
B1 | 01 167
Schnittspahnstraße 3
64287 Darmstadt

Tag der Verteidigung: 18.01.2021

„Eine Vision ohne Umsetzung ist nur eine Halluzination.“

– *Thomas Edison*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Soziale Dominanz bei Menschen.....	1
1.2 Soziale Dominanz und ihre Auswirkung bei Mäusen.....	2
1.2.1 Neurobiologische Hintergründe sozialer Dominanz	2
1.2.2 Welche Rolle spielt Stress?	4
1.3 Die Sehbahn: Von der Retina zum primären visuellen Kortex	7
1.3.1 Das Corpus geniculatum laterale: Die erste Instanz der Sehbahn	8
1.3.2 Die Organisation des primären visuellen Kortex.....	9
1.3.3 Kontralaterale Okulardominanz bei Mäusen.....	10
1.4 Kritische Phase: Periode erhöhter kortikaler Plastizität	11
1.4.1 Kritische Phase für OD-Plastizität.....	12
1.4.1.1 Einleitung der kritischen Phase	14
1.4.1.2 Beendigung der kritischen Phase	14
1.4.2 Adulte Plastizität im visuellen Kortex.....	15
1.5 Prozesse der okularen Dominanzplastizität.....	16
1.5.1 Mechanismen juveniler Plastizität	16
1.5.2 Mechanismen adulter Plastizität	17
1.6 Hypothese	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen.....	20
2.2 Versuchsaufbau	20
2.3 Laufradkäfige und zeitlicher Ablauf des Experiments	22
2.3.1 Verhaltensbeobachtungen	23
2.3.2 Optisches Ableiten	24
2.4 Behandlung der Versuchstiere mit Pharmaka	25
2.5 Versuchsgruppen.....	26
2.6 Methode des optischen Ableitens intrinsischer Signale (Optical Imaging)	30
2.6.1 Durchführung Optical Imaging.....	33
2.6.2 Visueller Stimulus und Datenverarbeitung.....	35
2.6.3 Okularer Dominanzindex (ODI).....	37
2.6.4 Chronisches Optical Imaging.....	38
2.6.5 Monokulare Deprivation	39

2.7	Post Mortem HPLC	40
2.8	Retrogrades Fluoreszenz Tracing	41
2.9	Statistische Analysen	41
3.	Ergebnisse	42
3.1	Der soziale Dominanzstatus von adulten männlichen Mäusen reguliert die okulare Dominanzplastizität.	42
3.1.1	Lauf radnutzung bei Käfig Paar Mäusen.....	42
3.1.2	Optical Imaging bei dominanten und submissiven Käfig Paar Mäusen	44
3.1.3	Open Field Paar Mäuse mit und ohne Zugang zu einem Lauf rad	48
3.1.4	Käfig Einzeln Mäuse mit Zugang zu einem Lauf rad.....	55
3.2	Die okulare Dominanzplastizität bei adulten dominanten männlichen Mäusen hängt von der Aktivierung des Serotoninrezeptors 5-HT _{1A} ab.	56
3.3	Die okulare Dominanzplastizität bei adulten Mäusen basiert auf einer GABA-abhängigen Langzeitpotenzierung.	62
3.4	Die Dopamin-Innervation im medialen präfrontalen Kortex reguliert den Dominanzstatus bei adulten männlichen Mäusen, welche die adulte okulare Dominanzplastizität beeinflusst.	71
4.	Diskussion.....	80
4.1	Methodische Überlegungen.....	80
4.1.1	Lässt sich okulare Dominanzplastizität durch erhöhte Lokomotion induzieren?	81
4.2	Die adulte ODP benötigt eine geringere GABA- und erhöhte Serotonin-Transmission.	86
4.3	Kortizes höherer Ordnung sind an der Regulierung der adulten ODP beteiligt.....	88
4.3.1	Die Dopamin-Transmission im PFC ist notwendig für die ODP im V1.....	89
4.3.2	Einfluss des PFC auf die ODP im V1.....	90
4.4	Soziale Niederlagen reduzieren die dopaminerge Transmission im PFC.....	92
4.5	Die Schwelle zwischen LTD und LTP ist vermutlich stressinduziert.....	93
4.6	Zusätzliche Beobachtungen	95
4.7	Fazit	96
4.8	Weiterführende Fragen	99
5.	Zusammenfassung.....	100
6.	Summary	102
7.	Literaturverzeichnis.....	103
8.	Danksagung	141
9.	Ehrenwörtliche Erklärung	143

Abkürzungsverzeichnis

α CaMKII	α -Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure (Metabolit des Serotonins)
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ACh	Acetylcholin
BLA	basolateraler Kern der Amygdala
bspw.	beispielsweise
CCD	Charged-Coupled Device
CD	cervical dislocation (zervikale Dislokation)
CDC	Chlortetracyclinhydrochlorid
cm	Zentimeter
CPP	(R,S)-3-(2-Carboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-Phosphonsäure
CTb-488	Cholera Toxin Subunit B (Recombinant), Alexa Fluor 488 Conjugate
Ctb-594	Cholera Toxin Subunit B (Recombinant), Alexa Fluor 594 Conjugate
D	Diazepam
d	days (Tage)
DA	Dopamin
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol (Fluoreszenzfarbstoff)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (Metabolit des Dopamins)
DG	dentate gyrus (Gyrus dentatus)
d. h.	das heißt

dl	Deziliter
EC	entorhinaler Kortex
EE	enriched Environment (angereicherte Umgebung)
GABA	gamma-Aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure)
GCL	Corpus geniculatum laterale
HPLC	High-performance liquid chromatography
Hz	Hertz
i.p.	intraperitoneal
KEL	Käfig Einzeln Laufrad
KPL	Käfig Paar Laufrad
LR	Laufrad
LTD	long-term Depression (Langzeitdepression)
LTP	long-term Potentiation (Langzeitpotenzierung)
m/h	Meter pro Stunde
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mM	Millimolar
MD	monokulare Deprivation
MDT	mediodorsaler Thalamus
MP	Methylphenidat
N	1 mol/l
n	Anzahl der Tiere

N ₂ O	Distickstoffoxid (Lachgas)
NAc	Nucleus accumbens
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
OD	okulare Dominanz
ODI	okularer Dominanzindex
ODP	okulare Dominanzplastizität
OFP	Open Field Paar
OFPL	Open Field Paar Laufrad
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PD	Postnatal day (postnataler Tag)
PFA	Paraformaldehyd
mPFC	medialer Präfrontaler Kortex
PNN	perineuronale Netzwerke
RGC	retinal ganglion cells (retinale Ganglienzellen)
ROI	region of interest (Bereich von Interesse)
SEM	standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwertes)
TNF α	Tumornekrosefaktor-alpha
V	Vehikel
V1	primär visueller Kortex
VTA	ventrales tegmentales Areal, ventrales Tegmentum

W	WAY-100635
z. B.	zum Beispiel
ZP	Zuclopenthixol
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer

1. Einleitung

Dominanz und Submissivität treten in allen Lebensbereichen auf, nicht nur bei Menschen in Schule, Beruf und anderen sozialen Situationen, sondern auch bei allen in einer Gruppe lebenden Tieren (Stears et al., 2014). Der physiologische Hintergrund dieses sozialen Zustands wird bei vielen Wirbeltieren, z. B. bei Affen (Morgan et al., 2002), Fischen (Desjardins & Fernald, 2008), Eidechsen (Kar et al., 2017) Vögeln (Jetz & Rubenstein 2011) und wirbellosen Arten, wie Hummern (Sbragaglia et al., 2017) oder sozialen Insekten, wie Termiten, Ameisen, Bienen und Wespen (Wilson, 1990) untersucht. Eine soziale Hierarchie beinhaltet eine dominant-submissive Beziehung zwischen allen einzelnen Tieren innerhalb einer Gruppe. Diese soziale Erfahrung beeinflusst das Hormongleichgewicht, die psychische Gesundheit (Qu et al., 2017) und das Lernverhalten (Goeckner et al., 1973; Spritzer et al., 2004; Sterlemann et al., 2010).

1.1 Soziale Dominanz bei Menschen

Dieser Effekt wurde auch bei Menschen untersucht. Kinder und Jugendliche, die in der Schule häufig von anderen Schülern dominiert wurden, bspw. durch körperliche, verbale und/oder emotionale Gewalt, lernen schnell sich unterzuordnen, um dieser Bedrohung zu entkommen. Grund dafür ist, dass es in der Schule oder auch am Arbeitsplatz nur sehr begrenzten Raum gibt, in dem man seinen Rang festlegen kann. Man kann somit entweder die soziale Leiter erklimmen und an der Spitze stehen oder sich unterordnen, weil man womöglich ängstlich oder depressiv wirkt, zu wenig Selbstvertrauen hat, oft alleine ist, oder schlicht körperlich unterlegen ist (Olweus, 1978; Koh & Wong, 2017). Dieses Verhalten und der emotionale Zustand machen die Kinder zu recht leichten Opfern von sozialer Dominanz (Swearer et al., 2001). Wird die soziale Dominanz bspw. durch aggressives Verhalten über eine längere Zeitspanne ausgelebt, entsteht ein Machtungleichgewicht zwischen Opfer und Täter. Diese agonistischen Verhaltensweisen werden umgangssprachlich auch „Mobbing“ genannt (Olweus, 1991; Smith & Thompson, 1991). Die untergeordneten, „submissiven“ Kinder leiden oft ihr ganzes Leben an den Folgen sozialer Dominanz und neigen daher auch im Studium oder am Arbeitsplatz dazu, schlechtere Leistungen zu erbringen (Gebauer, 2007). Mobbing hat daher weitreichende Folgen, denn Kinder, die ihre gesamte Schullaufbahn gemobbt wurden und die sich dieser Situation teilweise jahrelang nicht entziehen konnten, haben meist schlechtere Noten, eine zunehmende Abneigung gegen die Schule, ein fehlendes Vertrauen in ihre eigenen Fähigkeiten und eine erschwerte psychologische und gesundheitliche Anpassung bis hin zum Erwachsenenalter (Salmivalli et al., 1998; Ladd et al., 2017).

Doch wieso kommt es in so vielen Bereichen immer wieder zu Mobbing? Ähnlich wie im Tierreich neigen auch Menschen dazu eine soziale Ranghierarchie zu etablieren, denn der soziale Status ist

stark mit Wohlergehen, der Häufigkeit von Erkrankungen und sogar mit der Mortalitätsrate verbunden (Voges et al., 2004; Boyce, 2004; Sapolsky, 2004; Sapolsky, 2005). Dies bestärkt die Hypothese von Festinger (1954), dass es im menschlichen Organismus einen starken Drang gibt, die eigenen Fähigkeiten und somit den sozialen Status zu bewerten und stetig zu verbessern, weshalb sich Menschen meist mit einem Individuum eines höheren sozialen Status vergleichen (Wheeler, 1996; Zink et al., 2008). Wenn also Menschen stets bestrebt sind ihren sozialen Status zu etablieren, um in der sozialen Hierarchie aufzusteigen und dieses Bestreben sogar höchstwahrscheinlich aus der evolutionären Entwicklung stammt, dann ist Mobbing ein Mittel, um diesen Zweck zu erreichen (Koh & Wong, 2017).

1.2 Soziale Dominanz und ihre Auswirkung bei Mäusen

Bei Nagetieren ist die soziale Hierarchie extrem wichtig. Mäuse, z. B. sind sehr soziale Tiere und wenn sie sich zum ersten Mal begegnen, kommt es häufig zu einem Kampf um die Klärung der sozialen Hierarchie, denn diese bestimmt den Zugang zu Ressourcen, die Bildung des Territoriums, sichert die Reproduktion und hat weitreichende Einflüsse auf den langfristigen Gesundheitszustand. Kompetitive Interaktionen sind somit bei sozialen Arten weit verbreitet, denn diese Verhaltensweisen sind für die Tiere überlebenswichtig (Yeh et al., 1996; Sapolsky, 2004, 2005; Feder et al., 2010; Cooper et al., 2015; Chen & Hong, 2018). Sobald die Mäuse einen Kampf gewonnen oder verloren haben, tritt ein Effekt auf, der die soziale Dominanz bestimmt und die Mäuse als „dominant“ oder „unterwürfig“ einstuft (Nesher et al., 2013, 2015). Der sogenannte „Gewinner-Effekt“ ist ein sich selbst verstärkender Mechanismus, bei dem die Tiere eine höhere Anzahl von Siegen für sich bestimmen können, wenn sie zuvor schon einmal gewonnen haben (Kura et al., 2016; Zhou et al., 2017; Dugatkin & Druen, 2004). Infolgedessen werden bei Auseinandersetzungen die Tiere, welche häufig besiegt werden, unterwürfig (submissiv). Daher wird dominantes und submissives Verhalten auf der Grundlage sozialer Erfahrungen mit anderen Artgenossen erlernt (Frischknecht et al., 1982).

1.2.1 Neurobiologische Hintergründe sozialer Dominanz

Die soziale Interaktion ist für Mäuse eine der komplexesten Aufgaben, durch die auch der soziale Status etabliert wird. Zur Bestimmung des sozialen Status sind sowohl intrinsische, wie bspw. physische und mentale Faktoren (Mut, Angst, Ausdauer, Gesundheit, Stärke und Hormone), als auch extrinsische Faktoren, wie bspw. Umwelteinflüsse (Haltungsbedingungen, Gesundheitszustand des Gegners und „Gewinner-Effekt“) beteiligt. Beide Faktoren, also sowohl mentale Stärke als auch die Erfahrung mehrerer Erfolge beim sozialen Wettbewerb mit der

gegnerischen Mäusen, spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der sozialen Dominanz. (Zhou et al., 2017, 2018).

In jüngster Zeit hat sich gezeigt, dass soziale Dominanz durch die Aktivität spezifischer neuronaler Schaltkreise, insbesondere der Schaltkreise in den höheren kortikalen Bereichen des Zentralnervensystems, reguliert werden können. Speziell der präfrontale Kortex (PFC) ist an der Kodierung mehrerer kognitiver Merkmale beteiligt, die mit dem Entstehen einer sozialen Hierarchie in Zusammenhang stehen. Soziale Dominanz, die von Entscheidungen und Erfahrungen, also von extrinsischen Faktoren abhängt, wird im medialen präfrontalen Kortex (mPFC) bewirkt, welcher bidirektional den sozialen und motivationalen Status von Mäusen prägt (Wang et al., 2011; Warden et al., 2012; Utevsky & Platt, 2014; Franklin et al., 2017; Zhou et al., 2017). Darüber hinaus bewirken molekulare Manipulationen der synaptischen Stärke von mPFC-Neuronen eine Verschiebung des sozialen Status der Mäuse nach oben bzw. nach unten, d. h., dass Änderungen der synaptischen Aktivität auch Änderungen der Ranghierarchie von Mäusen verursachen. Diese Korrelation weist darauf hin, dass soziales Dominanzverhalten direkt mit der synaptischen Plastizität des PFC verbunden ist. (Wang et al., 2011). Zudem induziert eine optogenetische Aktivierung von exzitatorischen (erregenden) dorsomedialen PFC-Neuronen (dmPFC) ein augenblickliches Gewinnen sozialer Konkurrenzkämpfe von zuvor submissiven Mäusen. Durch wiederholte dmPFC-Photostimulation behielten diese Mäuse sogar ihren Rang. Andernfalls kehrten sie zu ihrem ursprünglichen Rang zurück (Zhou et al., 2017). Der mPFC erhält stabile, starke und reziproke Projektionen vom mediodorsalen Thalamus (MDT) und der MDT-dmPFC-Schaltkreis weist eine synaptische Schwächung bei wiederholten Niederlagen bzw. eine synaptische Stärkung bei wiederholten Siegen von Konkurrenzkämpfen auf (Franklin et al., 2017). 40 % der Neuronen im MDT werden durch soziale Interaktion aktiviert (Jodo et al., 2010), weswegen er sensorische Informationen mit sozialem Inhalt stromaufwärts zum mPFC weiterleiten kann (Zhou et al., 2017). Diese Erkenntnisse untermauern die Bedeutung des MDT-dmPFC-Signalweges für die soziale Dominanz.

Auch Kim et al. (2015) fanden heraus, dass der PFC bei sozialer Interaktion von Mäusen aktiviert ist, was eine korrelative Beteiligung des PFC am sozialen Verhalten zeigt. Bleibt die soziale Interaktion zwischen einem Mäusepaar bestehen, so kommt es sogar zu einer Synchronisation der Gehirne beider Tiere, was wie eine bidirektionale Feedback-Schleife („Echo“) zu verstehen ist. Das submissive Tier reagiert auf das Verhalten des dominanten Tieres (meist mit Vermeidung oder Flucht), was wiederum eine Reaktion des dominanten Tieres auf das submissive bewirkt (Jagen, Beißen oder weitere Angriffe und Kämpfe). Diese Kausalität der Aktivität im mPFC zwischen interagierenden Mäusen hat sich als wichtiger Faktor für die Koordination, Ausbildung und

Aufrechterhaltung sozialer Interaktion und des sozialen Status erwiesen. Wird die soziale Interaktion jedoch unterbunden, wird die Korrelationen zwischen mPFC-Neuronen stark verringert (Kingsbury et al., 2019).

Um die intrinsischen Faktoren besser zu verstehen, konzentrierten sich eine Vielzahl von Studien auf hormonelle Effekte und zeigten, dass der Androgenspiegel, insbesondere Testosteron, eine korrelative oder sogar kausale Rolle bei der Entstehung sozialer Dominanz spielt (Sapolsky, 1983; Zielinski & Vandenberg, 1993; Mazur & Booth, 1998; Fuxjager et al., 2010; Gesquiere et al., 2011; Van der Westhuizen & Solms, 2015). Es wurde gezeigt, dass Testosteroninjektionen die soziale Hierarchie von Mäusen beeinflussen (Martínez-Sanchis et al., 2003), dass kastrierte Nagetiere keinerlei Dominanzverhalten zeigen (Bean & Connor, 1978) und dass bei Mäusen der Testosteronspiegel nach einem Kampf bei dem Gewinner drastischer ansteigt, als bei dem Verlierer (Oyegbile & Marler, 2005). Zu den Mechanismen, die mittels erhöhtem Testosteronspiegel zukünftige Gewinnchancen steigern können, gehören die langfristige Plastizität neurobiologischer Schaltkreise, welche Aggressionen steuern (Fuxjager et al., 2010), aber auch die höhere Sensitivität des dopaminergen Belohnungssystems im PFC gegenüber Testosteron (Becker & Marler, 2015).

Bei wiederholten Niederlagen wiesen Verlierer-Mäuse einen erhöhten Glukokortikoidspiegel auf. Glukokortikoide sind Steroidhormone, die in der Nebennierenrinde synthetisiert werden und deren wichtigster Vertreter bei Nagetieren Kortikosteron ist. Dieses Hormon hat eine wichtige Funktion im Stoffwechsel und ist Indikator von Schmerz und Stress bei Mäusen (Bronson & Eleftheriou, 1965; Spackman & Riley, 1978; De Boer & Koolhaas, 2017). Zudem wurde gezeigt, dass durch Kortikosteroninjektionen die Submissivität von Mäusen erhöht werden konnte, was darauf hindeutet, dass submissive Tiere einen höheren Stresslevel aufweisen, als dominante Tiere (Leshner et al., 1980).

1.2.2 Welche Rolle spielt Stress?

Die verschiedenen Formen von sozialer Isolation oder Interaktion, insbesondere ein unterschiedlicher Dominanzstatus, sind starke Stress-modulierende Faktoren bei Mäusen und Ratten (Miura et al., 2008). Bei Nagetieren wurde gezeigt, dass die Erfahrung sozialer Dominanz des submissiven Tieres, bewirkt durch das dominante Tier, Stress induziert (Blanchard et al., 1995), die psychische Gesundheit gefährdet (Prabhu et al., 2018) und das Lernen beeinträchtigt (Goeckner et al., 1973; Spritzer et al., 2004). Neuere Studien an Mäusepaaren haben bestätigt, dass sich die Lernfähigkeit bei submissiven Tieren tatsächlich verschlechtert, was jedoch nicht direkt auf Stress zurückzuführen ist (Fitchett et al., 2005; Colas-Zelin et al., 2012; Matzel et al., 2017). Dennoch wurde bewiesen, dass submissive Tiere ein erhöhtes Basalniveau des Stresshormons Kortikosteron,

stressbedingte Verhaltensänderungen und eine verminderte Immunantwort aufweisen (Blanchard et al., 1995; McKittrick et al., 1995, 2000). Dies ist jedoch nur der Fall, wenn sie mit Mäusen gehalten werden, die nicht vom selben Wurf stammen. Haltung von Geschwistertieren verursachen keinen Stress (Bartolomucci et al., 2001). Chronischer Stress fördert kognitive Defizite und verringert die synaptische Plastizität bei submissiven Mäusen, denn Glukokortikoide steuern die Exzitation neuronaler Netzwerke, welchen Lern- und Gedächtnisprozesse zugrunde liegen (Yau & Seckl, 2012; Wang et al., 201). Sogar dominante Tiere zeigen leichte stressinduzierte physiologische und verhaltensbezogene Veränderungen, die auf den sog. „Eustress“, also dem positiven Stress zurückzuführen sind. Das erfolgreiche Ausleben von Dominanz auf ein anderes Tier geht in den meisten Fällen mit erfolgreich gewonnenen Kämpfen einher (Marashi et al., 2003; Benaroya-Milshtein et al., 2004; Moncek et al., 2004; Konkle et al., 2010, Zhou et al., 2017). Diese Veränderungen sind jedoch nicht so ausgeprägt wie bei den submissiven Tieren (Blanchard et al., 1995). Durch erhöhte Glukokortikoidlevel kommt es zu physiologischen und psychischen Anpassungen: Die Muskulatur wird schnell durchblutet, was zu einer verbesserten Flucht- oder Kampfreaktion auf das dominante Tier führt. Halten sowohl akuter als auch chronischem Stress über einen längeren Zeitraum an, bspw. durch wiederholt erlebte Niederlagen nach Auseinandersetzungen mit der dominanten Maus, folgt der sog. „Distress“, also der negative Stress (Moberg, 2000; Washington (DC): National Academies Press (US), 2008). Daher können die kognitiven Fähigkeiten von submissiven Mäusen beeinträchtigt sein, wenn sie Erfahrung mit sozialer Dominanz gemacht haben (Matzel et al., 2017). Tatsächlich wurde bereits gezeigt, dass submissive Tiere stets wachsamer sein und den Handlungen und Blicken dominanter Tiere mehr Aufmerksamkeit widmen müssen (Deaner et al., 2005; Klein et al., 2009), d. h., dass dominante Tiere stärkere Reaktionen bei submissiven Tieren auslösen, als umgekehrt, was durch Aktivität von mPFC-Neuronen gespiegelt wird (Kingsbury et al., 2019).

Was ist der Unterschied zwischen den beiden Stressformen bei dominanten und submissiven Mäusen? Yerkes und Dodson (1908) etablierten ein Gesetz, das ein empirisches Verhältnis zwischen Erregung und Leistung vorschreibt. Also, dass die kognitive Effizienz mit zunehmender Erregung auf ein optimales Niveau ansteigt, jedoch weitere Erhöhungen der Exzitation, über diesen Punkt hinaus, zu einer Verschlechterung der Leistung führt. Die daraus resultierende invertierte U-Kurven-Hypothese wurde von weiteren Studien gestützt (Hebb, 1955; Broadhurst, 1959; Watters et al., 1997). Auch Sapolsky (2015) erläuterte verschiedene Belastungsarten mit dieser invertierten U-Kurve, welche bei Unterstimulation anfängt, zu Stimulation und Überstimulation übergeht und bei Stress (Distress) endet (Abb. 1). Dabei wird postuliert, dass Unterstimulation ebenso schädlich für den Organismus ist, wie Stress.

Durch den Überschuss an Glukokortikoiden bei submissiven Tieren aufgrund der Erfahrung sozialer Dominanz durch das dominante Tier (Hardy et al., 2002; Cordero & Sandi, 2007; Sapolsky, 2005), kommt es zu einer Verringerung der synaptischen Plastizität und damit der Dopamintransmission im Hippocampus und im präfrontalen Kortex. Diese Dopaminhypofunktion bewirkt sogar eine Abnahme der Anzahl der Synapsen im mPFC (Novick et al., 2015; Sapolsky, 2015; Duman et al., 2016). Allerdings erhöht leichter Stress, bei einem Kortikosterongehalt von $20 \mu\text{g}/\text{dl}^{-1}$, die Induktion der Langzeitpotenzierung (LTP), welche mit lang andauernder Verstärkung synaptischer Übertragung (synaptische Plastizität) in Verbindung steht (Diamond et al., 1992). Spolidoro et al., (2011) hat bereits gezeigt, dass ein Kortikosterongehalt von $300 \text{ ng}/\text{ml}^{-1}$ ($\cong 30 \mu\text{g}/\text{dl}^{-1}$ in Abb. 1) selbst im Erwachsenenalter synaptische Plastizität ermöglicht. Das bestätigt, dass Stimulation und sogar leichte Überstimulation förderlich für die synaptische Plastizität sind.

Möglicherweise ähnelt bei Mäusen die Ausübung von Dominanz auf andere Mäuse der Stimulation auf der invertierten U-Kurve und erhöht damit sogar die synaptische Plastizität, während die ständige Überstimulation submissiver Mäuse zu chronischem Stress führen kann. In Reaktion auf akuten und chronischen Stress unterliegen Neuronen morphologischen Veränderungen, einschließlich dendritischer Atrophie (Woolley et al., 1990; Gould et al., 1990; Watanabe et al., 1992), was dazu führen kann, dass die synaptischen Plastizität bei submissiven Mäusen unterdrückt wird.

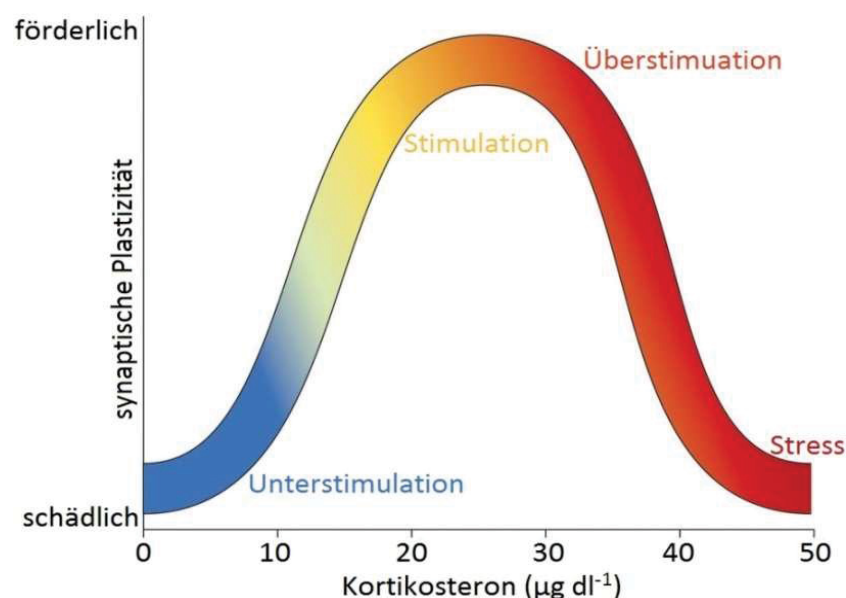


Abbildung 1: Invertierte U-Kurve. Darstellung von Stress im Gehirn und die Auswirkungen auf die synaptische Plastizität. Unterstimulation ist für den Organismus und damit die synaptische Plastizität ebenso schädlich, wie Stress (Verändert aus Sapolsky, 2015).

Kognitive Defizite, wie sie bei submissiven Tieren beobachtet werden konnten, sind jedoch auch ein Schlüsselmerkmal des Alterns (Blanchard et al., 1995; Novick et al., 2015; Wang et al., 2016).

Ein wichtiger Mechanismus ist das Schwanken der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und die daraus resultierende Ausschüttung von Glukokortikoiden. Glukokortikoide aus der Nebennierenrinde werden nach Stimulation der HPA-Achse als Reaktion aufgrund externen (Stress) und internen (Alter) Signalen freigesetzt. Das kann zu individuell unterschiedlichen kognitiven Verlusten und Veränderung der Neurotransmission bei Mäusen beitragen (Yau & Seckl, 2012). Daher wird zumindest ein Teil der altersbedingten funktionalen Änderungen im Kortex durch Glukokortikoide vermittelt. Das führt nach und nach zu Beeinträchtigungen der neuroendokrinen Funktionen, da sich mit steigendem Alter auch der Glukokortikoidgehalt bei Nagetieren erhöht (Sapolsky & Meaney, 1986; Talmi et al., 1993; Weinstein et al., 2010; Kolbe et al., 2015).

1.3 Die Sehbahn: Von der Retina zum primären visuellen Kortex

Die Maus hat sich zu einem immer beliebteren Modell für Untersuchungen kortikaler Plastizität, speziell im primären visuellen Kortex (V1), entwickelt. Daher ist es wichtig zu verstehen, wie die Binokularität von Mäusen aufgebaut ist. Der V1 besteht aus zwei Zonen: der monokularen Zone, in der einzelne Neuronen nur auf das gegenüberliegende (kontralaterale) Auge ansprechen, und der binokularen Zone, in der Neuronen auf die separate Stimulation beider Augen ansprechen (Dräger, 1975; Wagor et al., 1980; Kalatsky & Stryker, 2003). Die spezifischen Inputs von rechtem und linkem Auge konvergieren im V1 und bilden die Grundlage des binokularen Sehens.

Wird die Retina durch Licht stimuliert, wandeln die Photorezeptoren diese Stimulation in elektrische Impulse um. Die Retina einer Maus weist keine Fovea auf und ca. 97 % der Photorezeptoren in der Retina sind Stäbchen und nur 3 % Zapfen, weshalb man auch von einer Stäbchen-dominierten Retina spricht (Carter-Dawson & LaVail, 1979; Jeon et al., 1998). Die sensiblen Stäbchen sind für das skotopische Sehen optimiert, weswegen sich Mäuse selbst bei schlechten Lichtverhältnissen und Dunkelheit ohne Probleme orientieren können (Huberman & Niell, 2011). Visuelle Informationen werden durch horizontale, bipolare und amakrine Interneuronen der Retina gefiltert und an die retinalen Ganglienzellen (RGC) übertragen (Masland, 2001), deren Axone den Nervus opticus (Sehnerv) bilden. Die Axone der nasalen Anteile der Retina beider Augen kreuzen sich im Chiasma opticum (Sehnervkreuzung) und ziehen zur gegenüberliegenden (kontralateralen) Hemisphäre, während die Fasern der temporalen Anteile der Retina ungekreuzt bleiben und zur gleichen (ipsilateralen) Hemisphäre ziehen (Dräger & Olsen, 1980; Graw, 2015). Aus dieser Trennung resultieren der linke und der rechte Tractus opticus (Sehstrang). Der linke Tractus opticus enthält Axone der linken temporalen und der rechten nasalen Anteile der Retina und übermittelt somit die vollständige Repräsentation des rechten

Gesichtsfeldes. Demzufolge übermittelt der rechte Tractus opticus die Repräsentation des linken Gesichtsfeldes (Abb. 2). Beide Tractus optici projizieren zu mehr als 20 subkortikalen Stationen, einschließlich des Corpus geniculatum laterale (CGL, seitlicher Knöchel), eine Struktur des dorsalen Thalamus (Ling et al., 1998).

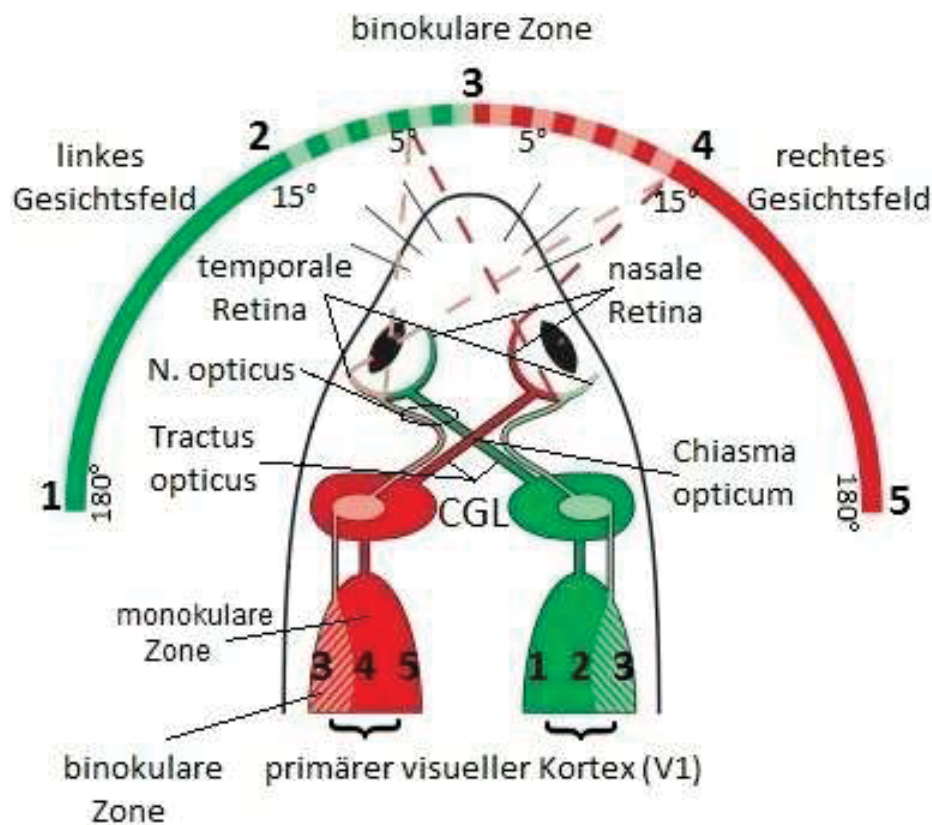


Abbildung 2: Sehbahn. Verarbeitung visueller Informationen von der Retina bis zum primären visuellen Kortex am Bsp. der Informationsweiterleitung zur linken Hemisphäre (Verändert aus Hübener, 2003).

1.3.1 Das Corpus geniculatum laterale: Die erste Instanz der Sehbahn

Das CGL ist die wichtigste subkortikale Region zur Verarbeitung visueller Informationen, welche an den primären visuellen Kortex gesendet werden. Im CGL findet die erste synaptische Verschaltung von Axonen der retinalen Ganglienzellen statt, nachdem sie die Retina verlassen haben. Bei Fleischfressern und Primaten ist das CGL in Schichten unterteilt, wobei die CGL-Neuronen jeder Schicht Eingänge vom kontralateralen oder ipsilateralen Auge erhalten. Bei Nagetieren gibt es jedoch keine erkennbaren Schichten im CGL (Reese, 1988; Hubel & Wiesel, 1972; Hendrickson et al., 1978; Fitzpatrick et al., 1983; Van Hooser & Nelson, 2006). Stattdessen werden die Projektionen der Axone der RGC in kontra- bzw. ipsilateral-spezifische Bereiche unterteilt, welche augenspezifische Domänen oder „versteckte Schichten“ genannt werden (Godement et al., 1984; Muir-Robinson et al., 2002; Jaubert-Miazza et al., 2005; Pfeiffenberger et al., 2005; Kim et al., 2010; Kerschensteiner & Guido, 2017). Die Projektionen, ausgehend vom kontralateralen Auge, nehmen bis zu 90 % der Gesamtfläche des CGL ein, während die vom

ipsilateralen Auge ausgehenden Projektionen nur 10 % der Gesamtfläche des CGL einnehmen und kaum bzw. gar keine Überlappung mit den kontralateralen Projektionen aufweisen. Es kommt daher nicht zur Vermischung von Afferenzen der retinalen Ganglienzellen (Dräger & Olsen, 1980; Petros et al., 2008; Guido, 2018). Durch den Erhalt der topologischen Anordnung der RGC bei der Projektion ins CGL ist dieser dementsprechend retinotop organisiert, d. h., dass Axone benachbarter RGC auf benachbarte Orte des CGL projizieren. Durch die Retinotopie des CGL werden visuelle Informationen vom gesamten Gesichtsfeld der Maus im ebenfalls retinotop organisierten V1 bildgetreu repräsentiert (Dräger, 1975; Wagor et al., 1980; Schuett et al., 2002; Kalatsky & Stryker, 2003; Wang & Burkhalter, 2007; Huberman et al., 2008; Coleman et al., 2009; Marshel et al., 2011; Garrett et al., 2014; Sato et al., 2014).

1.3.2 Die Organisation des primären visuellen Kortex

Da sich die Maus als Modell für Studien neuronaler, visueller Informationsverarbeitung als eine aussagekräftige Alternative zu Primaten und anderen fleischfressenden Arten herausgestellt hat, ist es wichtig die noch recht begrenzten Kenntnisse über die funktionelle Organisation des visuellen Kortex der Maus zu verstehen. Der primäre visuelle Kortex befindet sich im Okzipitalkortex, in der Area 17. Der V1 von Mäusen ist der primäre Empfänger von Afferenzen der retinalen Ganglienzellen über das Corpus geniculatum laterale im Thalamus (Niell & Stryker, 2008; Lien & Scanziani, 2013).

Der V1 besitzt eine Vielzahl von exzitatorischen neuronalen Subtypen, die ca. 80 % der gesamten kortikalen Neuronenpopulation ausmachen, wie z. B. Pyramidenzellen und Sternzellen (glutamaterge, exzitatorische Interneuronen), welche kortikale Erregung vermitteln (Xu et al., 2016). Die visuelle Informationsverarbeitung wird ebenfalls durch eine Vielzahl von inhibitorischen (hemmenden), neuronalen Subtypen reguliert, die ca. 20 % der kortikalen Neuronen ausmachen, wie z. B. Korbzellen, Kandelaberzellen und neurogliaforme Zellen (GABAerge, inhibierende Interneuronen). Diese Informationsverarbeitung ist weitgehend durch die Wechselwirkungen zwischen einem Exzitations- und Inhibitionskreislauf bestimmt (Markram et al., 2004; Xu et al., 2010; Baroncelli et al., 2011; Huberman & Niell, 2011; Xu et al., 2016).

Viele Neuronen im V1 von Mäusen sind selektiv in Bezug auf die Orientierung, jedoch wurde keine systematische, vertikale Organisation der Orientierungspräferenzen im V1 von Mäusen beschrieben, wie es aber bei Tieren höherer Ordnung der Fall ist (Métin et al., 1988; Hubel & Wiesel, 1968, 1972; Schuett et al., 2002; Mrsic-Flogel et al., 2007; Espinosa & Stryker, 2012). Diese Orientierungspräferenzen wurden bei Mäusen als „Salz und Pfeffer“-Anordnung bezeichnet, wobei Neuronen, die im gesamten Kortex verteilt sind, unterschiedliche Orientierungen

bevorzugen (Ohki & Reid, 2007; Kaschube, 2014; Kondo et al., 2016). Bei Mäusen stellt daher die Retinotopie die Hauptorganisationsquelle im Maßstab von Hunderten von Mikrometern im V1 dar (Dräger, 1975; Wagor et al., 1980; Schuett et al., 2002; Kalatsky & Stryker, 2003; Wang & Burkhalter, 2007; Bonin et al., 2011; Sato et al., 2014).

Außerdem wurde gezeigt, dass es eine Trennung von Afferenzen zu und Efferenzen aus den visuellen kortikalen Bereichen von Mäusen gibt (Dräger, 1974; Caviness & Yorke, 1976; Caviness & Frost, 1980; Mangini & Pearlman, 1980). Der V1 ist also in funktional definierte Schichten mit unterschiedlichen spezifischen Afferenzen, Projektionszielen, Rückkopplungsverbindungen und neuronalen Interaktionen zwischen den Schichten unterteilt (Niell & Stryker, 2008; Senzai et al., 2018).

Die Schicht I ist Ziel von Projektionen aus vielen Hirnregionen außerhalb des V1 und besteht daher hauptsächlich aus Axonenden subkortikaler Ausgangspunkte (Collins et al., 2005; Yang et al., 2013; Cruz-Martín et al., 2014; Ji et al., 2015). Die exzitatorischen Pyramidenzellen von Schicht IV projizieren zu den Schichten II/III und Schicht V, außerdem von Schicht VI zu Schicht V und dienen außerdem der Rückkopplung zum CGL (Shepherd & Svoboda, 2005; Cudeiro et al., 2006; Schmidt & Schaible, 2006; Augustinaite & Kuhn, 2017). Zusätzlich gibt es noch reziproke, inhibitorische Verbindungen zu exzitatorischen Neuronen innerhalb der Schichten II/III und V (Kätzel et al., 2011; Olsen et al., 2012; Xu et al., 2016). Eine ausgeglichene inhibitorische Kontrolle exzitatorischer Neuronen ist von großer Bedeutung für die Organisation kortikaler Aktivität (Douglas & Martin, 2009; Isaacson & Scanziani, 2011).

1.3.3 Kontralaterale Okulardominanz bei Mäusen

Das Gesichtsfeld einer Maus beträgt bedingt durch die lateral befindlichen Augen fast 360°, wobei sich rechtes und linkes Gesichtsfeld überschneiden. Daraus entsteht dann eine binokulare Zone von 30° Azimut (Gordon & Stryker 1996). Die binokulare Zone des V1 erhält somit Afferenzen von beiden Augen, während die monokulare Zone des V1 der linken Hemisphäre ausschließlich Informationen vom rechten Auge und die monokulare Zone des V1 der rechten Hemisphäre ausschließlich Informationen vom linken Auge erhält (Dräger, 1975; Hübener, 2003; farblich dargestellt in o. g. Abb. 2).

Während 95–97 % der retinalen Ganglienzellen kontralateral projizieren, enden gerade einmal die Hälfte dieser Axone der RGC im CGL. Die restlichen 50 % ziehen zu Strukturen im Diencephalon, wie bspw. dem Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus für die Steuerung des circadianen Rhythmus und zu Strukturen im Mesencephalon, wie bspw. den Colliculi superiores und der Area

pretectalis für die Koordination von Augenbewegungen und Verengung der Pupille bei Lichteinfall (Dräger & Hubel, 1975; Ibuka et al., 1980; Purves et al., 2001). Obwohl fast alle ipsilateral projizierten RGC im CGL enden, verläuft gerade einmal 3 % der gesamten visuellen Verarbeitung ipsilateral (LaVail et al., 1978; Dräger & Olsen, 1980; Pak et al., 2004). Bei anderen Säugetieren, deren Augen frontal und nicht lateral liegen, reagieren die kortikalen Neuronen im binokularen visuellen Kortex ungefähr gleich auf Stimulation beider Augen (Wiesel & Hubel, 1963).

Exzitatorische Projektionen vom CGL zur Haupteingangsschicht IV und zu den tieferen Schichten II/III weisen bei Mäusen eine anatomische Ausrichtung auf, die das kontralaterale Auge dem ipsilateralen Auge, etwa im Maß 2: 1, bevorzugen (Frenkel & Bear, 2004; Coleman et al., 2009). Dieses physiologische Reaktionsverhältnis wird okuläre Dominanz (OD) genannt. (Hubel & Wiesel, 1962; Wiesel, 1982). Die OD ist die unterschiedliche Stärke der Antwort einer Nervenzelle mit binokularem Input im V1, die durch visuelle Stimulation eines Auges, im Vergleich zur Stimulation des anderen Auges hervorgerufen wird. Aus diesem Grund ist die kortikale Aktivität binokularer Neuronen bei Stimulation des kontralateralen Auges ca. 2–3x stärker als die Aktivität bei Stimulation des ipsilateralen Auges (Dräger, 1975, 1978; Mangini & Pearlman, 1980; Wagor et al., 1980; Métin et al., 1988; Gordon & Stryker, 1996; Porciatti et al., 1999; Sawtell et al., 2003; Frenkel & Bear, 2004). Die OD im V1 von Mäusen wird hauptsächlich durch den exzitatorischen Input von jedem Auge zum CGL beeinflusst (Coleman et al., 2009). Der V1 von Mäusen wird daher vom visuellen Input, der vom kontralateralen Auge ausgeht, dominiert. Es besteht somit kontralaterale Okulardominanz.

1.4 Kritische Phase: Periode erhöhter kortikaler Plastizität

Die Plastizität des Gehirns, also die Fähigkeit sich an veränderte Wahrnehmungen anzupassen, ist eines der spannendsten Gebiete der neurobiologischen Forschung. Viele neuronale Systeme sind nicht über die gesamte Lebensspanne hinweg gleichbleibend plastisch, sondern nehmen äußere Einflüsse bevorzugt während einer kritischen Phase auf. Daher stellen solche kritischen Phasen ein optimales, natürliches Experiment dar, um herauszufinden, wie neuronale Plastizität funktioniert und wie sie künstlich wiederhergestellt werden kann. Für eine kurze Zeit im postnatalen Leben prägen sensorische Erfahrungen das Verhalten vieler Wirbeltierarten. In diesen kritischen Entwicklungsperioden tritt Plastizität aufgrund von Änderungen in Struktur oder Funktion der Entwicklung neuronaler Schaltkreise auf.

Viele Regionen des Gehirns haben kritische Perioden, die zu unterschiedlichen Zeiten auftreten und durch unterschiedliche Mechanismen aktiviert und reguliert werden. Die Hirnentwicklung wird während dieser kritischen Phasen durch aktivitätsabhängige Veränderungen, äußeren

Umwelteinflüssen, sozialen Erfahrungen, aber auch hormonellen Faktoren dauerhaft und irreversibel beeinflusst (Cabelli et al., 1997; Hensch et al., 2004, Sisk et al., 2013). Vögel lernen ihre artspezifischen Gesänge (Leppelsack, 2009), Lachse lernen durch olfaktorische Prägung ihre Geburtsflüsse wiederzufinden (Nevitt & Dittman, 1998) und der Mensch erwirbt in den ersten Jahren seines Lebens eine Sprache (Newport et al., 2001).

1.4.1 Kritische Phase für OD-Plastizität

Die Vorstellung, dass kritische Phasen tatsächlich ein Zeitfenster erhöhter Plastizität des Gehirns darstellen und diese durch Erfahrung zu dauerhaften Veränderungen der neuronalen Schaltkreise führen könnte, ergab sich aus den Untersuchungen des visuellen Kortex von Katzen und Affen durch die Nobelpreisträger David Hubel und Thorsten Wiesel. Die Autoren postulierten ein bewährtes Standardmodell zur Untersuchung der synaptischen Plastizität im Kortex und eine der meist untersuchten kritischen Phasen, nämlich die kritische Phase der okularen Dominanzplastizität (ODP), welche im primären visuellen Kortex bestimmt wird (Wiesel & Hubel, 1963, 1965; Hubel & Wiesel 1970). Die Autoren untersuchten bei den Tieren während der frühen postnatalen Entwicklung die Effekte veränderter visueller Erfahrung auf den visuellen Kortex. Diese Veränderungen wurden durch monokulare Deprivation (MD), also dem experimentellen Verschließen eines Auges, während der kritischen Phase herbeigeführt.

Wird ein Auge während der kritischen Phase verschlossen, verlieren die Neuronen, die im Normalfall vom verschlossenen Auge aktiviert werden, ihre Reaktionsfähigkeit. Die Neuronen im V1 werden nun vom nicht-deprivierten Auge dominiert, währenddessen sich die Anzahl der binokularen Neuronen irreversibel verringert, d. h., dass die Sehschärfe des verschlossenen Auges dauerhaft geschwächt wird (Wiesel & Hubel, 1963; Hubel & Wiesel 1970; Dräger, 1978; Fagiolini et al., 1994). Diese Sehschärfenminderung des Auges wird als Amblyopie bezeichnet. Dadurch wird die im Normalfall bestehende kontralaterale Dominanz der visuellen kortikalen Neuronen im V1 aufgrund synaptischer Reorganisation zum ipsilateralen Auge verlagert, was als Shift der okularen Dominanz bezeichnet wird und damit okulare Dominanzplastizität im V1 darstellt (Gordon & Stryker, 1996; Porciatti et al., 1999; Bertuzzi et al., 1999; Sawtell et al., 2003; Pham et al., 2004). Seit dieser bahnbrechenden Arbeit von Hubel und Wiesel in den 1960er Jahren ist die Plastizität im primären visuellen Kortex eines der am häufigsten untersuchten Paradigmen für Lernprozesse im Gehirn, welche durch innere und äußere Faktoren beeinflusst werden können.

Mäuse haben eine ähnliche okulare Dominanzplastizität wie Katzen, Primaten (Hubel & Wiesel, 1970; Dräger, 1978; Gordon & Stryker, 1996) und Menschen (Tyler & Kaitz, 1977; Lou et al., 2011). Das ist auch der wesentliche Grund, warum Mäuse als Modellsystem für okulare

Dominanzplastizität verwendet werden. Zudem ist der visuelle Kortex der Maus relativ undifferenziert, was darauf hindeutet, dass die gewonnenen Erkenntnisse allgemeine Prinzipien der kortikalen Plastizität widerspiegeln können, die für alle Arten und kortikalen Bereiche gelten könnten (Frenkel & Bear, 2004). Bei Mäusen hat die okulare Dominanzplastizität während der kritischen Phase zwischen den postnatalen Tagen (PD) 20 und 32 ihren Höhepunkt (Fagiolini et al., 1994; Gordon & Stryker, 1996; Abb. 3). In diesem Zeitfenster reichen bereits kurze MD-Perioden von 4 Tagen aus, um einen starken Shift der OD zum nicht-deprivierten Auge zu bewirken, was selbst noch bei adoleszenten Mäusen zu beobachten ist (Gordon & Stryker, 1996; Fagiolini & Hensch, 2000; Sawtell et al., 2003; Frenkel & Bear, 2004; Hofer et al., 2006; Lehmann & Löwel, 2008). Bei adulten Mäusen, um PD 95–100, lässt sich diese OD-Verschiebung mit längeren MD-Perioden von 7 Tagen noch immer induzieren. Jenseits des postnatalen Tages 110 hingegen kann auch durch lange MD-Perioden von 14 Tagen und mehr keine okulare Dominanzplastizität mehr festgestellt werden (Lehmann & Löwel, 2008). Die okulare Dominanzplastizität von Mäusen ist demnach altersabhängig, endet aber nicht abrupt, sondern allmählich (Abb. 3). Eine MD während der kritischen Phase für OD verschiebt die Balance zwischen Inhibition und Exzitation in Richtung Inhibition. Auf dem Höhepunkt der kritischen Phase geschieht dies bereits nach 2 Tagen. Vor Beginn der kritischen Phase sind jedoch 7 Tage MD notwendig, um eine Potenzierung inhibitorischer Synapsen und damit ODP zu induzieren (Maffei et al., 2010).

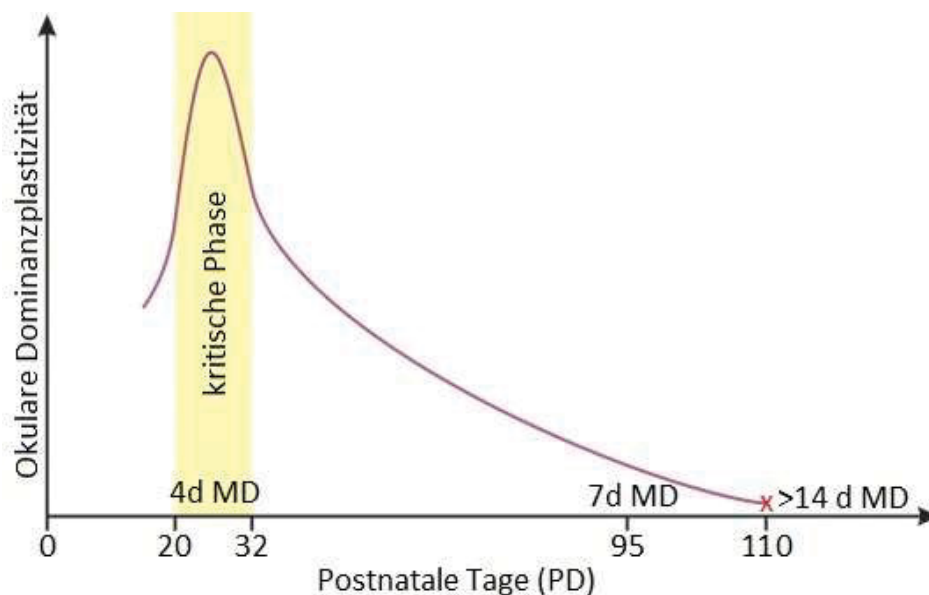


Abbildung 3: Verlauf der okularen Dominanzplastizität bei Mäusen. Während der kritischen Phase genügen 4d MD, um ODP zu induzieren. Bei adoleszenten Tieren wird eine längere MD-Periode von 7 Tagen benötigt. Ab PD 110 kann auch nach 14 Tagen MD keine ODP mehr festgestellt werden.

Einleitung der kritischen Phase

Im frühzeitigen postnatalen Leben ist die intrakortikale Inhibition noch schwach, sodass synaptische Modifikationen möglich sind. Jedoch sind inhibitorische Verschaltungen wichtige Regulatoren zur Einleitung der kritischen Phase (Hensch & Fagioloni, 2005), denn sie festigen die synaptischen Verbindungen im postnatalen Gehirn. Ein bestimmter Schwellenwert von intrakortikalen Parvalbumin-positiven GABAergen (Gamma-Aminobuttersäure) Neuronen im visuellen Kortex muss somit erreicht werden, um die Eröffnung der kritischen Phase zu ermöglichen. (Kirkwood & Bear, 1994; Fagioloni & Hensch, 2000; Sugiyama et al., 2008). Die Reifung inhibitorischer Synapsen aber auch die Stärkung exzitatorischer Verbindungen im V1 beginnt jedoch erst mit visueller Aktivität. Aus diesem Grund beginnt die kritische Phase für ODP nicht schon zwischen den postnatalen Tagen 13–15, wenn die Augenöffnung bei Mäusen eintritt, sondern erst, nachdem die Tiere 5–7 Tage visuelle Erfahrungen machen konnten (Hensch, 2005; Maffei et al., 2010; Lefort et al., 2013; Yates, 2013; Ishikawa et al., 2014). Bestimmte Parvalbumin-exprimierende GABAerge Interneuronen spielen für diesen Prozess eine entscheidende Rolle. Sie üben eine inhibitorische Kontrolle über exzitatorische Schaltkreise aus. Eine ausgeglichene Interaktion zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Schaltkreisen ist essentiell für den Beginn der kritischen Phase (Pizzorusso et al., 2002; Fagioloni et al., 2004; Hensch, 2005; Takesian & Hensch, 2013; Lo et al., 2017).

1.4.1.2. Beendigung der kritischen Phase

Sind die intrakortikalen Inhibitionsnetze vollständig entwickelt, können keine Veränderungen der Synapsen mehr auftreten und es kommt zum Schließen dieses kurzen Zeitfensters der kritischen Phase (Katz, 1999; Harauzov et al., 2010). Zudem treten im V1 von Mäusen nach dem Öffnen der Augen (> PD 12) funktionelle Parvalbumin-Zellnetzwerke auf und reifen ungefähr bis zum PD 35 heran (Gonchar et al., 2008). Parvalbumin-positive Interneuronen sind von einer speziellen extrazellulären Matrix umhüllt, die als perineuronales Netz (PNN) bezeichnet wird. Bei der Ausreifung der Parvalbumin-Zellnetzwerke kondensieren die PNNs von extrazellulären Matrixmolekülen um ihre Somata und Dendriten. Dies wiederum führt zum Ende der Plastizität in der kritischen Phase, da PNNs zur Stabilisierung der Synapsen beitragen und somit bewirken, dass synaptische Modifikationen und axonales Wachstum über das Zeitfenster der kritischen Phase hinaus gehemmt werden (Pizzorusso et al., 2002, 2006; Carulli et al., 2010; Beurdeley et al., 2012; Takesian & Hensch, 2013; Favuzzi et al., 2017). Der Wachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ist ein Neurotrophin, das die Reifung von inhibitorischen Verschaltungen auslöst. Eine Überexpression von BDNF führt zu einem frühzeitigen Abbruch der kritischen Phase

für die ODP (Huang et al., 1999). Außerdem sind Histonacetylierung und Phosphorylierung Mechanismen für die Regulierung der Chromatinstruktur. Dieser Mechanismus ist wichtig für die Plastizität des visuellen Kortex während der kritischen Phase, denn sie geht mit Veränderungen der Chromatinstruktur einher. Die Herunterregulierung der Histonacetylierung ist daher auch mit verantwortlich für das Ende der kritischen Phase (Putignano et al., 2007).

Da die Plastizität aber nicht nur im juvenilen Stadium auftritt, sondern auch wesentlich im Erwachsenenalter, ist das adulte Gehirn demnach plastischer, als es bisher vermutet wurde.

1.4.2 Adulte Plastizität im visuellen Kortex

In den vergangenen Jahren zeigten viele Forscher, dass die Plastizität auch bei adulten Nagetieren durch verschiedene Interventionen wiederhergestellt werden kann. So konnte z. B. eine Plastizität wie in der kritischen Phase erreicht werden, wenn die Tiere zuvor einer längeren Periode vollkommener Dunkelheit (visuelle Deprivation) ausgesetzt waren (Duffy & Mitchell, 2013; He et al., 2006, 2007). Auch visuelle Stimuli in Form von sich bewegenden Balken, die den deprivierten, adulten Mäusen eine bestimmte Dauer am Tag präsentiert wurden, führten bereits nach 2 Tagen zur Wiedererlangung der okularen Dominanzplastizität (Matthies et al., 2013).

Zudem können systemische Faktoren diese Wirkung haben: Die Haltung in einer reizreichen Umgebung (enriched Environment, EE) machte Tiere wieder so plastisch wie in der kritischen Phase (Sale et al., 2007; Baroncelli et al., 2010, Greifzu et al., 2014). Da sich eine reizreiche Umwelt von einem normalen Käfig in vielen Eigenschaften unterscheidet, wurde in weiterführenden Studien untersucht, welche dieser Eigenschaften die Plastizität beeinflussen. Bei Ratten schienen die Möglichkeit zu erhöhter Lokomotion und die visuelle Stimulation ausschlaggebend zu sein, während soziale Interaktion keine Rolle spielte (Van Praag et al., 1999; Baroncelli et al., 2012). Bei adulten, männlichen Mäusen hat die soziale Erfahrung jedoch einen starken Effekt auf die ODP im V1. Auch wurde bewiesen, dass soziale Interaktion in Zusammenhang mit einer größeren, aber reizarmen Umgebung (Open Field) okulare Dominanzplastizität bei adulten Tieren hervorruft (Balog 2012 [Diplomarbeit], Balog et al., 2014).

Auch der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer Fluoxetin (Maya-Vetencourt et al., 2008) oder Serotonin selbst stellen die Okulardominanzplastizität bei adulten Tieren wieder her (Maya-Vetencourt et al., 2011).

Es wurde darüber hinaus gezeigt, dass Umwelteinflüsse, soziale Interaktion und Fluoxetin-Behandlung durch eine erhöhte Serotonintransmission konvergieren, was wiederum zu einer verminderten kortikalen GABAergen Hemmung führt und somit kortikale Plastizität bei adulten

Tieren wieder hergestellt werden konnte (Sale et al., 2007; Harauzov et al., 2010; Maya-Vetencourt et al., 2011).

Auch die Expression des neuronalen Proteins Arc, ein aktivitätsabhängiger Regulator für die Modifikation exzitatorischer Synapsen, stellt bei adulten Mäusen eine juvenil-ähnliche Plastizität im V1 wieder her (Jenks et al., 2017).

Des Weiteren konnte eine experimentell herbeigeführte Läsion des Sehnervs vom kontralateralen Auge eine sofortige Verschiebung der okularen Dominanz des Auges in Richtung des ipsilateralen, intakten Auges herbeigeführt werden, gefolgt von einer verzögerten Steigerung der ipsilateralen Antwortreaktion im V1. Aufgrund des fast vollständigen Verlusts der kortikalen Antwortreaktionen auf visuelle Stimulation des kontralateralen Auges, konnte somit bei adulten Mäusen ODP im V1 induziert werden (Vasalauskaite et al., 2019).

1.5 Prozesse der okularen Dominanzplastizität

Die okulare Dominanzplastizität, die während der kritischen Phase durch MD hervorgerufen werden kann, bezeichnet man als „juvenile Plastizität“, während die Plastizität, die bei adoleszenten und adulten Tieren induziert wird, „adulte Plastizität“ genannt wird. Beide Formen dieser Plastizität wirken zusammen, um neuronale Schaltkreise zu verfeinern, jedoch unterschieden sie sich hinsichtlich ihrer Mechanismen. Der visuelle Kortex liefert aussagekräftige Belege für erfahrungsabhängige Plastizität während der Entwicklung und für stimulationsabhängige Plastizität im Erwachsenenalter. Die okulare Dominanzplastizität wird sowohl im sich entwickelnden als auch im adulten visuellen Kortex durch eine temporäre Schwächung des inhibitorischen Inputs mittels MD ausgelöst und durch anhaltende Veränderungen der exzitatorischen Synapsen reguliert (Hubel & Wiesel, 1970; Gordon & Stryker, 1996).

1.5.1 Mechanismen juveniler Plastizität

Ein charakteristisches Merkmal der juvenilen OD-Plastizität ist die schnelle und substanzielle N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-abhängige Abschwächung der Antworttendenz des deprivierten Auges bis auf das Niveau des offenen Auges, aufgrund des unausgeglichene visuellen Inputs, der durch die MD verursacht wurde. Die Reduktion der Antwortstärke im Kortex ist auf Mechanismen der homosynaptischen Langzeitdepression (LTD) zurückzuführen, welche eine Schwächung der synaptischen Signalübertragung bewirkt. Bei juvenilen Mäusen wurde eine erhöhte LTD im V1 festgestellt, während diese bei adulten Mäusen stark reduziert ist (Dudek & Friedlander, 1996; Jenks et al., 2017). Dies findet bereits in den ersten 3 Tagen der MD statt und wird durch die Hebb'sche Plastizität vermittelt. Das Ausmaß der juvenilen Plastizität bleibt in

beiden Hemisphären symmetrisch, unabhängig von den unterschiedlichen Stärken des Inputs von ipsi- und kontralateralem Auge (Heynen et al., 2003; Sawtell et al., 2003; Frenkel & Bear, 2004; Sato & Stryker, 2008; Yoon et al., 2009; Yang et al., 2011; Navakkode et al., 2017). Die erhöhte Antwortreaktion auf Stimulation des offenen Auges nach MD in der kritischen Phase ist ein langsamerer homöostatischer Prozess, der von der synaptischen Skalierung während der kritischen Phase abhängt. Dieser homöostatische Plastizitätsmechanismus passt daher die synaptische Stärke an den reduzierten Input im V1 vom deprivierten Auge an, um Stabilität zu fördern (Turrigiano & Nelson, 2004; Mrsic-Flogel et al., 2007; Ranson et al., 2012). Die homöostatische Anpassung wird von der entzündungsfördernden zytokinen Tumornekrosefaktor alpha-(TNF α)-Signalisierung vermittelt (Stellwagen & Malenka, 2006; Kaneko et al., 2008). Diese Form der Plastizität ist vom Kalziumeinstrom durch die NMDA-Rezeptoren abhängig, der über die Autophosphorylierung der α -Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (α CaMKII) aktiviert wird (Glazewski et al., 2000; Taha et al., 2002; Malenka & Bear, 2004).

1.5.2 Mechanismen adulter Plastizität

Die adulte OD-Plastizität hingegen weist keine Schwächung der Antwortreaktionen des geschlossenen Auges im V1 auf, die während der kritischen Phase beobachtet wurden. Die adulte ODP ist ein langsamerer Prozess, der durch Veränderungen der kortikalen Aktivität aufgrund einer MD bewirkt wird, wodurch die Antwortreaktion des offenen Auges nach visueller Stimulation verstärkt wird. Diese Verstärkung ist NMDA-Rezeptor-abhängig und setzt erst nach etwa 4 Tagen MD ein (Roberts et al., 1998; Sawtell et al., 2003; Frenkel & Bear, 2004; Sato & Stryker, 2008). Die Stärkung der Antworttendenz des offenen Auges ist auf den Mechanismus der Langzeitpotenzierung (LTP) zurückzuführen, also eine dauerhafte Verstärkung der synaptischen Übertragung (Ranson et al., 2012). Die Induktion von LTP wird durch die monoaminergen Neurotransmitter, wie Serotonin und Dopamin, die inhibitorische Aminosäure GABA und die Aktivierung der glutamatergen NMDA-Rezeptoren ausgelöst (Paulsen & Moser, 1998; Li et al., 2003; Sanberg et al., 2006; Lüscher & Malenka, 2012). Die adulte ODP unterscheidet sich stark von der juvenilen ODP im Hinblick auf die Stärke des kortikalen Inputs vom verschlossenen Auge. Das führt zu einer Asymmetrie der Plastizität zwischen den beiden Hemisphären. Daher ist die adulte ODP aufgrund der Antwortpotenzierung des offenen Auges in erster Linie ein kompensatorischer Prozess zur Aufrechterhaltung des Aktivitätsniveaus im adulten visuellen Kortex (Sato & Stryker, 2008).

Die visuellen Systeme von Maus und Mensch haben grundlegende Ähnlichkeiten, auch wenn die Informationsverarbeitung beim Menschen komplexer ist (Priebe & McGee, 2014). In den

Neurowissenschaften sind daher Studien am V1 von Mäusen weit verbreiten und auch etabliert, um das menschliche Gehirn besser zu verstehen.

Ziel meiner Arbeit ist zu untersuchen, ob soziale Hierarchie und die Dominanzbeziehung zwischen adulten, männlichen Mäusen die okulare Dominanzplastizität im V1, womöglich durch höher geordnete Kortizes, wie dem PFC, wiederherstellen kann und welche Mechanismen diese Vorgänge regulieren könnten.

1.6 Hypothese

Es wurden bereits an Hand von neuartigen und fortschrittlichen physiologischen Untersuchungen (Optical Imaging) und verschiedenen Verhaltenstests (Optometrie, Quantifizierung beobachteter Verhaltensweisen und Tracking von Wegstrecken) die Auswirkungen von monokularer Deprivation auf das visuelle System von adulten Mäusen mit jeweils unterschiedlichen Behandlungsweisen (Käfig- und Open Field Einzeln, Käfig- und Open Field Paar) demonstriert (Balog 2012 [Diplomarbeit]; Balog et al., 2014). Adulte Mäuse, älter als PD 110, die paarweise im Open Field gehalten werden, zeigten nach 4 Tagen monokularer Deprivation Plastizität der Okulardominanz, wohingegen bei Einzeltieren, sowohl im Open Field als auch im Käfig, kein solcher Effekt beobachtet wurde. Wie bereits gezeigt, kann die Umwelt die okulare Dominanzplastizität beeinflussen. Das bestätigte auch der interessante Befund, dass von Mäusepaaren, die in einem kleineren, standardisierten Käfig gehalten werden, nur eine der beiden Mäuse Plastizität aufweist, die andere hingegen nicht. Somit ist nicht jede Form sozialer Interaktion für die Plastizität des Gehirns förderlich. Während die Ergebnisse den sozialen Faktor klar als eine Ursache für die wiedererweckte Plastizität aufzeigen, musste noch geklärt werden, wieso dieser Faktor nur im Open Field, aber nicht im Käfig wirken konnte. Um das Verhalten der Mäuse zu quantifizieren, wurde mittels eines Ethogramms die Häufigkeit und Dauer von sozialen und nicht-sozialen Verhaltensweisen im Open Field bzw. im Käfig festgestellt. Überraschenderweise zeigten die Käfigtiere mehr soziale Verhaltensweisen als die Tiere im Open Field. Weniger überraschend war, dass die Tiere im Open Field erheblich mehr Zeit mit Lokomotion und Exploration verbrachten. Für die Mäuse war das Open Field als Unterkunft während des Experimentes, im Gegensatz zum Käfig, noch neu, was die Bevorzugung der nicht-sozialen gegenüber den sozialen Verhaltensweisen erklärte. Mittels eines automatischen Trackingsystems wurden die Laufstrecken der Mäuse im Open Field ermittelt. Es stellte sich heraus, dass die einzeln und die im Paar gehaltenen Open Field-Tiere gleich viel liefen, sodass der Unterschied in der Plastizität zwischen diesen beiden Gruppen nicht auf die Lokomotion zurückgeführt werden konnte. Auch im Käfig war es derjenigen Maus, die Plastizität aufwies, nicht möglich ihre Lokomotion, im Vergleich zur

nicht plastischen Maus, zu steigern. Selbst die Ausstattung von Käfigen mit einem Laufrad (LR) ermöglichte weiterhin keine ODP bei zuvor nicht-plastischen Käfig Paar-Mäusen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass nicht nur der soziale Faktor, sondern auch Umweltfaktoren die Plastizität des Gehirns regulieren. Es stellte sich somit die Frage, ob der Unterschied bezüglich der okularen Dominanzplastizität der männlichen Mäuse auf die soziale Dominanz zurückzuführen ist. Der enge Raum im Käfig zwingt die Mäuse ihre Beziehung anders zu gestalten als im Open Field. Dies gilt jedoch nur für die männlichen Mäuse. Paarweise gehaltene weibliche Tiere, die weniger aggressiv sind und keine klare Hierarchie etablieren, zeigten unter den gleichen Bedingungen immer Plastizität. Bei weiblichen Tieren erwies sich daher ausschließlich der soziale Faktor als entscheidend für die ODP im V1. Soziale Erfahrung hat also einen starken Einfluss auf die okulare Dominanzplastizität. Dieser Effekt wird durch eine erhöhte Serotoninübertragung vermittelt, welche sehr stark durch soziale Interaktion beeinflusst wird (Balog, 2012 [Diplomarbeit]; Balog et al., 2014).

In dieser Studie wurden die Hypothese und die Mechanismen untersucht, durch die der soziale Status die Plastizität der Okulardominanz bei männlichen, adulten Mäusen reguliert wird. Neben biochemischen Faktoren, die im visuellen Kortex wirken, wurde untersucht, ob Dopamin im präfrontalen Kortex eine entscheidende Rolle bei der Wiederherstellung der ODP bei adulten Mäusen spielt.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Für alle Experimente wurden adulte Tiere der Art *Mus musculus* verwendet. Alle Mäuse waren männliche Wildtypen vom Stamm C57BL/6/J. Diese Mäuse wurden deswegen verwendet, weil sie messbare soziale Merkmale und Lernfähigkeiten besitzen (Langford et al., 2006; Jeon et al., 2010) und zudem eine repräsentative Säugetierspezies für sowohl Verhaltens- als auch okularer Dominanzplastizitätsstudien sind. Die Mäuse wurden in einer Makrolonbox (EU Typ II) bei 22 °C Raumtemperatur im 12 Stunden Tag-Nacht-Zyklus in maximal 3-er Gruppen von Geschwistertieren eines Wurfs und Geschlechts in offener Käfighaltung untergebracht. Bei der Makrolonbox handelt es sich um einen Labor-Standardkäfig (oben (außen): 26 cm × 20 cm, unten (innen): 23 cm × 17 cm, Höhe: 14 cm, Bodenfläche: ca. 400 cm²). Futter (Standardhaltungsdiät von Altrium) und Wasser waren ad libitum zugänglich. Die Reinigung der Käfige erfolgte 2x wöchentlich und eine Wurmkur der Tiere 2x jährlich. Da eine Umweltanreicherung (Enrichment) imstande ist, die Okulardominanzplastizität bei adulten Tieren zu reaktivieren (Sale et al., 2007; Baroncelli et al., 2012), musste sie bei diesen Experimenten unterbleiben.

Die Tierhaltung wurde regelmäßig von Tierärzten aus Thüringen überwacht. Alle experimentellen Verfahren wurden nach dem deutschen Tierschutzgesetz und der entsprechenden Richtlinie des Rates der Europäischen Gemeinschaften von 2010 (2010/63/EU) durchgeführt und vom Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz unter der Registriernummer 02–036/15 genehmigt.

2.2 Versuchsaufbau

Vor den Experimenten wurden die Mäuse am postnatalen Tag 28 (PD 28) von der Mutter getrennt und zusammen mit ihren Geschwistern gleichen Geschlechts in einer Gruppe von maximal drei Tieren in einem Laborstandardkäfig gehalten, bis sie das für die Experimente benötigte Alter erreicht hatten. Da bereits bekannt ist, dass Mäuse ab dem postnatalen Tag 110 keine Plastizität mehr aufweisen (Lehmann & Löwel, 2008), wurden für diese Studie ausschließlich Tiere genommen, die weit über 110 Tage alt waren, um zu zeigen, dass Plastizität auch in hohem Alter noch hergestellt werden kann. Das durchschnittliche Alter der Mäuse betrug 364 Tage, mit einer durchschnittlichen Altersdifferenz von 12 Tagen (Median 11 Tage) zwischen den Mäusepaaren. Für die Versuche wurden jeweils zwei adulte männliche Mäuse, die nicht vom selben Wurf stammten und sich vor Versuchsbeginn noch nicht kannten, am Schwanz mit roter bzw. blauer Farbe markiert, um sie unterscheiden zu können. Anschließend wurden sie in eine neue

Makrolonbox zusammengeführt und von Versuchsbeginn bis Versuchsende zusammen gehalten. Die Auswahl der Versuchstiere und die Markierungen fanden willkürlich statt. Jedoch, wurde – wann immer es möglich war – eines der Versuchstiere nach dem Fehlen der Vibrissen ausgewählt, da dieser Maus höchstwahrscheinlich durch eine dominante Maus in der Ausgangsgruppe die Vibrissen abgenagt wurden. Dieses Verhalten nennt sich „whisker trimming“ oder „Barbering“ und ist ein Indiz für dominantes und submissives Verhalten von Mäusen (Long, 1972; Strozik & Festing, 1981, Carruthers et al., 1997; Sarna et al., 2000; Kalueff et al., 2006). Die Tiere, welche Barbering an sich zulassen, neigen möglicherweise nochmals dazu submissiv zu werden. Die Experimente erfolgten entweder als Paar in einem Käfig mit Laufrad, als Paar in einem Open Field (OF) mit bzw. ohne Laufrad oder einzeln in einem Käfig mit Laufrad (Abb. 4). Es wurden männliche Mäuse verwendet, da diese territorial sind und eine Dominanzbeziehung ausbilden, wenn sie zusammen leben (Kappel et al., 2017). Zudem haben Mäuse eine natürliche Neigung „neuartige“ Mäuse mehr zu erforschen, zu untersuchen und in soziale Interaktion zu treten, als die ihnen bekannten Artgenossen (Thor & Holloway, 1982), weswegen Mäuse aus verschiedenen Würfen und somit keine Geschwisterpaare verwendet wurden.

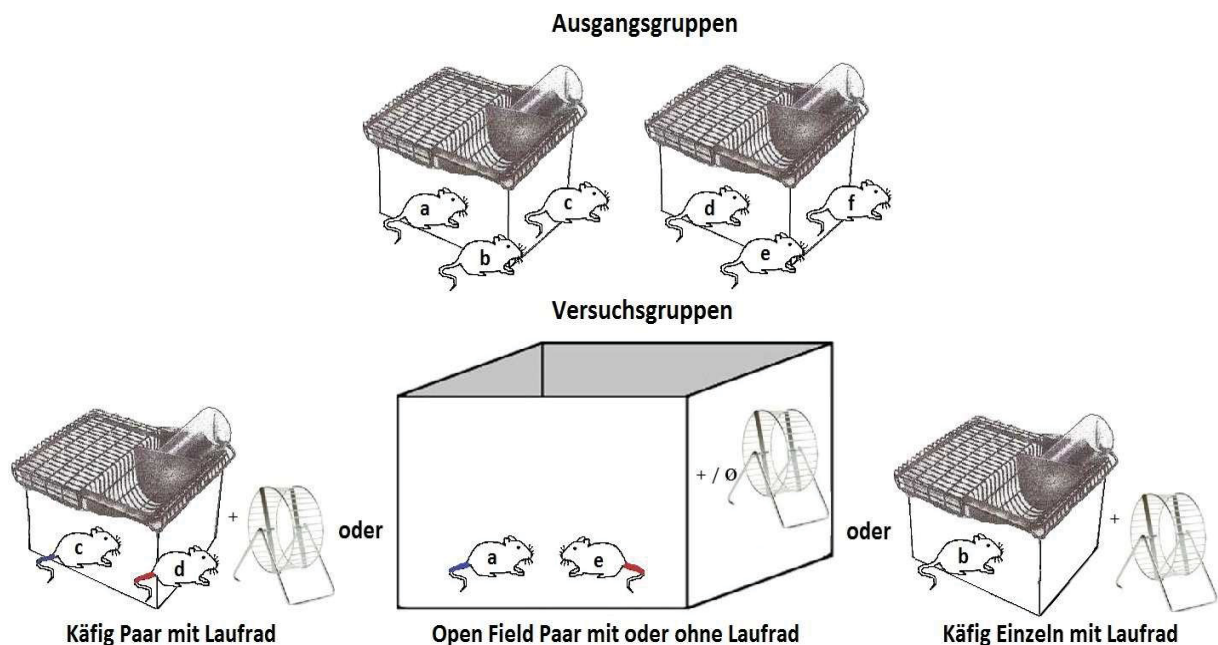


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Auswahl von Versuchstieren. Zwei Mäuse aus zwei unterschiedlichen 3er-Gruppen wurden für die Versuche im Paar entweder im Laufradkäfig oder im Open Field mit oder ohne Laufrad gehalten. Zudem wurden auch Mäuse einzeln im Laufradkäfig gehalten. Die Auswahl fand willkürlich statt. Daher wurden die Paare am Schwanz rot bzw. blau markiert. Die Zeichen + / Ø bedeuten „mit oder ohne“.

2.3 Laufradkäfige und zeitlicher Ablauf des Experiments

Das Experiment begann sofort, nachdem die Tiere für den Versuch ausgewählt, markiert und beide in eine neue Makrolonbox überführt wurden. Die beiden Mäuse wurden wenige Minuten nach dem Kennenlernen in der Makrolonbox in einen Laufradkäfig gesetzt. In diesem verweilten die Tiere eine Stunde zusammen (Abb. 5). An dem Laufrad war ein Rundenzähler befestigt, sodass die Nutzung durch jede Maus protokolliert werden konnte. Diese Daten wurden zum Schluss im m/h umgerechnet. Zudem wurden während dieser Zeit agonistische Verhaltensweisen verzeichnet.



Abbildung 5: Laufradkäfig. In diesem Käfig mit Laufrad wurden die Mäuse 3 Tage vor und 3 Tage nach der MD zusammen für eine Stunde am Tag und einzeln für jeweils eine halbe Stunde am Tag gehalten.

Um sicherzustellen, dass die unterschiedliche Nutzung des Laufrads durch beide Mäuse nicht auf mangelndes Interesse zurückzuführen ist, wurde jede Maus anschließend jeweils für eine halbe Stunde allein in den Laufradkäfig gesetzt. Die jeweils andere Maus war in dieser Zeit nicht in Sichtweite. Die Laufradnutzung paarweise und einzeln konnte dann quantitativ verglichen werden. Zudem gab es eine Kontrollgruppe von einzeln gehaltenen Mäusen, die für 1 ½ Stunden im Laufradkäfig saßen und den Rest der Zeit einzeln in einer Makrolonbox gehalten wurden.

Nach dem Laufradversuch wurden die beiden Mäuse wieder in ihren Standardkäfig gesetzt und in den Mäusestall zurückgebracht. Diese Prozedur wurde an den ersten 3 Tagen des Experiments durchgeführt, sodass die Dominanz und die Laufraddaten bestimmt werden konnten.

Mäuse, die im Open Field gehalten wurden, hatten dort ebenfalls für eine Stunde am Tag zusammen Zugang zu einem Laufrad und jeweils eine halbe Stunde einzeln (Abb. 6). Dies fand, wie beim Laufradkäfig-Experiment, ebenfalls gleich nach dem Überführen und gleichzeitigem

Kennenlernen der Mäuse in der neuen Makrolonbox statt. Auch bei diesem Versuch wurde die Laufradnutzung protokolliert und somit die Dominanz bestimmt.

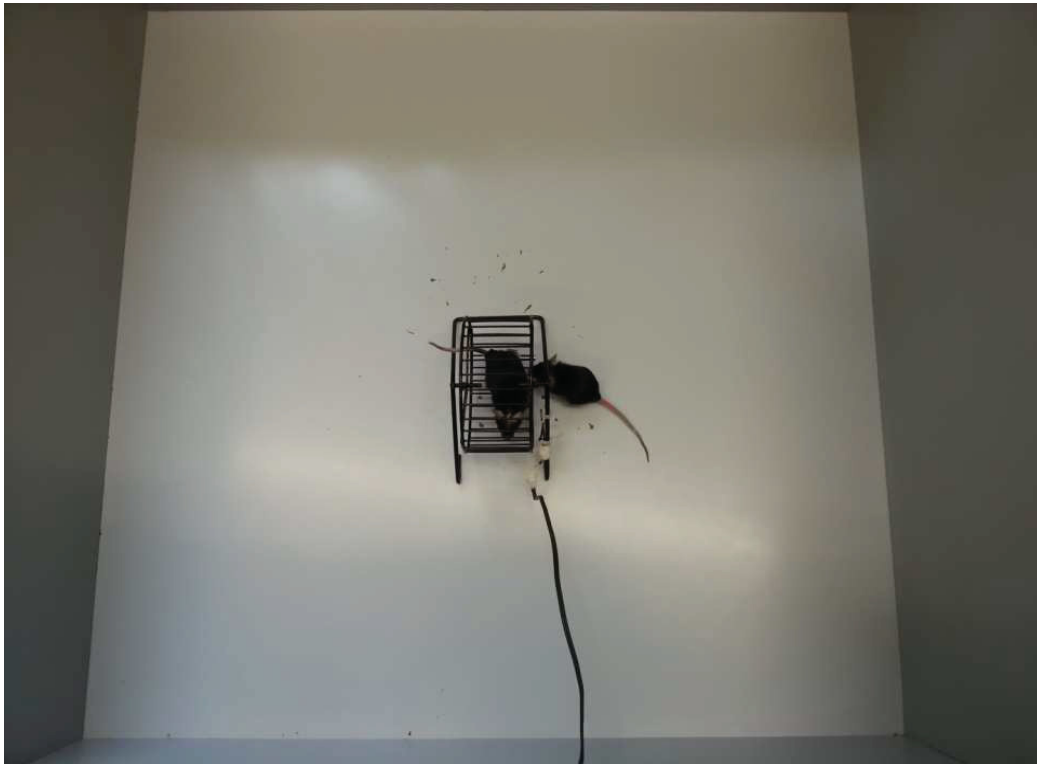


Abbildung 6: Open Field mit Laufrad. Die Mäuse wurden je 3 Tage vor und 3 Tage nach der MD für 6 Stunden im Open Field gehalten. Sie bekamen für eine Stunde das Laufrad mit hinein und konnten dieses auch jeweils eine halbe Stunde am Tag einzeln nutzen.

In der Open Field-Kontrollgruppe wurden die Tiere lediglich 6 Stunden im Open Field ohne Zugang zu einem Laufrad gehalten. Nach 6 Stunden Aufenthalt im Open Field wurden die Mäuse in ihren Standardkäfig zurückgesetzt und wieder in den Mäusestall gebracht.

2.3.1 Verhaltensbeobachtungen

Während der gemeinsamen Zeit der Tiere im Laufradkäfig bzw. im Open Field mit oder ohne Laufrad, wurden die Verhaltensweisen beobachtet und protokolliert. Da für beide Tiere nur ein Laufrad zur Verfügung stand, konnte auch bei friedlichen Paaren häufig asymmetrisches Aggressionsverhalten beobachtet werden. Ein Laufrad ist für Mäuse eine so begehrte Ressource, dass die Nutzung unter Männchenpaaren umkämpft ist und selbst Mäuse in freier Wildbahn ein Laufrad nutzen (Meijer & Robbers 2014). Wenn also die Versuchstiere in einen Laufradkäfig gesetzt wurden, war recht schnell klar, welche der beiden Mäuse einen höheren Anspruch auf die Ressource durchsetzte. Um zu bestätigen, dass die Verwendung von Laufrädern ein zuverlässiges Maß für die soziale Dominanz ist, wurde zusätzlich eine Verhaltensanalyse durchgeführt. Dazu

diente ein Verhaltensprotokoll (Ethogramm) zur Feststellung des Dominanzstatus der beiden Tiere, welches auf einer öffentlichen Vorlage basiert (Olsson & Sherwin, 2006):

Angriff – die andere Maus jagen, auf sie springen, beißen Wrestling, eskaliertes Wrestling

Flucht – Kontaktvermeidung, direkter Rückzug von der anderen Maus

Kopfschnüffeln – Schnüffeln auf den Kopf (meistens Nase) der anderen Maus gerichtet

Anal Schnüffeln – Schnüffeln, das auf den After der anderen Maus gerichtet ist

Social Grooming – Lecken, Anknabbern und Säubern der anderen Maus an verschiedenen Körperstellen

Vigorous Allogrooming – intensivere Pflege: Kräftiges Lecken mit einer hohen Intensität, häufiger Einsatz von Zähnen, Fell wird an verschiedenen Körperstellen herausgerissen. Die andere Maus bewegt sich dabei im Normalfall nicht; ansonsten kommt es zu einem Kampf.

2.3.2 Optisches Ableiten

Am vierten Tag wurde bei den Mäusen mittels optischen Ableitens intrinsischer Signale (Optical Imaging) die Kortexaktivität der binokularen Zone des primär visuellen Kortex ausschließlich der linken Hemisphäre gemessen und aufgenommen. Anschließend wurde das rechte Auge mit einer chirurgischen Naht verschlossen. Die Mäuse wurden somit monokular depriviert (MD). Am Tag nach der OP wurden die Mäuse wieder wie gewohnt in den Laufradkäfig bzw. in das Open Field mit oder ohne Laufrad gesetzt. Wie vor der MD hatten sie abermals zusammen eine Stunde und einzeln jeweils eine halbe Stunde Zugang zu einem Laufrad, Einzeltiere konnten das Laufrad für 1 ½ Stunden nutzen. Zusätzlich wurden die Mäuse an diesen 3 Tagen nach der MD mit Pharmaka behandelt, welche sich auf das Dominanzverhalten und damit die Plastizität auswirken sollten. Kontrollgruppen wurden gleichermaßen mit Saline behandelt und je nach Versuchsgruppe gab es nach der MD auch Mäuse, die gar nicht behandelt wurden. Die Verhaltensexperimente wurden wie vor der MD durchgeführt. Die einzelnen Behandlungen sind in Punkt 2.4 „Behandlung der Versuchstiere mit Pharmaka“ und den Tabellen 1–8 (Punkt 2.5 „Versuchsgruppen“) aufgeführt.

Am letzten Versuchstag wurden die Tiere zum zweiten Mal operiert. Das verschlossene Auge wurde geöffnet und es wurde abermals die Aktivität in der binokularen Zone des V1 mittels Optical Imaging festgestellt. Nach dieser OP kamen die Mäuse nicht mehr zu Bewusstsein und wurden mittels zervikaler Dislokation (CD) getötet. Dies wurde jedoch nur durchgeführt, wenn keine weiteren neurochemischen Analysen der Gehirne der Tiere notwendig waren. Ansonsten kamen sie auch nach dem zweiten Optical Imaging wieder zu Bewusstsein und wurden abermals für 3

Tage wie gewohnt behandelt, allerdings ohne jegliche Pharmaka, da das Dominanzverhalten unbeeinflusst untersucht werden sollte. Danach wurden die Mäuse per CD schnell getötet und die Gehirne sofort entnommen (Abb. 7).

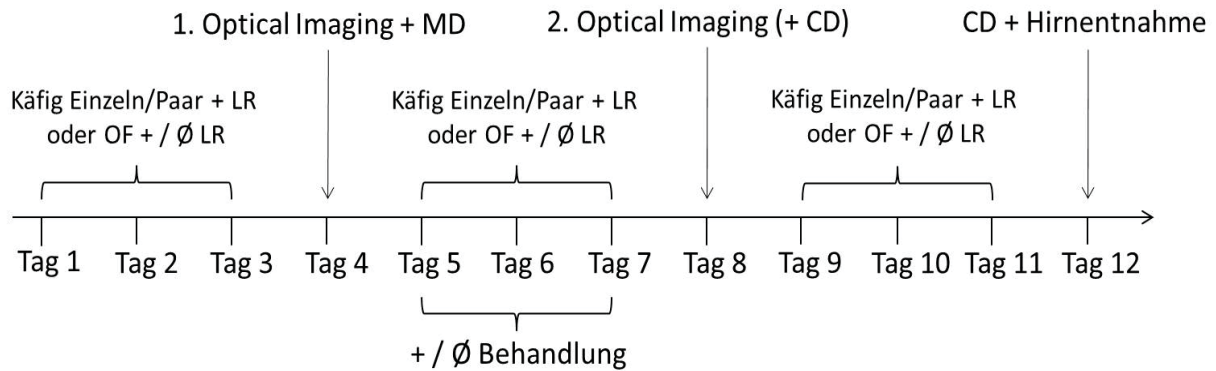


Abbildung 7: Zeitstrahl von Versuchsbeginn bis Versuchsende. Schematisch dargestellt ist der Zeitstrahl, welcher die einzelnen Abläufe des Experiments darstellt. Die Zeichen + / Ø bedeuten „mit oder ohne“. Bei der zweiten Optical Imaging-Session wird nur dann eine zervikale Dislokation durchgeführt, wenn die Gehirne der Tiere nicht für weiter neurochemische Analysen verwendet werden.

2.4 Behandlung der Versuchstiere mit Pharmaka

WAY-100635

Um zu testen, ob Serotonin eine Rolle für die wiederhergestellte OD-Plastizität bei adulten Tieren spielt, wurde 2x täglich 1 mg/kg intraperitoneal (i.p.) des 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten WAY-100635, verdünnt in einer 0,9 %igen Natriumchlorid (NaCl)-Lösung, verabreicht (Fletcher et al., 1996; Forster et al., 1995).

Diazepam

Um zu untersuchen, ob Änderungen in der Aktivität von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) notwendig sind, um eine adulte OD-Plastizität auszulösen, wurden die Tiere täglich mit einer i.p. Injektion von 1 mg/kg des GABA-R-Agonisten Diazepam behandelt (Stodieck et al., 2014).

CPP

Um herauszufinden, welche Rolle der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor bei der okularen Dominanzplastizität spielt, wurde der NMDA-Rezeptorantagonist (R,S)-3-(2-Carboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-Phosphonsäure (CPP) bei einer Tagesdosis von 12–15 mg/kg i.p. in 0,9 %igen Kochsalzlösung i.p. verabreicht (Sato & Stryker, 2008; Villarreal et al., 2002).

Zuclopenthixol

Um eine mögliche Rolle der Transmission von kortikalem Dopamin bei der OD-Plastizität zu untersuchen, wurden Tiere mit dem Dopaminrezeptor (D1 und D2)-Antagonisten Zuclopenthixol behandelt. Dieses Medikament wurde in einer niedrigen Dosis verabreicht, welches die Aggression verringern, jedoch ohne Auswirkungen auf die Motorik der Tiere wirken sollte (Manzaneque & Navarro 1999). Es wurde in Methylcellulose (15 % in Aqua Bidest) und 15 % Ethanol verdünnt und i.p. alle 24 Stunden bei einer Dosis von 0,2 mg/kg verabreicht.

Methylphenidat

Um die kortikale Dopaminübertragung zu erhöhen, wurde der Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Methylphenidat-Hydrochlorid (Ritalin) in einer niedrigen Dosis verabreicht, welche die Dopamintransmission nur im medialen präfrontalen Kortex (mPFC), nicht aber im Striatum erhöhen sollte (Koda et al., 2010). Es wurde mit 0,9 % NaCl verdünnt und 4x täglich in einer Dosis von 3 mg/kg i.p. injiziert.

2.5 Versuchsgruppen

Aus den genannten Interventionen ergeben sich die in den folgenden 8 Tabellen aufgelisteten Versuchsgruppen:

Tabelle 1: Käfig Paar Laufrad-Mäuse ohne Behandlung. In einem Standardkäfig gehaltene Mäusepaare, die je 3 Tage vor und 3 Tage nach MD in einen Laufradkäfig gesetzt wurden (n = 12).

Käfig Paar Laufrad (ohne Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KPL_150423_blau	07.12.2014	133	26,5	19.04.2015
_rot	07.12.2014	133	23,5	19.04.2015
KPL_150521_blau	15.06.2014	336	33,8	17.05.2015
_rot	15.06.2014	336	30,7	17.05.2015
KPL_150619_blau	15.06.2014	365	33,0	15.06.2015
_rot	15.06.2014	365	30,7	15.06.2015
KPL_150703_blau	07.07.2014	357	32,6	29.06.2015
_rot	07.07.2014	357	30,7	29.06.2015
KPL_150717_blau	08.12.2014	217	33,8	13.07.2015
_rot	08.12.2014	217	33,7	13.07.2015
KPL_150731_blau	10.08.2014	351	36,3	27.07.2015
_rot	10.08.2014	351	35,5	27.07.2015

Tabelle 2: Käfig Einzel Laufrad-Mäuse ohne Behandlung. Mäuse wurden einzeln in einem Standardkäfig gehalten und hatten 3 Tage vor und 3 Tage nach dem MD täglich für 1 ½ Stunden Zugang zu einem Laufrad (n = 6).

Käfig Einzel Laufrad (ohne Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KEL_170908_a	05.08.2016	395	32,9	04.09.2017
_b	13.08.2016	387	36,0	04.09.2017
KEL_170922_a	17.07.2016	428	29,5	18.09.2017
_b	01.08.2016	413	39,2	18.09.2017
KEL_170929_a	05.07.2016	447	33,9	25.09.2017
_b	22.07.2016	430	31,8	25.09.2017

Tabelle 3: Open Field Paar-Mäuse ohne Laufrad. Mäuse wurden für 6 Stunden am Tag zusammen in einem Open Field gehalten (n = 6).

Open Field Paar (ohne Laufrad, ohne Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
OFFP_170407_blau	21.06.2016	286	26,8	03.04.2017
_rot	05.07.2016	272	29,8	03.04.2017
OFFP_170512_blau	28.01.2016	466	28,3	08.05.2017
_rot	15.04.2016	388	30,1	08.05.2017
OFFP_170602_blau	05.09.2016	265	30,2	28.05.2017
_rot	06.09.2016	264	27,6	28.05.2017

Tabelle 4: Open Field Paar-Mäuse mit Laufrad. Die Tiere wurden für 6 Stunden am Tag im Open Field gehalten und bekamen täglich eine Stunde das Laufrad mit hinein gestellt. Einzeln hatten die Mäuse eine halbe Stunde Zugang zum Laufrad (n = 8).

Open Field Paar Laufrad (ohne Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
OFPL_170310_blau	04.05.2015	672	32,2	06.03.2017
_rot	15.05.2015	661	31,4	06.03.2017
OFPL_170324_blau	28.05.2016	296	31,3	20.03.2017
_rot	02.07.2016	261	27,9	20.03.2017
OFPL_170428_blau	12.08.2016	255	27,3	24.04.2017
_rot	01.08.2016	266	28,4	24.04.2017
OFPL_170616_blau	08.10.2016	247	30,8	12.06.2017
_rot	08.10.2016	247	29,4	12.06.2017

Tabelle 5: Käfig Paar Laufrad-Tiere mit WAY-100365 Behandlung. Die Tiere wurden in einem Standardkäfig gehalten und täglich für 1 ½ Stunden in einen Laufradkäfig gesetzt (zusammen und einzeln). Die WAY-100635-Behandlung (n = 8) bzw. die Behandlung mit einer Vehikel-Lösung (n = 8) begann mit der MD und dauerte dementsprechend 4 Tage.

Käfig Paar Laufrad (WAY-100635 Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KPL_W_160129_blau	22.05.2015	248	28,0	25.01.2016
_rot	22.05.2015	248	27,5	25.01.2016
KPL_W_160603_blau	17.12.2014	530	35,8	30.05.2016
_rot	17.12.2014	530	35,6	30.05.2016
KPL_W_160819_blau	16.10.2014	669	39,0	15.08.2016
_rot	13.07.2015	399	30,9	15.08.2016
KPL_W_160902_blau	13.07.2015	413	30,0	29.08.2016
_rot	22.03.2015	526	32,1	29.08.2016
Käfig Paar Laufrad (2x Vehikel Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KPL_V_160115_blau	09.11.2014	428	28,6	11.01.2016
_rot	09.11.2014	428	27,8	11.01.2016
KPL_V_161125_blau	15.02.2016	280	31,6	21.11.2016
_rot	15.05.2015	556	29,8	21.11.2016
KPL_V_170707_blau	26.07.2016	342	33,1	03.07.2017
_rot	03.08.2016	334	31,3	03.07.2017
KPL_V_170714_blau	03.08.2016	341	31,3	10.07.2017
_rot	15.08.2016	329	29,9	10.07.2017

Tabelle 6: Käfig Paar Laufrad-Mäuse mit Diazepam-, CPP- oder Vehikel-Behandlung. Die Tiere aller Gruppen wurden in einem Standardkäfig gehalten und bekamen 3 Tage vor und 3 Tage nach der MD für 1,5 h Zugang zu einem Laufrad. Die 3 Tage nach der MD wurden die Tiere mit Diazepam (n = 8), CPP (n = 10) oder einer Vehikel-Lösung (n = 8) behandelt.

Käfig Paar Laufrad (Diazepam Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KPL_D_161014_blau	30.09.2015	376	35,6	10.10.2016
_rot	30.09.2015	376	31,7	10.10.2016
KPL_D_161021_blau	09.05.2016	161	25,4	17.10.2016
_rot	11.04.2016	189	25,8	17.10.2016
KPL_D_161118_blau	06.04.2015	588	32,6	14.11.2016
_rot	06.04.2015	588	31,1	14.11.2016
KPL_D_170519_blau	21.08.2016	267	33,6	15.05.2017
_rot	09.08.2016	279	28,2	15.05.2017

Käfig Paar Laufrad (CPP Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KPL_CPP_171201_blaue _rot	05.06.2017	175	30,5	27.11.2017
	05.06.2017	175	30,9	27.11.2017
KPL_CPP_171207_blaue _rot	26.07.2016	495	34,5	03.12.2017
	05.07.2016	516	35,0	03.12.2017
KPL_CPP_180112_blaue _rot	12.04.2017	271	32,8	08.01.2018
	15.04.2017	268	30,7	08.01.2018
KPL_CPP_180119_blaue _rot	12.04.2017	278	38,2	15.01.2018
	15.04.2017	275	30,6	15.01.2018
KPL_CPP_180126_blaue _rot	25.01.2017	362	34,6	22.01.2018
	05.06.2017	231	29,6	22.01.2018
Käfig Paar Laufrad (1x Vehikel Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KPL_V_170721_blaue _rot	05.07.2016	377	32,1	17.07.2017
	01.08.2016	350	31,4	17.07.2017
KPL_V_170901_blaue _rot	05.07.2016	412	31,3	21.08.2017
	02.07.2016	415	34,1	21.08.2017
KPL_V_171020_blaue _rot	28.07.2016	445	36,0	16.10.2017
	27.07.2016	446	40,1	16.10.2017
KPL_V_171027_blaue _rot	27.07.2016	453	33,8	23.10.2017
	15.09.2016	403	31,2	23.10.2017

Tabelle 7: Käfig Paar Laufrad-Mäuse mit Zuclopenthixol Behandlung. Die Mäuse im Standardkäfig wurden für 1 ½ Stunden täglich in einen Laufradkäfig gesetzt und bekamen Zuclopenthixol verabreicht (n = 8).

Käfig Paar Laufrad (Zuclopenthixol Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
KPL_ZP_180223_blaue _rot	27.10.2016	480	30,6	19.02.2018
	25.01.2017	390	33,5	19.02.2018
KPL_ZP_180301_blaue _rot	03.08.2016	571	34,5	25.02.2018
	03.10.2016	510	41,6	25.02.2018
KPL_ZP_180309_blaue _rot	03.08.2016	578	30,7	04.03.2018
	22.09.2016	528	25,7	04.03.2018
KPL_ZP_180316_blaue _rot	21.08.2016	568	35,1	12.03.2018
	12.08.2016	577	33,3	12.03.2018

Tabelle 8: Open Field Paar Laufrad Mäuse mit Methylphenidat Behandlung. Nach 6 Stunden im Open Field und währenddessen 1 ½ Stunden Zugang zu einem Laufrad, wurden die Mäuse wieder zurück in ihren Standardkäfig gesetzt. Die Methylphenidat-Behandlung begann mit der MD (n = 8).

Open Field Paar Laufrad (Methylphenidat Behandlung)				
Tiere	P0	Alter in d	Gewicht in g	MD
OFPL_MP_180413_blaue _rot	29.08.2016	588	29,0	09.04.2018
	25.01.2017	439	30,2	09.04.2018
OFPL_MP_180420_blaue _rot	22.08.2016	602	31,0	16.04.2018
	25.01.2017	446	31,4	16.04.2018
OFPL_MP_180518_blaue _rot	17.05.2016	727	32,8	14.05.2018
	25.01.2017	474	31,1	14.05.2018
OFPL_MP_180601_blaue _rot	07.12.2017	172	33,7	28.05.2018
	10.12.2017	169	25,7	28.05.2018

2.6 Methode des optischen Ableitens intrinsischer Signale (Optical Imaging)

Bei der Technik des Optical Imaging handelt es sich um eine bildgebende, minimal-invasive Methode zur indirekten Messung lokaler, neuronaler Aktivität am lebenden Kortex. Die Hauptidee besteht darin, einen kontinuierlichen, zeitlich periodischen visuellen Reiz darzustellen und die kortikale Reaktion bei dieser Reizfrequenz fortwährend zu analysieren. (Kalatsky & Stryker, 2003). In dieser Studie besteht der periodische Stimulus aus einem horizontalen Balken, der einen Bildschirm vertikal von oben nach unten und umgekehrt im zeitlichen Verlauf von jeweils 8 Sekunden durchläuft. Bei der Methode des Optical Imagings wird die unterschiedliche Lichtabsorption von sauerstoffreichem (oxygeniert) und sauerstoffarmem (desoxygeniert) Blut genutzt, um Veränderungen während neuronaler Aktivität darzustellen. Durch funktionelle Stimulation – in dieser Studie visuelle Stimulation – ändert sich der Blutfluss aufgrund veränderter neuronaler Aktivität. Hämoglobin weist unterschiedliche Absorptionseigenschaften auf. Die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins steigt durch erhöhten O_2 -Metabolismus der Neuronen im visuellen Kortex an. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut wird vermehrt aktivierten Arealen zugeführt (Malonek et al., 1997; Stryker, 2006). Diese physiologischen Veränderungen des Absorptionsspektrums des aktiven Gewebes durch einen visuellen Stimulus lassen sich digital aufzeichnen, visualisieren und auswerten. Die intrinsischen Signalbilder werden mit Wellenlängen sichtbar gemacht, die durch einen grünen (546 ± 10 nm) bzw. roten (610 ± 10 nm) Interferenzfilter eingestellt werden. Das CCD-Element (CCD = Charge-Coupled Device) ist ein hochlichtempfindlicher Sensor, der eintreffende Lichtsignale registriert und in elektronische Signale umwandeln kann. Da der Extinktionskoeffizient von desoxygeniertem Blut eine höhere Wellenlänge als oxygeniertes Blut hat, wird weniger Licht reflektiert und somit erreicht auch weniger Licht die CCD-Kamera. Die Kamera ist mit dem Aufnahmerechner verbunden, der für die Echtzeitanalyse und dem Speichern der Daten verantwortlich ist. Auf diese Weise können

Bereiche des Gehirns mit höherem Blutfluss lokalisiert und dargestellt werden (Kalatsky & Stryker, 2008; Bonhoeffer & Grinvald, 1996). Die Bilder der intrinsischen kortikalen Aktivität werden zum Analyserechner übertragen, auf dem die Karten weiterverarbeitet werden. Über einen weiteren Rechner kann der visuelle Stimulus generiert und verändert werden.

Die Aufnahmen der Kamera werden mit einer Frequenz von 30 Hz in Echtzeit auf den Computer zur Erfassung der Daten übertragen. Das ergibt aber eine enorme Menge an Daten, weshalb die Aufnahme­frequenz auf 7,5 Hz reduziert und die Bilder mit 512×512 Pixel gespeichert werden.

Für die Darstellung eines sogenannten „Grünbildes“ wird die linke Hemisphäre mit grünem Licht ausgeleuchtet. Dadurch kann der Gefäßkontrast deutlich erhöht werden, da kortikale Gefäße im grünen Wellenlängenbereich ($550 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$) absorbieren und daher dort gut sichtbar sind, wodurch der Gefäßkontrast mehr als verdoppelt werden kann, ohne Erhöhung des Rauschens. Daher wird das Grünbild auch „Gefäßbild“ genannt (Abb. 8).

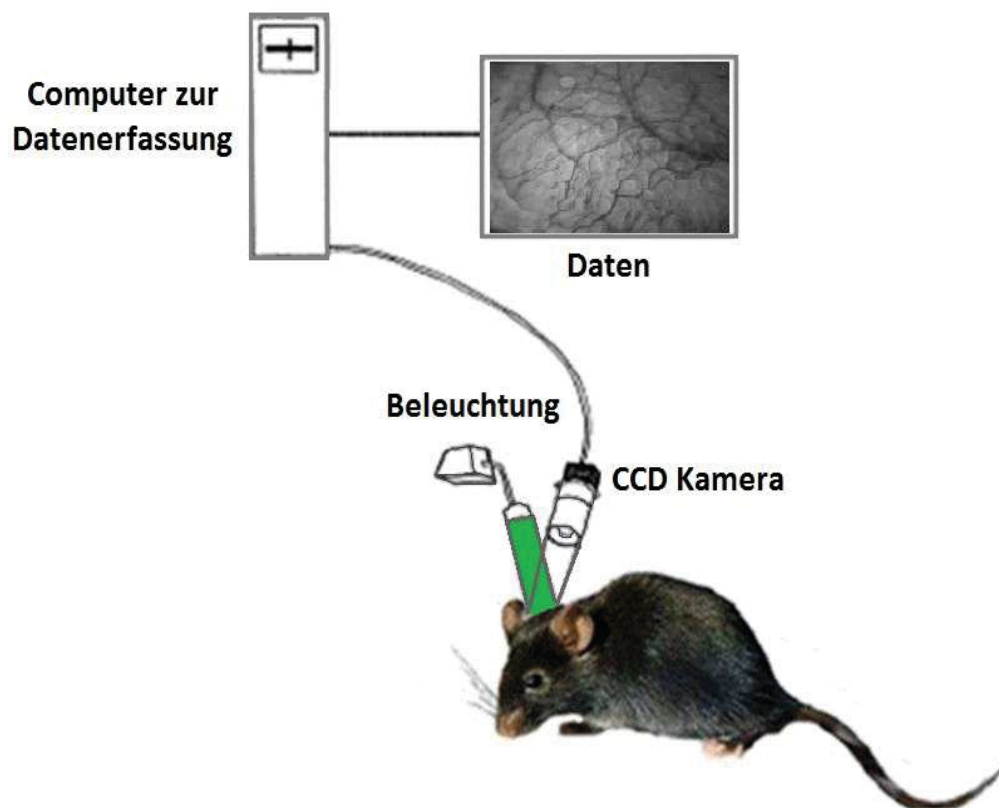


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Aufnahme eines Grünbildes. Wird die linke Hemisphäre mit grünem Licht ausgeleuchtet, können die kortikalen Gefäße dargestellt werden. Diese dienen der Orientierung für die folgenden Messungen.

Nun muss die Kamera $600 \mu\text{m}$ tiefer fokussiert werden, sodass das Grünbild unscharf wird und die Gefäße nicht mehr zu sehen sind, damit ausschließlich die kortikale Aktivität der Maus sichtbar gemacht werden kann. Zur Detektion der Absorptionsspektren des Blutes wird die linke Hemisphäre nun mit Rotlicht ausgeleuchtet und ein roter Interferenzfilter zwischen Gehirn und

CCD-Kamera in die Tandemlinse eingefügt. Dieser besteht aus zwei Objektiven, zwischen denen sich ein Rotfilter befindet, sodass ein Wellenlängenbereich von 610 ± 3 nm vorliegt, wodurch die kortikale, intrinsische Aktivität des Blutflusses bestimmt werden kann (Abb. 9).

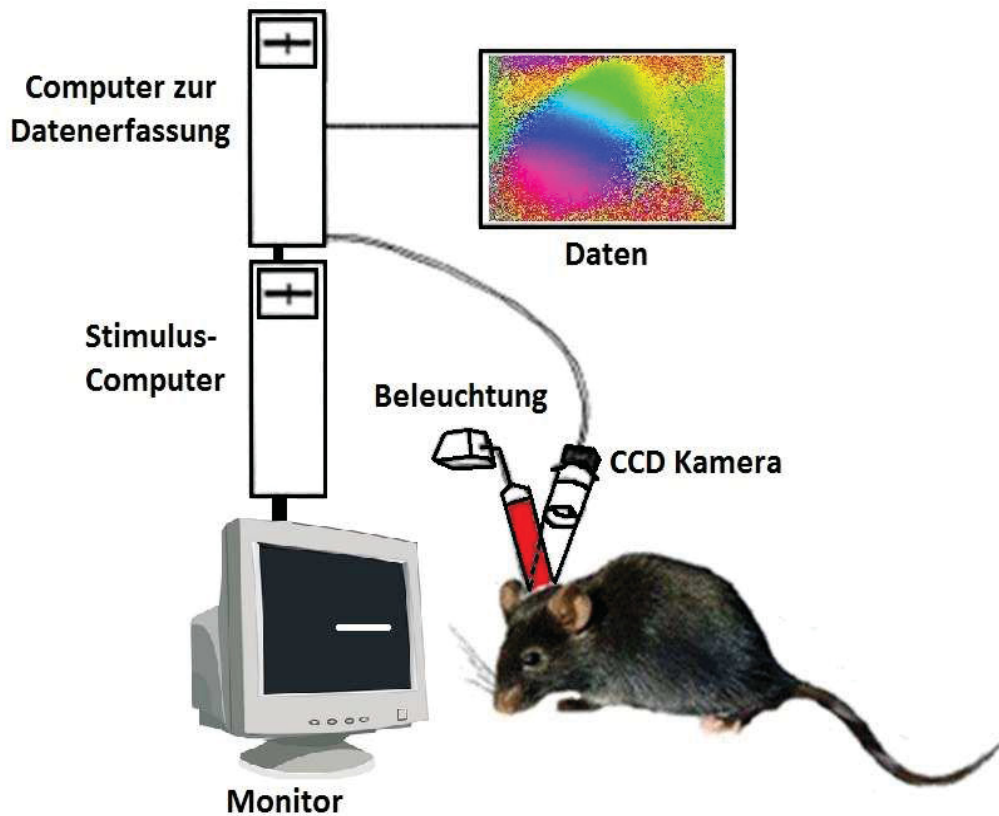


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Datenaufnahme beim Optical Imaging. Die Maus ist frontal vor einem Bildschirm mit einem visuellen Stimulus (Balken) positioniert. Der Kortex wird mit rotem Licht ausgeleuchtet. Die Änderung der Reflektion wird von einer CCD Kamera detektiert, wodurch die Daten visualisiert und verarbeitet werden können.

Während der Datenerfassung können störende Artefakte entstehen, die durch Atmung, Herzschlag, aber auch durch Kontraktion und Relaxation bedingte „Bewegungen“ der Blutgefäße (vasomotorische Vorgänge), verstärkt werden, wodurch ein Rauschen verursacht wird. Das Verständnis grundlegender Bewegungseffekte in einer bestimmten Bildgebungsmethode ist ein wesentlicher Schritt zur Entwicklung von Techniken, um resultierende Artefakte zu vermeiden oder zu kompensieren. Die beste Methode, um die Stimulus-evozierten Antworten und die intrinsischen Bewegungsartefakte exakt zu separieren, ist die Fourier-Analyse der erhaltenen Daten (Kalatsky & Stryker, 2003).

2.6.1 Durchführung Optical Imaging

Das zu operierende Tier wird aus dem Mäusestall geholt. Danach wird dem Tier 0,03 ml Carprofen (4 mg/kg) subkutan mittels Genickgriff injiziert. Diese Arznei hat eine starke schmerzlindernde, fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung. Die Maus wird zunächst in ihre Makrolonbox zurückgesetzt. Anschließend wird die OP vorbereitet. Das Besteck wird desinfiziert und bereitgelegt, Chlorprothixen wird angesetzt (0,004 mg in 1,6 ml Bidest vortexen). Anschließend werden alle Spritzen aufgezogen: 0,03 ml 1 %iges Atropin, zum Weiten der Pupillen, 0,05 ml Dexamethason (4 mg/kg) zur Entzündungshemmung, 0,3 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (2,5–5 ml/kg/h) für angemessene Flüssigkeitszufuhr während und nach der OP und 0,02 ml Chlorprothixen (4 mg/kg) zur Unterstützung der Narkose. Um Maus und Mensch vor Krankheitserregern zu schützen, wurde der direkte Kontakt mit den Mäusen nur mit Latexhandschuhen durchgeführt.

Ca. 30–45 Minuten nach der Carprofen-Injektion kann die Inhalationsnarkose in einer Box mit 2,5 % Isofluran (1 ml/ml) in einem 1: 1 Gemisch aus Distickstoffoxid und Sauerstoff (N₂O/O₂) zur Betäubung der Maus erfolgen. Dann wird die Maus auf den Bauch gelegt und in eine stereotaktische Halterung eingespannt. Dazu wird der Kopf mittels eines Mundhalters und zwei Ohrstiften, welche vorsichtig in die Gehörgänge eingeführt werden, fixiert. Bei der Einführung der Ohrstifte ist darauf zu achten, dass der Malleus (Gehörknöchelchen, Hammer) der Maus nicht verletzt wird, da sonst die Aktivität im V1 durch visuellen Stimulus erhöht wird (Teichert & Bolz, 2017). Danach wird augenblicklich ein Schlauch vor die Mund- und Nasenöffnung positioniert, der die Maus für die weitere Operation stetig mit 1,5 % Isofluran versorgt. Dann folgt eine subkutane Injektion von 0,05 ml Dexamethason, welches einer Entzündungsreaktion sowie Gehirnödemen vorbeugt und 0,03 ml Atropin, welches die Pupillen weiten und den Speichelfluss verringern soll. Zur Vertiefung der Narkose und gegen Unruhe- und Erregungszustände wird nun noch intramuskulär 0,02 ml Chlorprothixen in den Oberschenkel injiziert. Zur Konstanthaltung der Körpertemperatur auf ca. 37 °C wird ein rektaler Temperaturfühler verwendet, der wiederum die Temperatur eines thermostatisch kontrollierten Heizkissens regelt, auf dem das Tier positioniert wird. Der Temperaturfühler wird mit Klebeband an der Schwanzwurzel der Maus befestigt. Nun wird die Kopfhaut rasiert und mit 70 %igem Ethanol gereinigt. Um eventuelle Haarreste aus den Augen zu entfernen, werden die Augen mit Cornergel-Tropfen (1 ml $\hat{=}$ 50 mg Dexpanthenol) gründlich gespült. Da durch die Narkose der Lidschlussreflex außer Kraft gesetzt ist, wird nach dem Reinigen der Augen Silikonöl aufgetragen. Danach werden die Augen mit einem Alufoliestückchen abgedeckt, um sie vor Austrocknung, Verunreinigung oder Beschädigung während der OP zu schützen (Abb. 10).

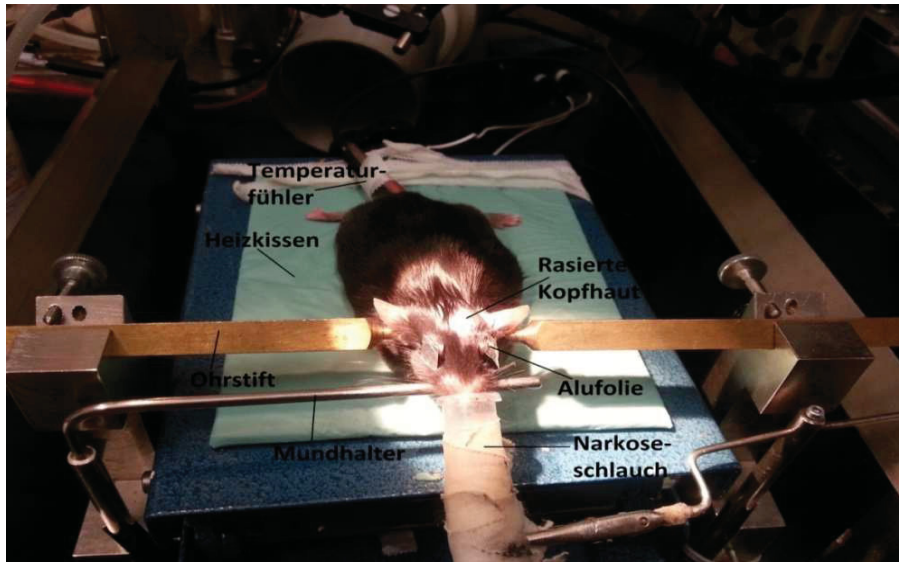


Abbildung 10: Darstellung einer Maus während des Optical Imaging Versuchs. Die Maus ist mit Ohrstiften und Mundhalter fixiert, liegt auf einem Heizkissen, die Augen sind mit Alufolie bedeckt und der Narkoseschlauch ist vor der Nase positioniert.

Durch den Nozizeptorentest (Zehen-Kneifen) überprüft man die Narkosetiefe, was während der gesamten Präparation immer wieder durchgeführt wird. Sollte die Maus auf diesen Test mit Zucken reagieren, muss die Isofluranzufuhr sofort um 0,1 % erhöht werden. Nun wird an der Kopfhaut ein ca. 1 cm langer Sagittalschnitt ca. 1 mm rechts von der Mittellinie des Schädels durchgeführt, denn für diese Studie wird ausschließlich von der linken Hemisphäre abgeleitet. Haare und Gewebereste werden durch Spülen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung (Saline) entfernt. Zu diesem Zeitpunkt wird die Isofluranzufuhr auf 0,5 % verringert. Jetzt erfolgt die Zubereitung des 2,5 %igen Agarosegels. Dafür werden 0,025 mg Agarose in 10 ml 0,9 %iger Saline gelöst und mehrmals zum Kochen gebracht. Dabei wird es zunächst sehr flüssig und kann in eine Spritze aufgezogen werden. Sobald das Gel Körpertemperatur erreicht hat, folgt das Aufbringen des Agarosegels auf den Schädelknochen, um diesen während der Datenaufnahme vor Austrocknung zu schützen und zur Schaffung einer optisch planen Oberfläche. Da das Gel zu diesem Zeitpunkt noch weich ist, kann ohne Probleme ein Deckgläschen darauf positioniert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass der Agar nur recht dünn aufgetragen werden sollte, damit das Deckgläschen sehr nahe am Schädel platziert werden kann, diesen sogar fast schon berührt, denn nur so kann eine optimale Sicht per CCD-Kamera auf die binokulare Zone des visuellen Kortex sichergestellt und Veränderungen der Sauerstoffanreicherung im Blut deutlich dargestellt werden. Da genau auf den Agarblock ein Flüssigkristalllichtleiter gerichtet wird, muss zwischen Agar und den Augen, bündig mit dem Schädelknochen, ein schwarzes Stück Tonpapier angebracht werden, um sicherzustellen, dass kein Licht außer dem Stimulusbalken auf dem Bildschirm in die Augen gelangt. Die Kamera wird nun auf den visuellen Kortex des intakten Schädels ausgerichtet. Durch Beleuchtung mit

grünem Licht ($\lambda \approx 550 \text{ nm}$) kann das oberflächliche Gefäßnetz des Kortex aufgenommen werden (Abb. 11).

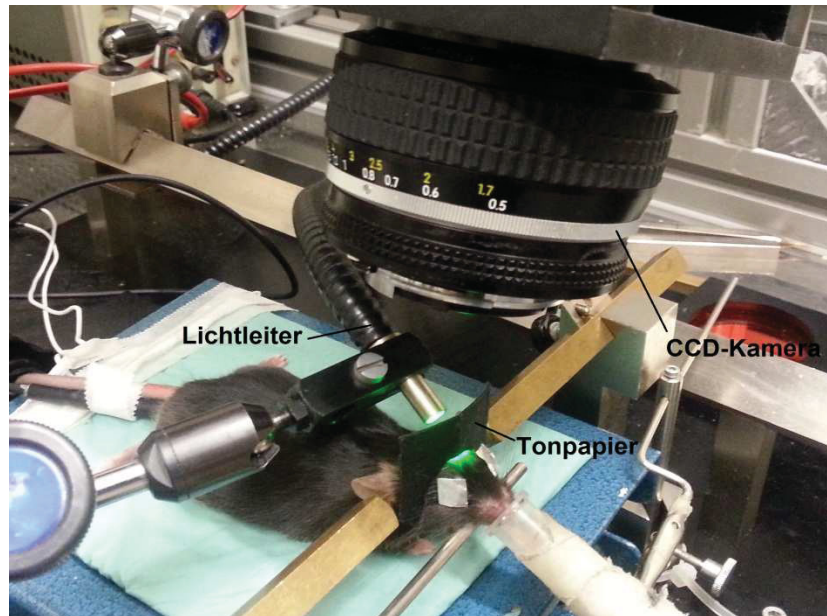


Abbildung 11: Darstellung der Aufnahme eines Grünbildes. Die linke Hemisphäre des intakten Schädels wird mit grünem Licht ausgeleuchtet, um ein Gefäßbild mittel der CCD-Kamera aufzunehmen.

Dann wird die Hemisphäre mit Rotlicht ($\lambda \approx 610 \text{ nm}$) ausgeleuchtet und das Raumlicht ausgeschaltet. Anschließend wird der Stimulusbildschirm vor der Maus in Position gebracht. Nun kann die Alufolie des jeweils zu messenden Auges entfernt werden. Während des gesamten Versuchs werden die Augen kontinuierlich mit Silikonöl versorgt, um die Kornea vor dem Austrocknen zu schützen und um die Augen offenzuhalten.

2.6.2 Visueller Stimulus und Datenverarbeitung

Auf dem Monitor, der 25 cm entfernt vor der Maus in Position gebracht wird, verläuft als visueller Stimulus ein horizontaler, unterschiedlich orientierter weißer Balken mit 2° Breite und 20° Länge auf schwarzem Hintergrund (Abb. 12) für die Reizung der binokularen Zone im primären visuellen Kortex. Die Stimulation erfolgt entweder für das ipsi- oder das kontralaterale Auge, wobei das nicht untersuchte Auge mit einem Alufoliestückchen abgedeckt wird. Der Balken durchläuft den Bildschirm entweder von unten nach oben ($90^\circ \uparrow$) oder von oben nach unten ($270^\circ \downarrow$). Dieser vertikale Richtungsverlauf wird auch Elevation genannt. Für eine Messung wird der Stimulus 5 Minuten präsentiert. Dabei verläuft der Balken in dieser Zeit ausschließlich in eine Richtung, wobei jeder Zyklus 8 Sekunden andauert. Nach Ablauf der ersten 5 Minuten wird die Alufolie vom ipsilateralen Auge auf das kontralaterale Auge gelegt. Nach weiteren 5 Minuten wird die Laufrichtung von $90^\circ \uparrow$ auf $270^\circ \downarrow$ geändert und abschließend wieder das kontralaterale Auge gemessen. Eine Messreihe dauert demnach 20 Minuten. Danach wird eine Durchschnittskarte

erstellt, wobei die beiden Karten, die den Aufwärts- und Abwärts-Reiz zeigen, miteinander verrechnet werden. Dies dient dazu, die Zeitverzögerung der Absorptionsänderung des Blutes herauszurechnen.

Die Reizgebung erfolgt für das ipsilaterale bzw. das kontralaterale Auge mit einer Balkenlänge von 20° . -15° bis 5° ist die Reizbedingung der rechten Hemisphäre und -5° bis 15° für die Bestimmung des ODIs der linken Hemisphäre (Abb. 12).

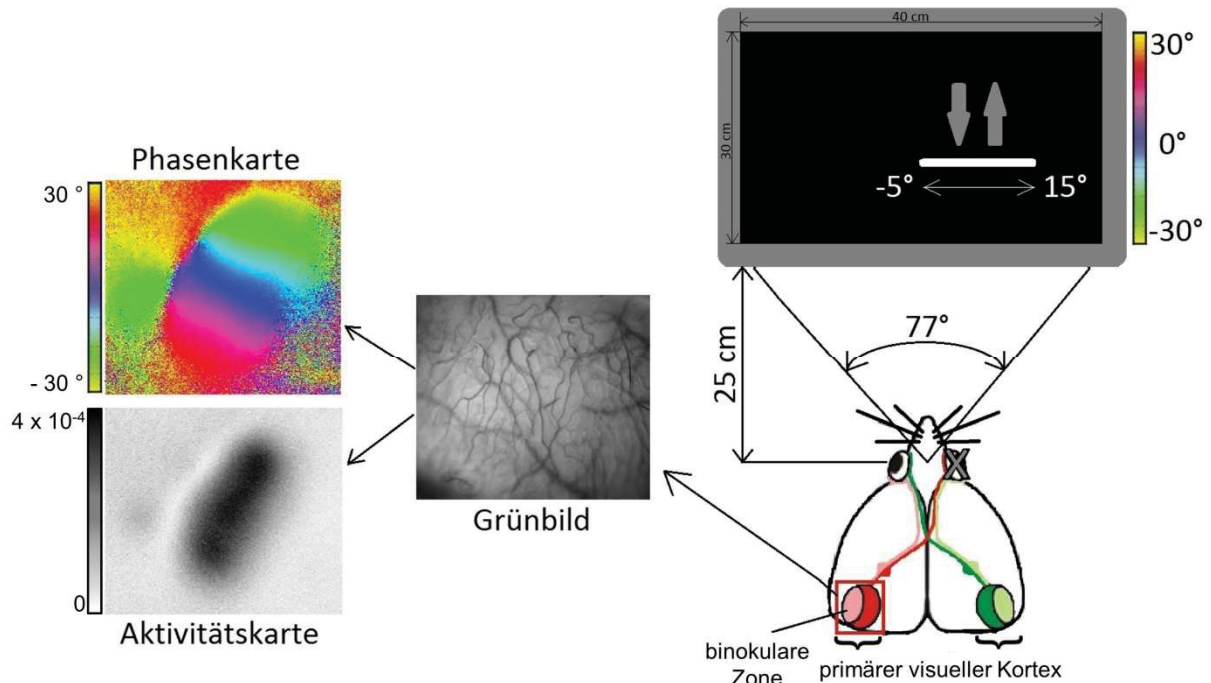


Abbildung 12: Schematische Darstellung des visuellen Stimulus und der Datenverarbeitung vom Optical Imaging. Die Maus wird 25 cm vor einem 30×40 cm großem Bildschirm positioniert. Jeweils ein Auge wird visuell stimuliert (Balken), das andere wird bedeckt. Gemessen wird die binokulare Zone des V1 der linken Hemisphäre. Nach Aufnahme des Grünbildes können auf dem Analyserechner Phasen- und Aktivitätskarten errechnet und dargestellt werden, welche die kortikale Aktivität anzeigen. Der Bildschirm ist Farbkodiert, was der Farbbalken neben dem Bildschirm darstellt. Die Farbkodierung zeigt die Position des Stimulusbalkens auf dem Bildschirm an und wo welche Kortexareale aktiv waren. Die spiegelt sich dann in der Phasenkarte wider (verändert aus Faguet et al., 2009).

Mithilfe des Computerprogramms „IMAN“ können Aktivitäts- und Phasenkarten errechnet werden (Abb. 12). Die Aktivitätskarte repräsentiert die Intensität der neuronalen Aktivität. Durch die Absorptionsänderungen des Gewebes kann die Reflektionsänderung dargestellt werden, indem jedem Pixel des Bildes eine Graustufe zugeordnet wird. Je dunkler dieser Bereich ist, desto stärker ist auch die Änderung der Reflektion, was folglich eine höhere Aktivität anzeigt. Die Aktivität, die in den Aktivitätskarten ermittelt wird, bezeichnet man als absoluten Aktivitätswert und wird als Änderung der Reflektion $\times 10^{-4}$ angegeben (Cang et al., 2005b).

Die Phasenkarte zeigt die Retinotopie an. Der Farbbalken neben dem Bildschirm und die Farbkodierung der Phasenkarte geben die Position des Stimulusbalkens an und somit das Kortexareal, welches auf diese Position am stärksten reagiert hat (Faguet et al., 2009).

2.6.3 Okularer Dominanzindex (ODI)

Der ODI zeigt an, ob die Neuronen der binokularen Zone des visuellen Kortex mehr von kontralateralen oder ipsilateralen Afferenzen aktiviert werden. Verglichen wird die von beiden Augen ausgelöste Aktivität in der binokularen Zone des visuellen Kortex.

Berechnet wird der ODI nach folgender Formel:
$$\text{ODI} = \frac{C-I}{C+I}$$

C steht hierbei für die vom kontralateralen Auge induzierte Kortexaktivität, I für die vom ipsilateralen Auge induzierte Aktivität.

Ist der ODI „+1“, werden die Zellen nur vom kontralateralen Auge aktiviert, bei einem ODI von „-1“ nur vom ipsilateralen Auge. Ein ODI von 0 entspricht demnach einer gleichstarken Aktivierung durch ipsilaterale und kontralaterale Afferenzen.

Mit dem Programm „MatLab“ wird der ODI berechnet. Dabei wird eine „region of interest“ (Bereich von Interesse, ROI) anhand der Aktivitätskarte des ipsilateralen Auges ausgewählt (Abb. 13 A). Diese Karte ist ein template (Schablone), das dazu dient, alle Aktivitätsflecken außerhalb des binokularen visuellen Kortex auszuschließen und gleichzeitig die Region zu beschreiben, welche die stärkste, vom ipsilateralen Auge ausgehende Aktivität vorweisen kann. Dabei werden automatisch nur diejenigen Pixel für die Auswertung ausgewählt, deren Aktivität mindestens 30 % des Pixels mit der höchsten Amplitude beträgt. Die Region der Aktivitätskarte des kontralateralen Auges ist somit dieselbe, wie die Region der ipsilateralen Karte (Abb. 13 B). Somit wird die ROI funktional als der kortikale Bereich definiert, der vom ipsilateralen Auge angeregt wird. Das Beispiel, welches in Abbildung 13 A und B dargestellt ist, zeigt deutlich, dass der Aktivitätsfleck vom kontralateralen Auge sehr viel dunkler ist, als der vom ipsilateralen Auge, was bedeutet, dass die kortikale Aktivität, die vom kontralateralen Auge ausgeht, stärker ist. Nun kann die okulare Dominanz durch den Index $(C-I)/(C+I)$ errechnet werden, woraus eine 2-dimensionale Okulardominanz-Karte in der ROI entsteht (Abb. 13 C). Durch die unterschiedlichen Farbbereiche der 2-D okularen Dominanzkarten wird die Antworttendenz des ipsi- oder kontralateralen Auges gezeigt. Die Farbe Blau kodiert ipsilaterale Dominanz (negative Werte) und Rot kontralaterale Dominanz (positive Werte). In diesem Beispiel liegt somit kontralaterale Dominanz vor, was an der 2-D okularen Dominanzkarte zu erkennen ist, die ausschließlich in warmen (roten) Farben dargestellt ist (Abb. 13 C). Liegt das Amplitudenmaximum des Histogramms mehr im positiven Bereich, zeigt das eine kontralaterale, im negativen Bereich eine ipsilaterale Dominanz an. Das Histogramm in Abbildung 13 D zeigt das Ergebnis der okularen Dominanz für alle Pixel. Der ODI

von 0,29 ist also der Mittelwert von dem Index $(C-I)/(C+I)$ für alle Pixel (Cang et al., 2005a) und zeigt somit kontralaterale Dominanz an.

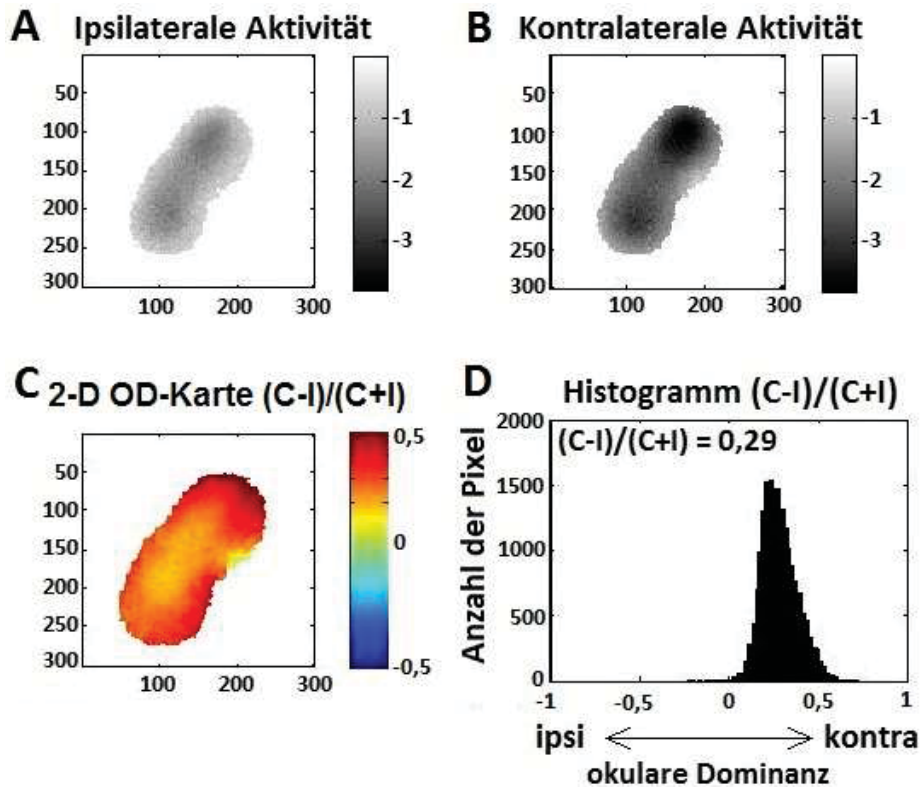


Abbildung 13 A: Region of interest (ROI) der Aktivitätskarte des ipsilateralen Auges. Diese Karte dient als template durch das alle Aktivitätsflecken außerhalb der binokularen Zone ausgeschlossen werden und nur die Pixel ausgewertet werden, deren Aktivität mindestens 30 % des Pixels mit der höchsten Amplitude beträgt. **B: ROI der Aktivitätskarte des kontralateralen Auges.** Die Region der vom kontralateralen Auge ausgehenden Aktivität ist dieselbe, wie in 15 A. **C: 2-dimensionale Okulardominanzkarte in der ROI.** Die OD wird mit dem Index $(C-I)/(C+I)$ berechnet und wird farbkodiert dargestellt. **D: Histogramm des okularen Dominanzindex.** Das Histogramm zeigt das Ergebnis der Berechnung der OD mit dem OD-Index. Der ODI beträgt 0,29.

2.6.4 Chronisches Optical Imaging

Bei chronischen Versuchen, bei denen die Tiere wieder aufwachen müssen, werden beide Augen nach der Datenaufnahme, die aus mindestens drei Messreihen besteht, mit Alufolienstückchen bedeckt und die Isofluranzufuhr wieder auf 1,5 % erhöht. Danach werden vorsichtig das schwarze Tonpapier und der Agarblock entfernt. Nun kann die Kopfhaut mit 2–3 U-Heften wieder verschlossen werden. Dabei wird der Wundrand mit der Pinzette angehoben und die Nadel senkrecht zum Wundspalt geführt und auf der gegenüberliegenden Hautseite wieder eingestochen und herausgezogen. Der weitere Verlauf ist horizontal rückläufig, d. h. dass die Nadel an der gleichen Seite wieder eingestochen, parallel zum ersten Fadenverlauf geführt wird und an der anderen Wundseite wieder austritt. Auf Gleichmäßigkeit der Abstände zum Wundrand und zur benachbarten Stichstelle ist zu achten. An der offenen Seite des U-Heftes wird der erste Knoten gesetzt. Dieser dient dazu die Wundränder zusammenzuführen. Um lokale Ischämie des Gewebes zu verhindern, darf dieser Knoten nicht zu fest gezogen werden. Danach folgen der zweite und

der dritte Knoten in jeweils gegenläufigen Richtungen. Diese sollte fest gezogen werden, um ein Aufgehen der Naht zu verhindern. Der Abstand zwischen 2 U-Heften beträgt ca. 2–3 mm. Auf die fertigen U-Hefte wird mit einem Wattestäbchen vorsichtig eine dünne Schicht Braunovidonsalbe aufgetragen. Diese antiseptische Salbe soll das Gewebe desinfizieren und somit Entzündungen vorbeugen.

2.6.5 Monokulare Deprivation

Anschließend erfolgt die monokulare Deprivation des rechten Auges, während das linke Auge weiterhin mit Silikonöl und mit Alufolie bedeckt bleibt. Das rechte Auge wird mit einem Augenstäbchen und Cornergel Tropfen gründlich gesäubert. Anschließend wird die antibiotische Augensalbe Cepemycin (1 g $\hat{=}$ 10 mg Chlortetracyclinhydrochlorid, CTC) auf das Auge und die Augenlider gegeben, um Entzündungen und Infektionen vorzubeugen. Nun werden der obere und untere Lidrand des rechten Auges abgetrennt. Dadurch entstehen zwei Wundränder, die ebenfalls durch zwei U-Hefte verschlossen werden. Durch das Zusammenführen der Wundränder entsteht neues Gewebe und schließt die Wunde daher effektiv ab, sodass das deprivierte Auge während nachfolgender Experimente keine Lichtsignale bekommen kann. Beim Vernähen der Wundränder ist gut darauf zu achten, dass die Vibrissen nicht mit in den Knoten vernäht werden. Abschließend wird das frisch vernähte Auge nochmals vorsichtig mit einem Augenstäbchen abgetupft und auf die Nähte eine dünne Schicht Cepemycin gegeben. Dann wird auch dieses Auge mit einem Alufoliestückchen abgedeckt, um Verunreinigungen vorzubeugen. Jetzt können N₂O und Isofluran abgedreht werden. Nun erhält die Maus noch eine Weile puren Sauerstoff und wird aus der stereotaktischen Halterung befreit. Es erfolgt eine subkutane Injektion von 0,3 ml Saline, um den Flüssigkeitshaushalt konstant zu halten, da die Maus in den nächsten Stunden nicht selbstständig trinken kann.

Nun wird die Maus in ihren Käfig zurückgelegt. Dieser steht auf einer Wärmeplatte, sodass die Körpertemperatur der Maus auch ohne viel Bewegung bis zum nächsten Tag konstant warm bleibt. Zusätzlich wird eingeweichtes Kraftfutter mit in den Käfig gelegt, sodass die Maus sowohl Flüssigkeit, als auch Nahrung über Nacht zu sich nehmen kann. Ergänzend wird das Kraftfutter mit einer 20 %igen Glukoselösung beträufelt, die zum einen die Mäuse aufgrund des süßen Geschmacks zum Fressen anregen und zu anderen dem Gehirn Energie liefern soll. Nach der Operation erfolgt täglich eine Carprofen-Injektion, also 3 Tage bis zur nächsten Operation, um postoperativen Schmerzen oder Entzündungen vorzubeugen. In diesen 3 Tagen bekommen die Mäuse auch weiterhin jeden Tag Kraftfutter, wie oben beschrieben, in deren Käfig gelegt, für eine optimale postoperative Versorgung.

2.7 Post Mortem HPLC

Bei Tieren, von denen neurochemische Analysen des medialen präfrontalen Kortex und des primären visuellen Kortex benötigt wurden, mussten die Hirne für eine „high performance liquid chromatography“ (HPLC) entnommen werden. Dafür kamen die Tiere auch nach der zweiten Optical Imaging Session wieder zu Bewusstsein. Dies wurde exakt, wie in Punkt 2.6.5 „Monokulare Deprivation“ bereits beschrieben, durchgeführt, mit dem Unterschied, dass die Augenlider nicht mehr abgetrennt werden mussten. Die nächsten 3 Tage wurden die Tiere wieder wie am Anfang ihres jeweiligen Experimentes behandelt. Sie kamen entweder in einen Laufradkäfig oder ins Open Field mit oder ohne Laufrad, wurden allerdings nicht pharmakologisch behandelt, bis auf die tägliche Carprofen-Injektion. Danach wurden die Tiere durch Genickbruch getötet, das Gehirn wurde schnell seziiert und sofort bei -40 °C in Isopentan eingefroren. Anschließend wurden die Hirne in Alufolie verpackt, beschriftet und bei -80 °C gelagert.

Nun konnte der Gehalt an Neurotransmittern mittels HPLC gemessen werden. Die HPLC wurde von unserer Kooperationspartnerin Prof. Christine Winter im Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Stanzprodukte entstanden aus 1 mm mPFC-Scheiben bei 2,34 vom Bregma und 1 mm V1-Scheiben bei -3,28 vom Bregma (Paxinos & Franklin 2012). Diese Gehirnproben wurden unmittelbar nach der Entnahme durch Ultraschall in 20 %iger 0,1 N (1 mol/l) Perchlorsäure bei 4 °C homogenisiert. Insgesamt 100 µl des Homogenisats wurden zu 100 µl 1 N Natriumhydroxid gegeben, um den Proteingehalt zu messen. Das verbleibende Homogenisat wurde 10 min bei 17000 g und 4 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde sofort zur Messung verwendet.

Der Gehalt von Monoaminen (DA, 5-HT) und deren Abbauprodukten (DOPAC, 5-HIAA) wurden durch eine HPLC mit elektrochemischem Nachweis gemessen (Felice et al., 1978; Sperk et al., 1981; Sperk, 1982; Enard et al., 2009; Winter et al., 2009; Giovanoli et al., 2013). Kurz gesagt, die Perchlorsäureextrakte wurden auf einer Säule (Prontosil 120-3-C18-SH; Länge 150 mm, Innendurchmesser 3 mm; Bischoff Analysentechnik und -geräte GmbH, Leonberg, Deutschland) mit einer Flussrate von 0,55 ml/min getrennt. Die mobile Phase bestand aus 80 mM Natriumdihydrogenphosphat, 0,85 mM Octan-1-sulfonsäure-Natriumsalz, 0,5 mM Ethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz, 0,92 mM Phosphorsäure und 4 % 2-Propanol (alle Chemikalien der Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland). Die Monoamine wurden unter Verwendung eines elektrochemischen Detektors (41.000, Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, München, Deutschland) bei einem Elektrodenpotential von 0,8 V nachgewiesen. Zur Kalibrierung wurde 0,1 molare Perchlorsäure, welche 0,1 mM DOPAC, 5-HIAA und 5-HT und 1 mM DA enthielt, vor und nach der Probenanalyse in das HPLC-System injiziert. Die

Probenanalyse wurde basierend auf Peakflächen unter Verwendung eines computergestützten Chromatographiedatensystems (CSW 1.7, DataApex Ltd, Prag, Tschechische Republik) in Bezug auf den Mittelwert der verwendeten Kalibrierungslösungen durchgeführt.

2.8 Retrogrades Fluoreszenz Tracing

Das Fluoreszenz-Tracing wurde von Dr. Manuel Teichert und Marcel Isstas durchgeführt. Dafür wurden Mäuse für das Optical Imaging vorbereitet, wie in Punkt 2.6.1 „Durchführung Optical Imaging“ beschrieben. Dann wird eine Phasenkarte aufgenommen und über das Grünbild gelegt, um den visuellen Kortex zu lokalisieren. In den Schädel wurden kleine Bohrungen über verschiedenen Teilen des visuellen Kortex durchgeführt, welche das obere und untere Gesichtsfeld darstellen. Ein grüner retrograder Tracer (CTb-488) wurde in den rostralen, ein roter Tracer (Ctb-594) in den kaudalen visuellen Kortex mit Druck injiziert. Anschließend wurde die Kopfhaut zugenäht und das Tier konnte wieder erwachen. Nach vier Tagen wurden die Mäuse getötet und mit 4 %igem Paraformaldehyd (PFA) in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) perfundiert. Danach wurde das Hirn entnommen und für 12 Stunden in 4 %igem PFA gelagert. Anschließend wurde es mehrmals mit PBS gespült und in 10 %ige Saccharose-Lösung überführt. Nach weiteren 12 Stunden kam das Hirn für zwei Tage in eine 30 %ige Saccharose-Lösung. Diese Prozedur soll Schäden des Gewebes beim Einfrieren verhindern. Nach dem Einfrieren des Gehirns bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden $50\text{ }\mu\text{m}$ dünne Scheiben am Vibratom geschnitten. Die Schnitte wurden mit 4 % PFA in PBS postfixiert. Danach wurden die Nuclei mit DAPI eingefärbt, ein Fluoreszenzfarbstoff zur Markierung von DNA. Anschließend wurden die Schnitte auf dem Objektträger in Mowiol eingebettet.

2.9 Statistische Analysen

Alle Gruppenvergleiche wurden zunächst einer zweifaktoriellen ANOVA unterzogen, gegebenenfalls mit wiederholten Messungen, um die Haupteffekte zu überprüfen. Die Optical Imaging Daten wurden weiter mit zweiseitigen Post-Hoc-t-Tests analysiert. Des Weiteren mit gepaarten t-Tests für Vorher-Nachher-Vergleiche und mit ungepaarten t-Tests für Vergleiche zwischen den Gruppen. Die resultierenden p-Werte wurden Bonferroni-korrigiert. Die Signifikanzniveaus wurden folgendermaßen festgelegt: *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$. Die Daten werden als Mittelwert \pm dem Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M.) dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Der soziale Dominanzstatus von adulten männlichen Mäusen reguliert die okulare Dominanzplastizität.

In vorherigen Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass bei adulten Mäusen, die paarweise in einer leeren, 72 cm × 72 cm großen Arena (Open Field) gehalten wurden, okulare Dominanzplastizität (ODP) nach 4-tägiger monokularer Deprivation (MD) zu beobachten war (Balog, 2012 [Diplomarbeit], Balog et al., 2014). Jedoch bei Tieren, die zu zweit in einem kleineren standardisierten Käfig (23 cm × 17 cm) gehalten wurden, wies immer nur eines der beiden Tiere Plastizität auf, das andere hingegen nicht. Die Vermutung lag nahe, dass die Männchen ihre Beziehung im Käfig anders gestalten als im Open Field, denn durch den beengten Raum im Käfig muss eine soziale Hierarchie aufgebaut werden. Aus diesem Grund wurde ein neuartiger Dominanztest etabliert. Die Mäuse wurden in einen Käfig mit Zugang zu einem Laufrad gesetzt, sowohl zusammen für eine Stunde am Tag als auch einzeln für eine halbe Stunde am Tag. Dies wiederholte sich je 3 Tage vor und 3 Tage nach der MD. Die Nutzung des Laufrads durch jede Maus wurde protokolliert. Zusätzlich diente ein Verhaltensprotokoll (Ethogramm) zur Feststellung des Dominanzstatus der beiden Tiere. Es konnte verlässlich gezeigt werden, dass in allen Fällen, in denen die Kriterien des Ethogramms bereits auf eine Dominanzbeziehung hinwiesen, immer nur eine der beiden Mäuse bei weitem mehr lief als die andere. Diese Maus konnte dann als „dominant“ bezeichnet werden und die andere Maus als „submissiv“. Letztere durfte nicht oder nur selten in das Laufrad und wartete, bis es frei wurde, um dann sofort hineinzugehen. Jedoch wurde sie oft wieder aus dem Laufrad gejagt, sodass die dominante Maus wieder weiter rennen konnte. Nicht selten konnte beobachtet werden, dass die dominante Maus nach vielen Runden zunächst pausierte, doch sofort wieder ins Laufrad sprang, wenn sie bemerkte, dass die submissive Maus es nutzen wollte.

3.1.1 Laufradnutzung bei Käfig Paar Mäusen

Abbildung 14 zeigt die Laufradnutzung von Mäusen, die als „dominant“ und „submissiv“ klassifiziert wurden. Es gab einen deutlichen Unterschied zwischen den zurückgelegten Wegstrecken von dominanten und submissiven Mäusen. Während beide Tiere zusammen im Laufradkäfig waren, liefen die dominanten Mäuse sowohl vor der MD ($1095,29 \pm 163,36$ m/h, $n = 6$) als auch nach der MD ($1376,34 \pm 124,29$ m/h, $n = 6$) signifikant mehr als ihre submissiven Käfiggenossen (vor MD: $473,18 \pm 105,16$ m/h, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 6$; vs. nach MD: $444,37 \pm 72,21$ m/h, $p \leq 0,001$; t-Test, $n = 6$). Einzeln hingegen liefen die submissiven Tiere sowohl vor als

auch nach der MD (vor MD: $952,85 \pm 191,03$ m/h vs. nach MD: $893,87 \pm 186,60$ m/h, $p = 0,7$; t-Test, $n = 6$) ähnlich viel wie die dominanten Tiere (vor MD: $1388,20 \pm 250,95$ m/h vs. nach MD: $1275,72 \pm 179,98$ m/h, $p = 0,6$; t-Test, $n = 6$). Somit konnte gezeigt werden, dass die geringere Laufradnutzung der submissiven Tiere nicht auf Desinteresse beruht, sondern auf der Anwesenheit der dominanten Maus. Submissive Tiere legten nämlich allein im Laufradkäfig eine deutlich längere Wegstrecke zurück als zusammen mit der dominanten Maus (vor MD einzeln: $952,85 \pm 191,03$ m/h, vs. vor MD zusammen: $473,18 \pm 105,16$ m/h, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 6$; nach MD einzeln: $893,87 \pm 186,60$ m/h, vs. nach MD zusammen: $444,37 \pm 72,21$ m/h, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 6$).

Auch die ethologischen Daten haben dies bestätigt. In allen Fällen führten Mäuse, die aufgrund der Laufraddaten als dominant eingestuft wurden, Angriffe mit einer viel höheren Rate durch – meistens ausschließlich – als die submissiven Mäuse, welche entsprechend Fluchtverhalten zeigten.

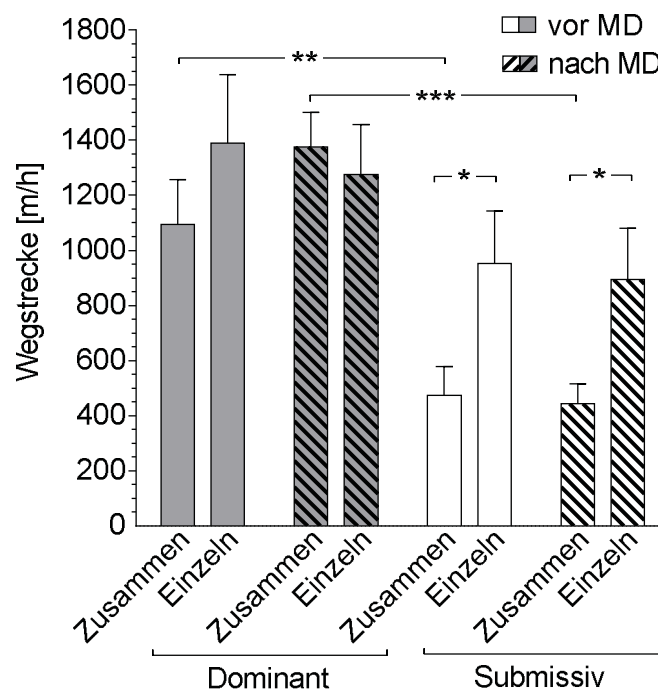


Abbildung 14: Darstellung der im Laufrad zurückgelegten Wegstrecken in m/h von adulten Käfig-Mäusen, sowohl zusammen als auch einzeln. Graue Balken (links) stellen die dominanten Mäuse dar, weiße Balken (rechts) die submissiven Tiere. Balken ohne Pattern zeigen die zurückgelegte Wegstrecke der Mäuse vor der MD und Balken mit schwarzen, schrägen Streifen nach der MD. Die jeweils linken Balken demonstrieren die Laufradleistung der Tiere, wenn sie zusammen im Käfig waren, die jeweils rechten Balken, wenn sie das Laufrad einzeln benutzen konnten. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar (SEM). Innerhalb der dominanten Gruppe ($n = 6$) gab es weder vor noch nach der MD signifikante Unterschiede. Dominante Mäuse liefen jedoch sowohl vor als auch nach der MD immer signifikant mehr, als submissive Mäuse, wenn sie zusammen im Käfig waren ($p \leq 0,01$; $n = 12$). Die submissiven Tiere liefen vor und nach der MD einzeln immer signifikant mehr, als zusammen mit der dominanten Maus im Laufradkäfig ($p \leq 0,05$; $n = 6$).

3.1.2 Optical Imaging bei dominanten und submissiven Käfig Paar Mäusen

Die verlässliche Charakterisierung des Dominanzstatus mittels Laufradnutzung und Verhaltensbeobachtungen erlaubte es als nächstes, den vermuteten Zusammenhang von sozialer Dominanz und kortikaler Plastizität zu überprüfen. Dazu wurde die Okulardominanz bei denselben Mäusen vor und nach einer 4-tägigen MD durch optisches Ableiten (Optical Imaging) mit zeitlicher Kodierung gemessen (Kalatsky & Stryker, 2003). Die Tiere waren somit ihre eigenen Kontrollen. Abbildung 15 zeigt repräsentative Beispiele des Antwortverhaltens beider Augen auf visuelle Stimuli von dominanten (Abb. 15 A und B) und submissiven (Abb. 15 C und D) Mäusen vor und nach 4-tägiger MD. Bei dominanten und submissiven Tieren vor der MD (Abb. 15 A und C) ist gut zu erkennen, dass der ovale Bereich auf den Aktivitätskarten des kontralateralen Auges stets dunkler ist als der des ipsilateralen Auges, was zeigt, dass die Aktivität, die vom kontralateralen Auge ausgeht, stärker war. Dieses Ergebnis wird auch durch die dazugehörigen 2-D okularen Dominanzkarten bestätigt, da diese fast ausschließlich in warmen Farben erscheinen. Nicht zuletzt sind auch die Pixel auf dem Histogramm deutlich auf der positiven Seite verteilt. In Abbildung 15 B wird gezeigt, dass die dominanten Tiere nach 4-tägiger MD einen deutlichen Shift der OD in Richtung des nicht-deprivierten, ipsilateralen Auges aufweisen, was dadurch verdeutlicht wird, dass der Aktivitätsfleck auf der ipsilateralen Aktivitätskarte dunkler ist. Das zeigt auch die Okulardominanzkarte, die sich in eher kühlen Farben darstellt und das Histogramm, in dem sich die errechneten Pixel fast ausschließlich im Bereich von 0 befinden. Ein ODI von -0,05 weist zudem ganz klar auf ipsilaterale Dominanz hin. Somit konnte den dominanten Tieren Plastizität nachgewiesen werden. Nach 4-tägiger MD (Abb. 15 D) wiesen die submissiven Tiere jedoch keine OD-Plastizität auf, da hier weiterhin eine kontralaterale Antworttendenz vorlag, was an dem dunkleren Aktivitätsfleck der kontralateralen Aktivitätskarte zu erkennen ist. Weiterhin erscheint die 2-D Okulardominanzkarte in warmen Farben und die Pixelverteilung im OD-Histogramm liegt deutlich im positiven Bereich.

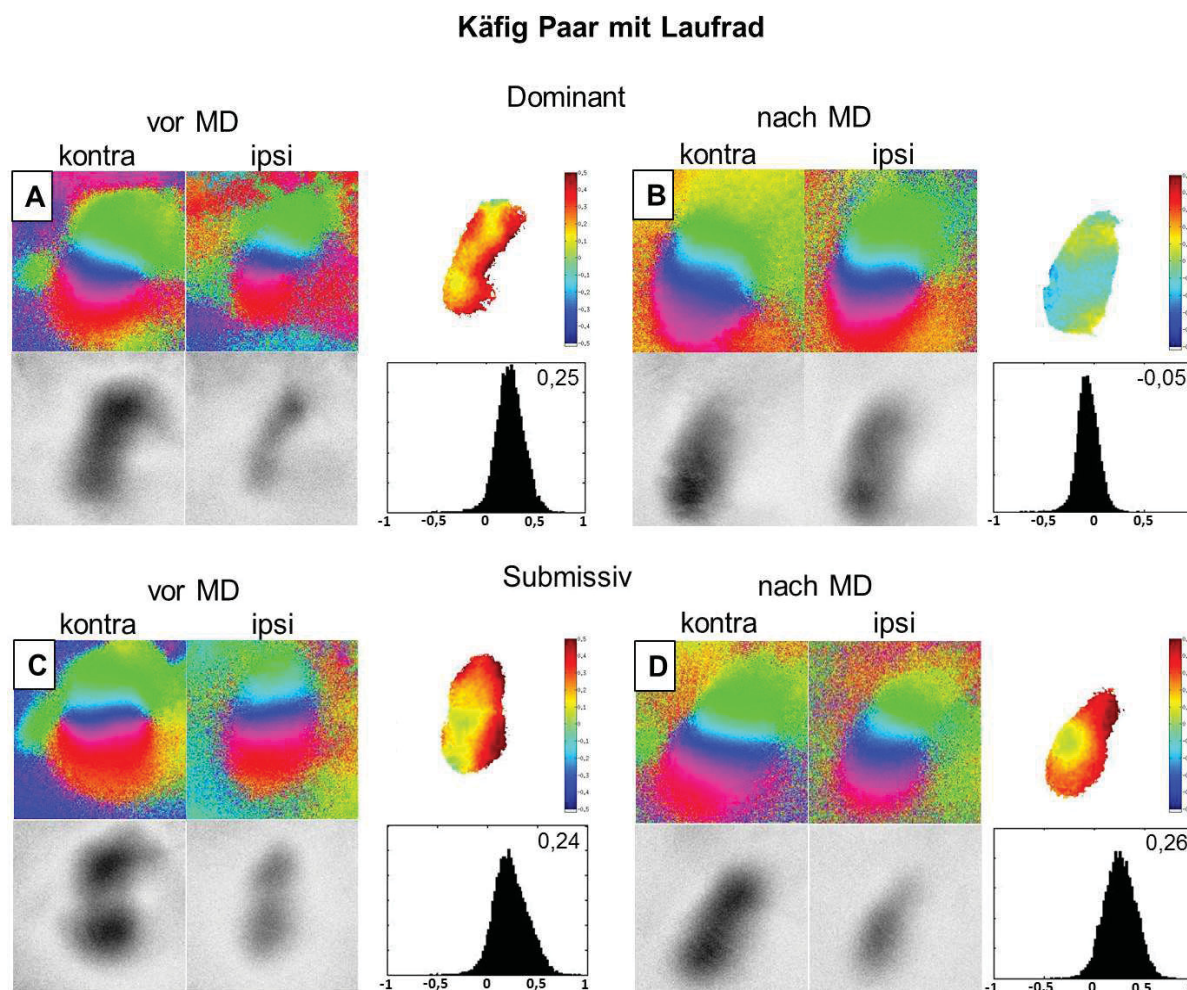


Abbildung 15: Darstellung der okularen Dominanz von Käfig Paar Laufrad-Mäusen. Dargestellt sind repräsentative Karten einer Messreihe, die aus dem optischen Ableiten intrinsischer Signale hervorgegangen sind. Oben links dargestellt sind die Phasenkarten, unten links die Aktivitätskarten. Rechts oben befindet sich die 2-D okulare Dominanzkarte, welche entweder kontralaterale (warme Farben) oder ipsilaterale Dominanz (kühle Farben) anzeigt. Rechts unten ist das Histogramm mit der pixelweisen Verteilung der okularen Dominanz vom kontralateralen bzw. ipsilateralen Auge zu sehen. Rechts oben im Histogramm befindet sich der okulare Dominanzindex, welcher in dieser Messreihe entstanden ist. Oben in der Grafik befinden sich die Karten der dominanten Tiere, wobei die linke Seite die Werte vor der MD und die rechte Seite die Werte nach der MD darstellt. Unten befinden sich dementsprechend die Karten der submissiven Tiere vor MD (links) und nach MD (rechts). **A:** Dominante Tiere vor der MD zeigen eine deutliche okulare Dominanz des kontralateralen, rechten Auges. **B:** Dominante Tiere ($n = 6$) nach der MD zeigen eine erkennbare Verschiebung der okularen Dominanz in Richtung des ipsilateralen, linken Auges. Es konnte somit Plastizität nachgewiesen werden. **C, D:** Submissive Tiere ($n = 6$) weisen keinen Unterschied der okularen Dominanz auf. Diese bleibt nach 4d MD weiterhin auf dem kontralateralen Auge.

Für die Quantifizierung der Optical Imaging-Ergebnisse dient der okulare Dominanzindex (ODI), welcher anzeigt, ob die binokulare Zone des visuellen Kortex mehr von kontralateralen oder ipsilateralen Afferenzen aktiviert wird. Abbildung 16 zeigt, dass beim Kontrollimaging dominante ($0,16 \pm 0,04$) und submissive Mäuse ($0,19 \pm 0,03$) im Durchschnitt ähnliche OD-Werte aufwiesen ($p = 0,45$; t-Test, $n = 12$). Nach 4 Tagen MD trat jedoch bei dominanten Mäusen eine signifikante OD-Verschiebung in Richtung des offenen ipsilateralen Auges ein ($-0,03 \pm 0,04$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 6$), wohingegen der ODI bei submissiven Tieren sogar signifikant zunahm ($0,26 \pm 0,02$, $p \leq 0,05$; gepaarter t-Test, $n = 6$). Zusätzlich wurde eine ANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt, die signifikante Einflüsse der sozialen Dominanz ($F_{1,10} = 22,54$, $p \leq 0,001$) und ihrer

Wechselwirkung mit der MD ($F_{1,10} = 12,48$, $p \leq 0,01$) zeigte. Dadurch konnten gepaarte Post-hoc-t-Tests durchgeführt werden, welche signifikante Verschiebungen aufgrund der MD bestätigten ($p \leq 0,05$), mit dem Effekt, dass sich die ODIs nach der MD zwischen dominanten und submissiven Mäusen stark unterschieden ($p \leq 0,001$; t-Test, $n = 12$).

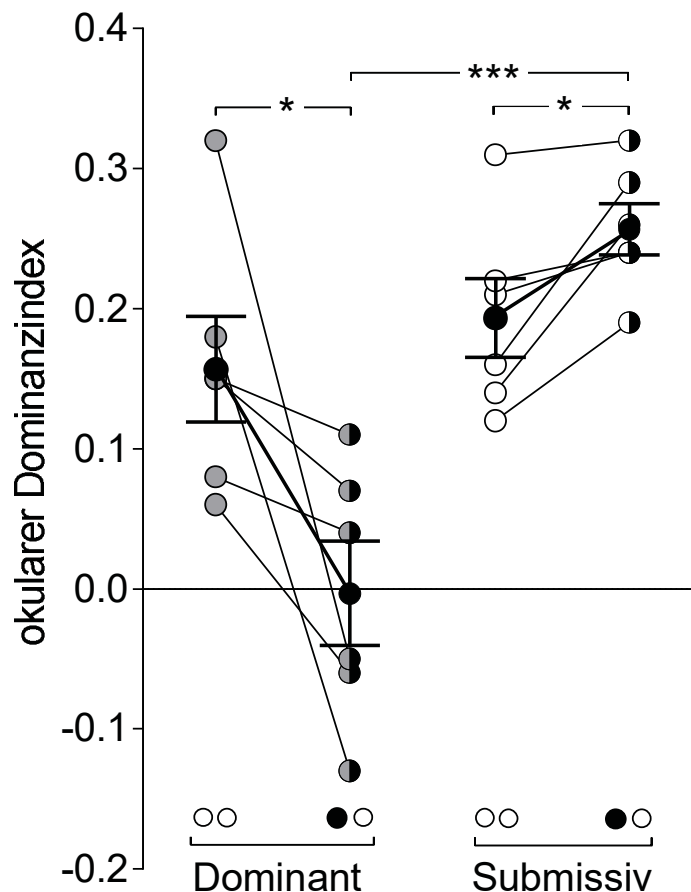


Abbildung 16: Darstellung des okularen Dominanzindex' von Käfig Paar Laufrad-Tieren vor und nach 4d MD. Positive ODIs zeigen kontralaterale Dominanz, negative ODIs ipsilaterale Dominanz. Jeder Kreis zeigt den ODI eines Tieres, der aus dem Mittelwert von mindestens 3 ODIs einer Messreihe entstanden ist. Graue Kreise symbolisieren die dominanten Tiere, weiße Kreise die submissiven Tiere. Volle Kreise stellen die Werte vor der MD dar, halbe Kreise die Werte nach der MD. Volle und halbe Kreise sind jeweils mit einer Linie verbunden und stellen die Werte vor und nach der MD eines einzelnen Tieres dar. Die Tiere waren ihre eigenen Kontrollen. Schwarze Kreise zeigen den Mittelwert innerhalb einer Gruppe. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Weiße Kreise unterhalb der ODI-Werte symbolisieren offene Augen (vor MD), schwarze Kreise geschlossene, kontralaterale Augen (nach MD). Dominante Mäuse zeigen nach der MD einen signifikanten Shift der okularen Dominanz zu Gunsten des ipsilateralen, offenen Auges ($p \leq 0,05$; $n = 6$). Es konnte also okulare Dominanzplastizität festgestellt werden. Bei den Submissiven Tieren war dies nicht der Fall, jedoch stiegen die ODIs signifikant ($p \leq 0,05$; $n = 6$).

Dieses Ergebnis spiegelt sich auch nochmals in Abbildung 17 wider. Es ist eine deutliche Differenz zwischen den ODIs von dominanten und submissiven Tieren zu sehen (dominant: $-0,16 \pm 0,06$ vs. submissiv: $0,06 \pm 0,02$, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 12$), wobei hier nochmals anschaulich dargestellt werden soll, dass die ODIs der dominanten Tiere sinken und die der submissiven Mäuse sogar steigen.

Damit konnten die qualitativen Eindrücke quantitativ bestätigt und die bisherigen Annahmen bewiesen werden, dass die dominante Maus bereits nach kurzer MD-Periode tatsächlich auch im Erwachsenenalter Plastizität aufweist, die submissive Maus jedoch nicht.

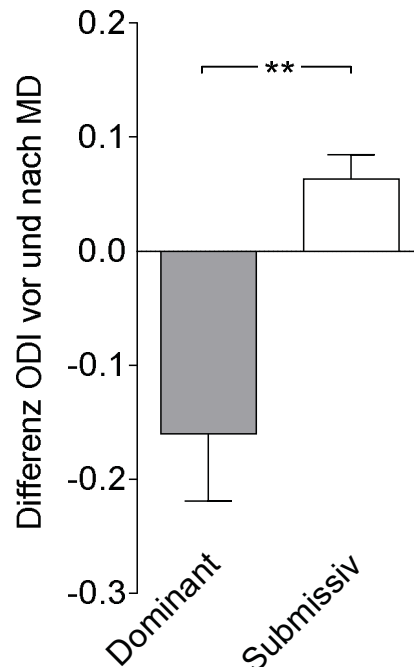


Abbildung 17: Darstellung der Differenz des okularen Dominanzindex' vor und nach der MD. Der graue Balken stellt die dominanten Mäuse dar, der weiße Balken die submissiven. Dominante Mäuse ($n = 6$) weisen eine starke Verschiebung des ODIs in den negativen Bereich nach 4d MD auf, was auf ipsilaterale Dominanz hinweist. Submissive Tiere ($n = 6$) zeigen hingegen eine leichte Verschiebung des ODIs in den positiven Bereich, was auf kontralaterale Dominanz hinweist, weswegen sich ein signifikanter Unterschied der ODIs vor und nach der MD zwischen dominanten und submissiven Tieren feststellen lässt ($p \leq 0,01$; $n = 12$).

Nun stellt sich die Frage, ob die beobachteten OD-Verschiebungen bei dominanten Tieren auf eine Zunahme der Aktivität des offenen Auges (adulte Plastizität) oder eine Abnahme der Aktivität des geschlossenen Auges (juvenile Plastizität) zurückzuführen waren. Die nähere Analyse der Daten zeigte, dass der Mechanismus, über den sich die Antwortstärken der beiden Augen angleichen, im Falle der dominanten Maus die sogenannte „adulte“ Plastizität (Abb. 18) war. Das bedeutet, dass bei den dominanten Käfig Paar-Mäusen die OD-Verschiebung durch eine Verstärkung der kortikalen Reaktion auf Reizung des offenen, ipsilateralen Auges erreicht wurde, wohingegen die Antwortstärke des kontralateralen Auges nach der MD unverändert blieb (ipsi vor MD: $[1,53 \pm 0,19] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,11 \pm 0,16] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,05$; t-Test; kontra vor MD: $[1,93 \pm 0,23] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[2,06 \pm 0,12] \times 10^{-4}$, $p = 0,5$; t-Test, $n = 6$). Herrschte also bei den dominanten Tieren vor der MD noch eine kontralaterale Dominanz (kontra vor MD: $[1,93 \pm 0,23] \times 10^{-4}$ vs. ipsi vor MD: $[1,53 \pm 0,19] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 6$), so wurde diese nach der MD durch die Stärkung der ipsilateralen Antwort ausgeglichen (kontra nach MD: $[2,06 \pm 0,12] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,11 \pm 0,16] \times 10^{-4}$, $p = 0,8$; t-Test, $n = 6$). Bei den submissiven

Tieren gab es keinerlei Unterschied vor und nach der MD. Es ist deutlich zu erkennen, dass kontralaterale Dominanz vorlag (kontra vor MD: $[1,99 \pm 0,14] \times 10^{-4}$ vs. ipsi vor MD: $[1,20 \pm 0,07] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,001$; t-Test; kontra nach MD: $[2,18 \pm 0,11] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[1,17 \pm 0,13] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,001$; t-Test, $n = 6$). Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der ipsilateralen Antwortstärke zwischen dominanten und submissiven Tieren nach 4-tägiger MD (dominant: ipsi nach MD: $[2,11 \pm 0,16] \times 10^{-4}$ vs. submissiv: ipsi nach MD: $[1,17 \pm 0,13] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,001$; t-Test, $n = 12$). Man kann jedoch eine tendenzielle Erhöhung der vom kontralateralen Auge ausgehenden Antwortstärke nach der MD ausmachen (kontra vor MD: $[1,99 \pm 0,14] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[2,18 \pm 0,11] \times 10^{-4}$, $p = 0,08$; gepaarter t-Test, $n = 6$), was die signifikant erhöhten ODIs der submissiven Käfig Paar-Mäuse erklärt.

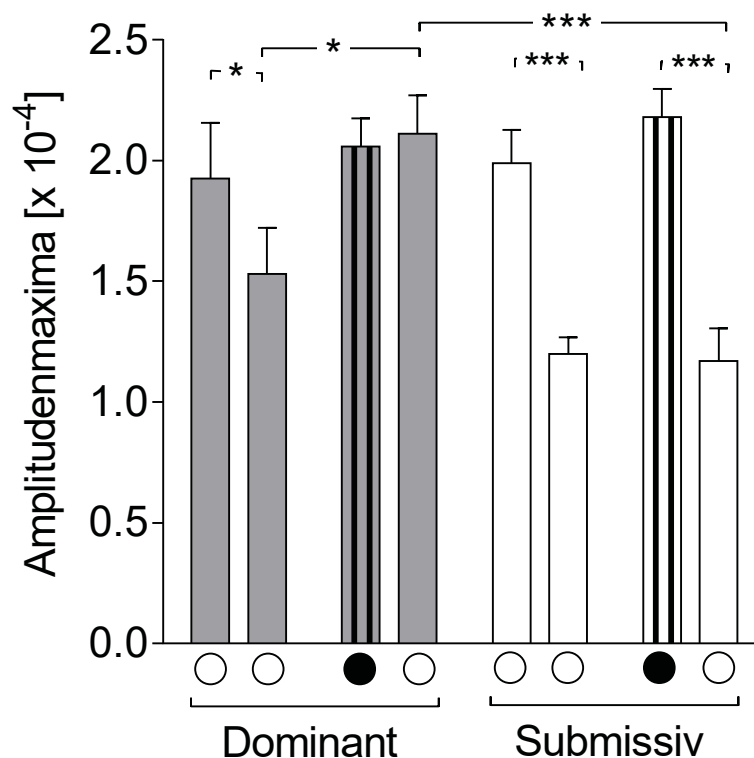


Abbildung 18: Darstellung der Amplitudenmaxima von Käfig Paar Laufrad-Mäusen. Amplitudenmaxima repräsentieren die stärkste Aktivität im linken binokularen visuellen Kortex, welche von visueller Stimulation des kontralateralen oder ipsilateralen Auges ausgelöst wird. Graue Balken (links) zeigen die dominanten Mäusen, weiße Balken (rechts) die submissiven. Balken ohne Pattern und weiße Kreise unter den Balken repräsentieren offene Augen, Balken mit schwarzen Längsstreifen und schwarze Kreise repräsentieren das geschlossene kontralaterale Auge nach 4d MD. Die horizontal aufgetragenen Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Dominante Mäuse zeigen nach der MD einen signifikanten Anstieg der Antwortstärke des ipsilateralen Auges ($p \leq 0,05$; $n = 6$). Submissive Tiere zeigen keine Unterschiede der ipsilateralen Antwortstärke vor und nach der MD ($p = 0,8$; $n = 6$).

3.1.3 Open Field Paar Mäuse mit und ohne Zugang zu einem Laufrad

Wie bereits gezeigt wurde, unterscheiden sich männliche Mäusepaare in einem leeren Open Field in ihrem Verhalten deutlich von Paaren in einem Käfig. Mäuse im Open Field zeigen beide

OD-Plastizität auf einem nicht unterscheidbaren Niveau (Balog et al., 2014). Dies zeigt an, dass soziale Hierarchie nicht ohne begrenzte Ressourcen oder beschränktem Platz etabliert wird.

Um diese Theorie zu untermauern, wurden die Experimente nochmals reproduziert, indem zwei Mäuse zusammen für 6 Stunden am Tag in ein $72\text{ cm} \times 72\text{ cm}$ großes Open Field gesetzt wurden. Anschließend wurden sie wieder in ihren Standardkäfig überführt. Nach 3 Tagen wurde von den gleichen Mäusen via Optical Imaging die okulare Dominanzplastizität gemessen, danach das rechte Auge verschlossen und die oben beschriebene Prozedur für weitere 3 Tage wiederholt. Nach 4-tägiger MD wurde abermals die ODP gemessen. Abbildung 19 zeigt charakteristische Beispiele einer Messung. Die schwarz-weißen Aktivitätskarten in Abbildung 19 A zeigen, dass vor der MD eine kontralaterale Dominanz besteht, da dieser Fleck deutlich dunkler erscheint, als jener vom ipsilateralen Auge. Deutlich wird dies auch durch die ausschließlich in warmen Farben dargestellte 2-D Okulardominanzkarte und das OD-Histogramm, dessen Pixelverteilung sich im positiven Bereich befindet. In Abbildung 19 B ist zu erkennen, dass es einen starken Shift der okularen Dominanz in Richtung des offenen, ipsilateralen Auges gegeben hat, denn der Aktivitätsfleck erscheint nun erkennbar dunkler auf der ipsilateralen Karte. Zudem ist die 2-D Okulardominanzkarte in kühlen Farben zu sehen und ein negativer ODI von $-0,03$ indiziert ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis der Antwortstärke zwischen ipsi- und kontralateralem Auge. Es konnte somit erfolgreich OD-Plastizität beider Mäuse im Open Field nachgewiesen werden.

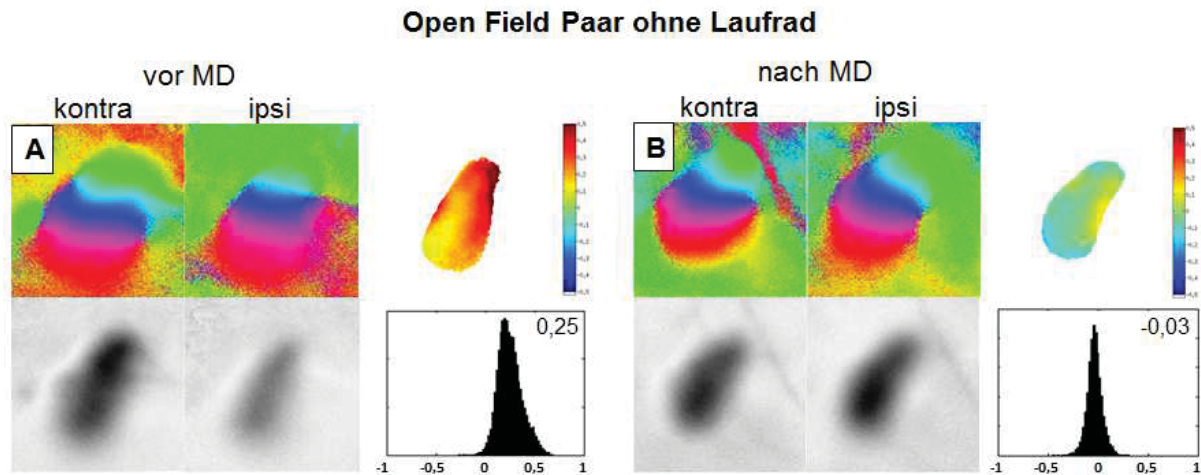


Abbildung 19: Darstellung der okularen Dominanz von Open Field Paar-Mäusen ohne Zugang zu einem Laufrad. Dargestellt sind repräsentative Karten einer Messreihe, die aus dem optischen Ableiten intrinsischer Signale hervorgegangen sind. Oben links dargestellt sind die Phasenkarten, unten links die Aktivitätskarten. Rechts oben befindet sich die 2-D okulare Dominanzkarte, welche entweder kontralaterale (warme Farben) oder ipsilaterale Dominanz (kühle Farben) anzeigt. Rechts unten ist das Histogramm mit der pixelweisen Verteilung der okularen Dominanz vom kontralateralen bzw. ipsilateralen Auge zu sehen. Rechts oben im Histogramm befindet sich der okulare Dominanzindex, welcher in dieser Messreihe entstanden ist. **A:** Vor der MD lag die okulare Dominanz auf dem kontralateralen Auge ($n = 6$). Die 2-D Okulardominanzkarte erscheint in warmen Farben und der ODI liegt im deutlich positiven Bereich. **B:** Nach 4d MD lag die okulare Dominanz auf dem ipsilateralen Auge ($n = 6$). Die 2-D Okulardominanzkarte wird in kühlen Farben dargestellt und der ODI liegt im negativen Bereich. Es gab Daher einen Shift der OD, was auf okulare Dominanzplastizität adulter Open Field Paar-Mäuse hinweist.

Nun stellte sich die Frage, was passiert, wenn man in das Open Field die äußerst beliebte Ressource, nämlich das Laufrad, mit hinzu stellt. Dies wurde wie bei den Mäusen im Käfig gehandhabt. Die Mäusepaare erhielten während ihres täglichen 6-stündigen Aufenthalts im Open Field 1 ½ Stunden kontrollierten Zugang zu einem Laufrad sowohl einzeln als auch zusammen, je 3 Tage vor und 3 Tage nach der MD. Tatsächlich verhielten sich die Open Field-Mäuse ähnlich wie im Käfig. Trotz der großen Auslaufmöglichkeit im Open Field, interessierten sich die Tiere vorwiegend für das Laufrad. Daraus ergab sich schnell ein dominantes Verhalten bei einer der beiden Mäuse, welche dann auch überwiegend das Laufrad nutzte und es auch – mitunter aggressiv – verteidigte. Diese Mäuse konnten daher wieder als „dominant“ und „submissiv“ klassifiziert werden.

Abbildung 20 zeigt, dass dominante Mäuse sowohl vor als auch nach der MD signifikant mehr liefen als die submissiven Tiere (dominant vor MD zusammen: $733,98 \pm 104,48$ m/h vs. submissiv vor MD zusammen: $203,48 \pm 88,18$ m/h, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 8$; dominant vor MD einzeln: $996,67 \pm 65,67$ m/h vs. submissiv vor MD einzeln: $353,73 \pm 141,59$ m/h, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 8$; dominant nach MD zusammen: $942,67 \pm 158,35$ m/h vs. submissiv nach MD zusammen: $372,55 \pm 96,98$ m/h, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 8$). Innerhalb der submissiven Gruppe gibt es nach der MD eine signifikante Erhöhung der zurückgelegten Wegstrecken, wenn die Mäuse das Laufrad einzeln nutzen durften, höchstwahrscheinlich aufgrund der Eingewöhnung an die neue Situation (submissiv vor MD einzeln: $353,73 \pm 141,59$ m/h vs. submissiv nach MD einzeln: $876,02 \pm 98,72$ m/h, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 4$). Somit gibt es nach der MD, ähnlich wie bei Käfig Paar-Mäusen, bei

den submissiven Tieren einen starken Unterschied der Wegstrecke, wenn sie das Laufrad zusammen mit ihrem dominanten Käfiggenossen bzw. einzeln nutzen konnten (submissiv nach MD zusammen: $372,55 \pm 96,98$ m/h vs. submissiv nach MD einzeln: $876,02 \pm 98,72$ m/h, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 4$). Die alleinige Laufradnutzung liegt bei den submissiven Tieren nach der MD auf ähnlichem Niveau wie bei den dominanten Tieren.

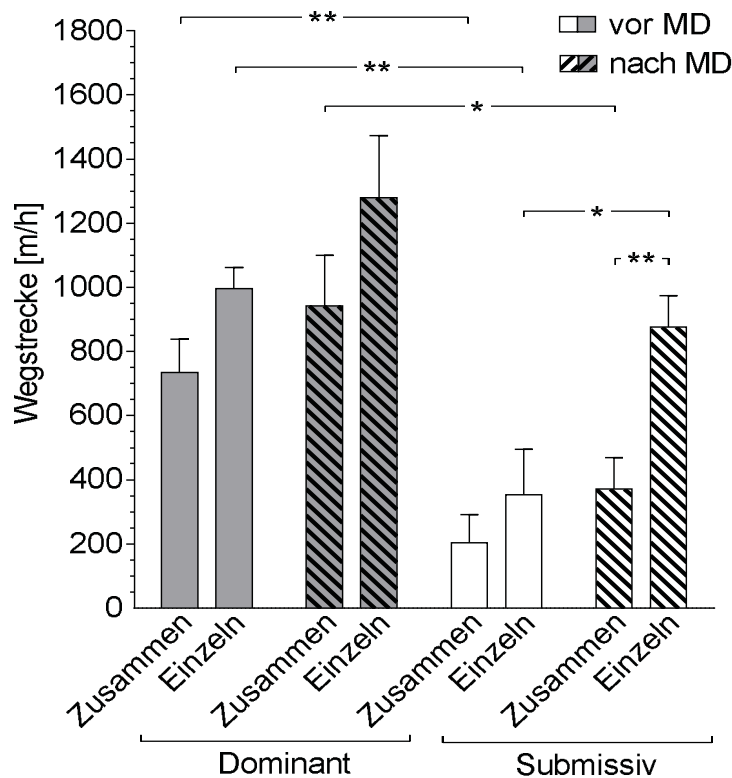


Abbildung 20: Darstellung der zurückgelegten Wegstrecken in m/h von Open Field Paar-Mäusen mit Laufrad. Graue Balken (links) stellen die dominanten Mäuse dar, weiße Balken (rechts) die submissiven Tiere. Balken ohne Pattern zeigen die zurückgelegten Wegstrecken der Mäuse vor der MD und Balken mit schwarzen, schrägen Streifen nach der MD. Die jeweils linken Balken demonstrieren die Laufradleistung der Tiere, wenn sie zusammen im Käfig waren, die jeweils rechten Balken, wenn sie das Laufrad einzeln benutzen konnten. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar (SEM). Innerhalb der dominanten Gruppe ($n = 4$) gab es keine Unterschiede in der Laufradnutzung sowohl vor und nach der MD als auch zusammen oder einzeln. Die dominanten Mäuse liefen jedoch vor und nach der MD immer signifikant mehr, als die submissiven Tiere (vor MD zusammen: $p \leq 0,01$; vor MD einzeln: $p \leq 0,01$; nach MD zusammen $p \leq 0,05$; $n = 12$). Vor der MD liefen die dominanten Tiere einzeln mehr als die submissiven. Die submissiven Tiere liefen nach 4d MD einzeln signifikant mehr, als vor der MD $p \leq 0,05$; $n = 6$).

Hat die durch das Laufrad bewirkte Verhaltensänderung der Mäuse im Open Field auch die OD-Plastizität beeinflusst? Um dies herauszufinden wurde abermals die ODP via Optical Imaging festgestellt und es kam Überraschendes zutage: Dominante und submissive Open Field-Mäuse zeigten tatsächlich unterschiedliche Ergebnisse. In der dominanten Gruppe konnte ODP festgestellt werden. Dies verdeutlicht Abbildung 21 A und B. Während die okulare Dominanz beim Kontrollimaging erwartungsgemäß auf dem kontralateralen Auge lag, was der dunklere Aktivitätsfleck der kontra-Karte, die in warmen Farben dargestellte 2-D Okulardominanzkarte und der positive ODI bestätigen, gab es nach der 4-tägigen MD eine starke Verschiebung der OD. Das

Antwortverhalten auf Reizung der beiden Augen ist ausgeglichen, denn die Aktivitätsflecken sind nahezu identisch und die 2-D Okulardominanzkarte erscheint in ausschließlich kühlen Farben. Nicht zuletzt zeigt auch der negative ODI an, dass Plastizität nachgewiesen werden konnte. Allerdings konnte in der submissiven Gruppe keine Plastizität festgestellt werden. Abbildung 21 C und D zeigen vor und nach der MD nahezu identische Werte. Die Aktivitätsflecke auf den kontralateralen Aktivitätskarten sind stets dunkler und die 2-D Okulardominanzkarten erscheinen in warmen Farben und selbst der ODI blieb vor und nach der MD unverändert. Dadurch konnte bewiesen werden, dass der soziale Dominanzstatus von adulten männlichen Mäusen tatsächlich die okulare Dominanzplastizität reguliert.

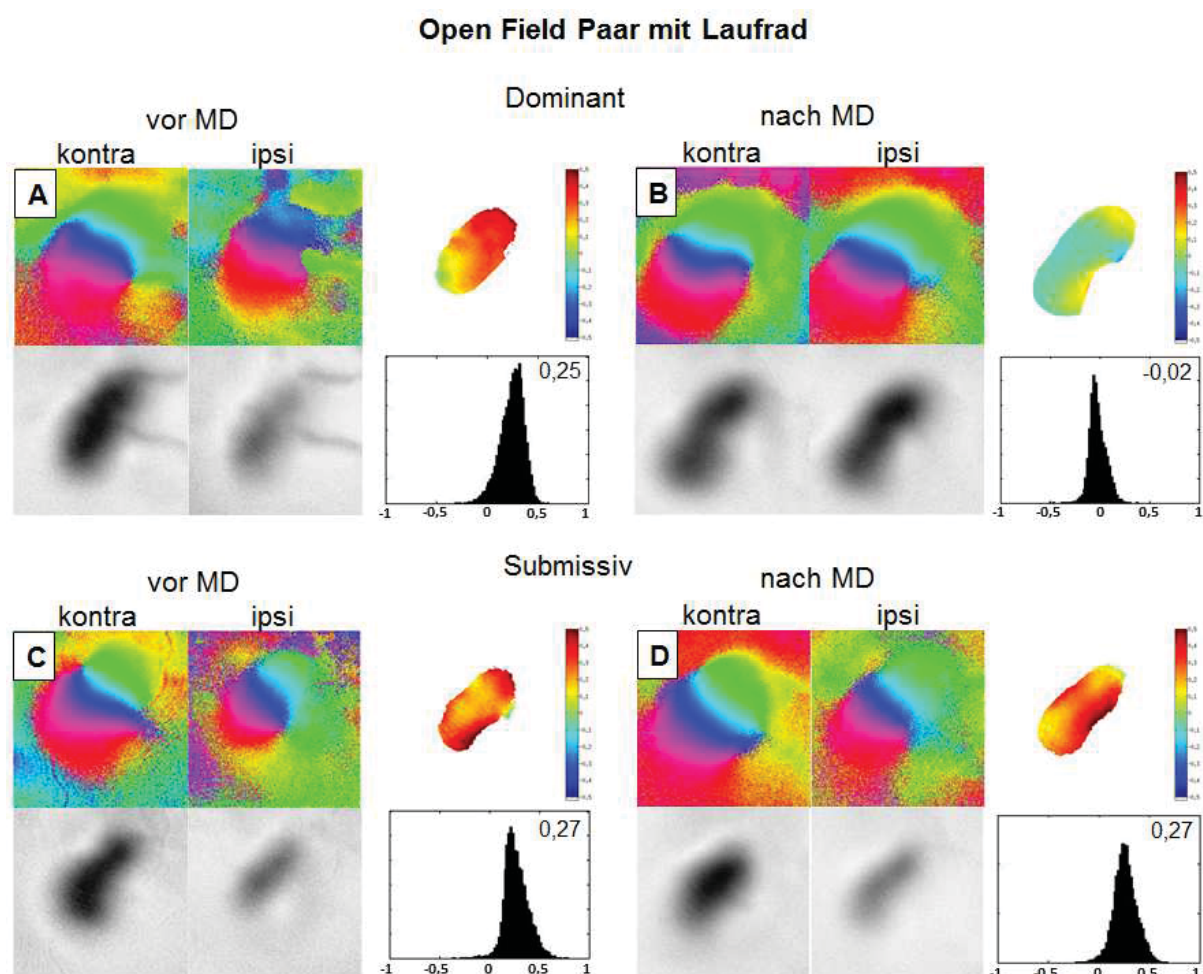


Abbildung 21: Darstellung der okularen Dominanz von Open Field Paar-Mäusen ohne (oben) und mit (unten) Zugang zu einem Laufrad. Dargestellt sind repräsentative Karten einer Messreihe, die aus dem optischen Ableiten intrinsischer Signale hervorgegangen sind. Oben links dargestellt sind die Phasenkarten, unten links die Aktivitätskarten. Rechts oben befindet sich die 2-D okulare Dominanzkarte, welche entweder kontralaterale (warme Farben) oder ipsilaterale Dominanz (kühle Farben) anzeigt. Rechts unten ist das Histogramm mit der pixelweisen Verteilung der okularen Dominanz vom kontralateralen bzw. ipsilateralen Auge zu sehen. Rechts oben im Histogramm befindet sich der okulare Dominanzindex, welcher in dieser Messreihe entstanden ist. **A, B:** In der dominanten Gruppe ($n = 4$) lag die okulare Dominanz auf dem kontralateralen Augen, welche sich nach 4d MD zu Gunsten des ipsilateralen Auges verschob, wodurch OD-Plastizität festgestellt werden konnte. **C, D:** Bei den submissiven Tieren ($n = 4$) blieb die okulare Dominanz vor und nach der MD gleich.

Nochmals ausdrücklich zu erwähnen ist, dass im Open Field ohne Laufrad beide Mäuse Plastizität aufwiesen und auch kein erkennbares Dominanzverhalten beobachtet werden konnte. Mit Laufrad

und somit deutlich feststellbarem Dominanzverhalten, blieben die dominanten Tiere plastisch, jedoch wurde die Plastizität der submissiven Tiere unterdrückt. Ein Laufrad reflektiert somit nicht nur die soziale Hierarchie bei männlichen Mäusen, sondern induziert sie. Dies ist in Abbildung 22 gut zu erkennen. Zunächst konnten die bisherigen Befunde erfolgreich bestätigt werden, dass im Open Field alle Mäusepaare volle okuläre Dominanzplastizität zeigen (dunkelgraue Kreise). Tatsächlich verschob sich der ODI bei allen Tieren zu niedrigeren Werten, im Durchschnitt von $0,24 \pm 0,03$ auf $0,03 \pm 0,01$ nach MD ($p \leq 0,001$; t-Test, $n = 6$). Wenn nun in der gleichen Situation ein Laufrad vorhanden war, das zur Etablierung einer sozialen Hierarchie führte, unterschied sich die OD-Plastizität zwischen den Mäusepaaren. Diese wurde durch die signifikante Auswirkung der 4-tägigen MD ($F_{1,6} = 12,798$, $p \leq 0,05$) und ihrer Wechselwirkung mit der sozialen Dominanz ($F_{1,6} = 18,871$, $p \leq 0,01$; ANOVA) hervorgerufen. Bei dominanten Mäusen gab es eine signifikante OD-Verschiebung (dominant vor MD: $0,26 \pm 0,05$ vs. dominant nach MD: $0,03 \pm 0,01$, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 4$), die bei submissiven Mäusen fehlte (submissiv vor MD: $0,22 \pm 0,05$ vs. submissiv nach MD: $0,24 \pm 0,04$, $p = 0,7$; t-Test, $n = 4$). Dementsprechend haben die submissiven Tiere nach der MD signifikant höhere OD-Werte als die dominanten Tiere ($p \leq 0,001$; t-Test, $n = 4$).

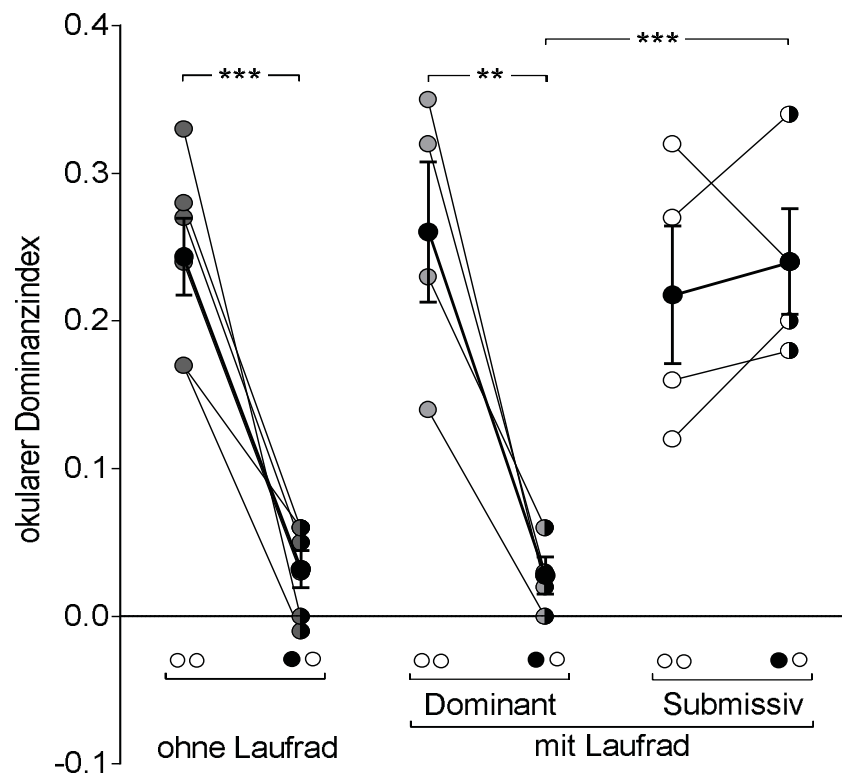


Abbildung 22: Darstellung des okularen Dominanzindex‘ von Open Field Paar-Mäusen mit und ohne Zugang zu einem Laufrad. Positive ODIs zeigen kontralaterale Dominanz, negative ODIs ipsilaterale Dominanz. Jeder Kreis zeigt den ODI eines Tieres, der aus dem Mittelwert von mindestens 3 ODIs einer Messreihe entstanden ist. Dunkelgraue Symbole repräsentieren die Open Field Paar-Tiere ohne Laufrad. Hellgraue Kreise zeigen die dominanten Open Field Paar-Tiere mit Laufrad und weiße Kreise die submissiven Open Field Paar-Tiere mit Laufrad. Volle Kreise stellen die Werte vor der MD dar, halbe Kreise die Werte nach der MD. Volle und halbe Kreise sind jeweils mit einer Linie verbunden und stellen die Werte vor und nach der MD eines einzelnen Tieres dar. Die Tiere waren ihre eigenen Kontrollen. Schwarze Kreise zeigen den Mittelwert innerhalb einer Gruppe. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Weiße Kreise unterhalb der ODI-Werte symbolisieren offene Augen (vor MD), schwarze Kreise geschlossene, kontralaterale Augen (nach MD). Sowohl die Open Field Paar-Tiere ohne Laufrad ($p \leq 0,001$; $n = 6$) als auch die dominanten Open Field Paar-Tiere mit Laufrad ($p \leq 0,01$; $n = 3$) zeigten nach 4d MD einen starken Shift der okularen Dominanz in Richtung des ipsilateralen Auges. Der ODI sank signifikant ab. Bei den submissiven Open Field Paar-Tieren mit Laufrad gab es jedoch keine Veränderung der ODIs und somit der okularen Dominanz nach 4d MD ($p = 0,7$; $n = 4$).

Im Open Field war die OD-Plastizität bei Mäusen ohne Zugang zu einem Laufrad (Abb. 23) eindeutig die adulte Form, mit einem signifikanten Anstieg der kortikalen Antwort des offenen, ipsilateralen Auges nach 4 Tagen MD (ipsi vor MD: $[2,98 \pm 0,72] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[3,97 \pm 0,94] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 6$). Im Antwortverhalten des kontralateralen Auges gab es nach der MD keine Änderung (kontra vor MD: $[3,83 \pm 0,26] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,55 \pm 0,29] \times 10^{-4}$, $p = 0,4$; t-Test, $n = 6$). Bei Anwesenheit des Laufrades waren die Veränderungen sowohl der Amplituden des offenen als auch des geschlossenen Auges bei dominanten Tieren nicht signifikant (ipsi vor MD: $[2,76 \pm 0,46] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[3,61 \pm 0,28] \times 10^{-4}$, $p = 0,2$; kontra vor MD: $[4,18 \pm 0,49] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,66 \pm 0,18] \times 10^{-4}$, $p = 0,4$; t-Test, $n = 4$). Die Plastizität dieser dominanten Open Field Paar-Mäuse mit Laufrad wurde durch eine tendenzielle Schwächung der Antwort des kontralateralen Auges und einer tendenziellen Stärkung der Antwort des ipsilateralen Auges ausgelöst, sodass die Antwortstärken beider Augen auf nahezu gleichem Niveau lagen. Daher kann die Form der Plastizität hier nicht eindeutig bestimmt werden. Betrachtet man die o.g. Werte der Amplituden etwas genauer, so kann man erkennen, dass die Stärkung der ipsilateralen Antwort stärker war als die Schwächung der kontralateralen Antwort, was zumindest ansatzweise auf adulte Plastizität hinweist. Die Antwortamplituden der kontralateralen und ipsilateralen Augen der submissiven Mäuse unterschieden sich nach 4 Tagen MD nicht (ipsi vor MD: $[2,30 \pm 0,24] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,53 \pm 0,17] \times 10^{-4}$; $p = 0,5$; kontra vor MD: $[3,38 \pm 0,44] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,45 \pm 0,2] \times 10^{-4}$, $p = 0,9$; t-Test, $n = 4$).

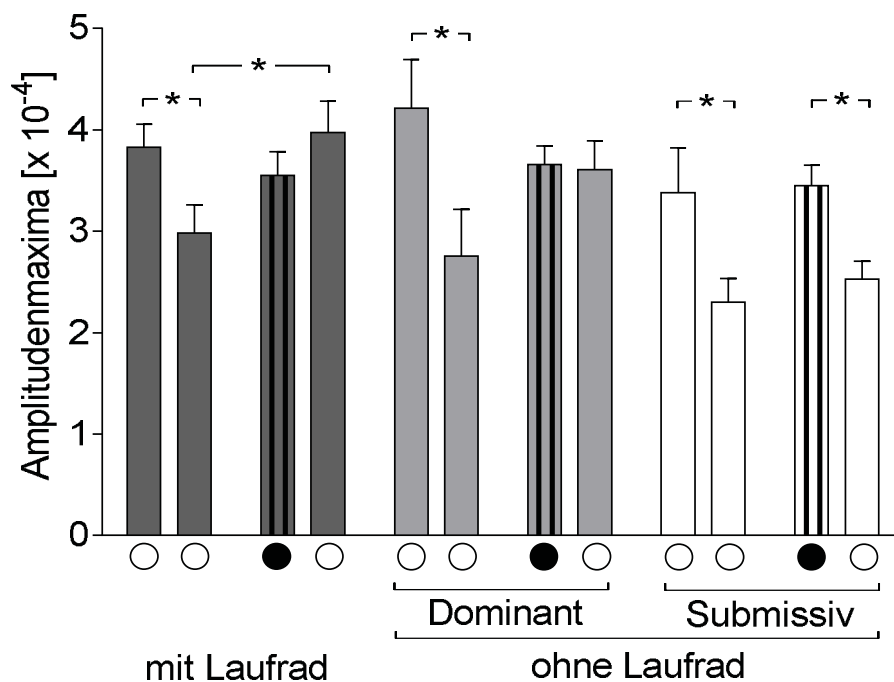


Abbildung 23: Darstellung der stärksten V1-Aktivität von Open Field Paar-Mäusen mit und ohne Laufrad. Dunkelgraue Balken (links) symbolisieren Open Field Paar-Mäuse ohne Laufrad, hellgraue (Mitte) und weiße Balken (rechts) zeigen die dominanten und submissiven Open Field Paar-Mäuse mit Laufrad. Balken ohne Pattern und weiße Kreise unter den Balken repräsentieren offene Augen, Balken mit schwarzen Längsstreifen und schwarze Kreise repräsentieren das geschlossene kontralaterale Auge nach 4d MD. Die horizontal aufgetragenen Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Bei Open Field Paar-Mäusen ohne Laufrad erkennt man einen signifikanten Anstieg der Antwort des ipsilateralen Auges ($p \leq 0,05$; $n = 6$). Bei dominanten Open Field Paar-Mäusen mit Laufrad sieht man nach der MD eine tendenzielle Schwächung der Antwort des kontralateralen Auges ($p = 0,5$) und gleichzeitig eine Tendenz zum Anstieg der Antwortstärke des ipsilateralen Auges ($p = 0,3$; $n = 4$), so dass beide Augen gleich stark auf visuelle Stimuli reagieren. Innerhalb der submissiven Gruppe lässt sich kein Unterschied vor und nach der 4-tägigen MD ausmachen (vor MD: $p = 0,6$; nach MD: $p = 0,9$; $n = 4$). Es besteht kontralaterale Dominanz.

3.1.4 Käfig Einzeln Mäuse mit Zugang zu einem Laufrad

Nun stellt sich die Frage, ob die okulare Dominanzplastizität bei dominanten Käfig Paar- bzw. Open Field Paar-Tieren durch die Anwesenheit des Laufrades und die damit verbundene erhöhte Lokomotion induziert wurde. Daher wurden adulte Mäuse einzeln in den Laufradkäfig gesetzt und erhielten ebenfalls 3 Tage vor und 3 Tage nach der MD für $1 \frac{1}{2}$ Stunden pro Tag freien Zugang zu einem Laufrad. Jedoch konnte keine OD-Plastizität induziert werden. Wie in Abbildung 24 A zu sehen ist, gab es bei einzeln im Käfig gehaltene Mäuse trotz der erhöhten Lokomotion keine Differenzen der ODIs nach der MD ($0,24 \pm 0,03$ vs. $0,25 \pm 0,03$, $p = 0,8$; t-Test, $n = 6$). Auch die Antwortstärken beider Augen blieben vor und nach 4-tägiger MD unverändert (kontra vor MD: $[3,96 \pm 0,28] \times 10^{-4}$ vs. ipsi vor MD: $[2,74 \pm 0,19] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,01$; kontra nach MD: $[3,89 \pm 0,31] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,69 \pm 0,28] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 6$; Abb. 24 B).

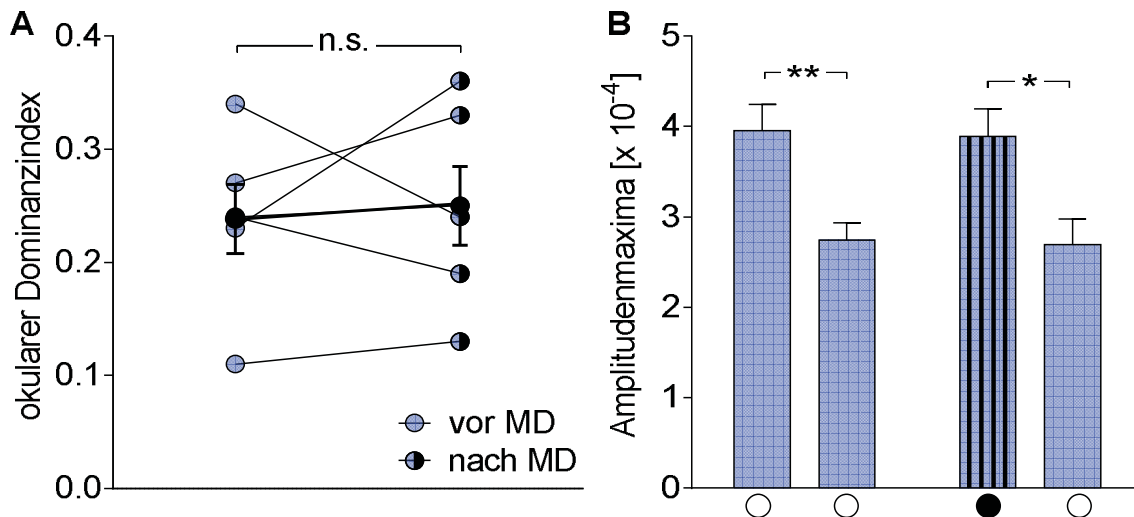


Abbildung 24: Darstellung des okularen Dominanzindex⁴ (A) und der Amplitudenmaxima (B) von Käfig Einzel-Mäusen mit Laufrad. **A:** Positive ODIs zeigen kontralaterale Dominanz, negative ODIs ipsilaterale Dominanz. Jeder Kreis zeigt den ODI eines Tieres, der aus dem Mittelwert von mindestens 3 ODIs einer Messreihe entstanden ist. Volle Kreise stellen die Werte vor der MD dar, halbe Kreise die Werte nach der MD. Volle und halbe Kreise sind jeweils mit einer Linie verbunden und stellen die Werte vor und nach der MD eines einzelnen Tieres dar. Die Tiere waren ihre eigenen Kontrollen. Schwarze Kreise zeigen den Mittelwert innerhalb einer Gruppe. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Die ODIs von Käfig Einzel-Mäusen mit Laufrad ergaben nach der MD keine Differenzen ($p = 0,8$; $n = 6$). **B:** Amplitudenmaxima repräsentieren die stärkste Aktivität im linken binokularen visuellen Kortex, welche von visueller Stimulation des kontralateralen oder ipsilateralen Auges ausgelöst wird. Balken ohne Pattern und weiße Kreise unter den Balken repräsentieren offene Augen vor der MD, der Balken mit schwarzen Längsstreifen und schwarzem Kreis repräsentiert das geschlossene kontralaterale Auge nach 4d MD. Die horizontal aufgetragenen Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Auch bei den Amplitudenmaxima der Käfig Einzel-Mäusen zeigten sich nach der MD keinerlei Unterschiede (vor MD: $p \leq 0,01$; nach MD: $p \leq 0,05$; $n = 6$).

3.2 Die okulare Dominanzplastizität bei adulten dominanten männlichen Mäusen hängt von der Aktivierung des Serotoninrezeptors 5-HT_{1A} ab.

Es wurde bereits gezeigt, dass die okulare Dominanzplastizität bei adulten Mäusen durch eine erhöhte Serotoninübertragung wiederhergestellt werden kann (Maya-Vetencourt et al., 2008, 2011), und dass die Auswirkungen von „enriched Environment“ und sozialer Erfahrung, welche auch OD-Plastizität hervorrufen, durch diesen Neurotransmitter vermittelt werden (Baroncelli et al., 2010, Balog et al., 2014). Es musste daher geprüft werden, ob Serotonin eine Rolle für die wiederhergestellte Plastizität von sozial dominanten Mäusen spielt. Dafür wurden die Mäuse nach dem zweiten Optical Imaging für weitere 3 Tage in ihre jeweiligen experimentellen Haltungsbedingungen zurückgebracht, wonach sie dann für eine post mortem HPLC getötet wurden.

Abbildung 25 A zeigt, dass der Serotoningehalt (5-HT) und dessen Abbauprodukt 5-Hydroxyindolylelessigsäure (5-HIAA) keine Unterschiede zwischen dominanten und submissiven Paar-Mäusen mit Laufrad aufwiesen (dominant 5-HT: 8.38 nMol/mg Protein \pm 1.38 vs. submissiv 5-HT: 8.41 nMol/mg Protein \pm 1.83; $p = 1,0$; dominant 5-HIAA: 2.93 nMol/mg Protein \pm 0.65 vs. submissiv 5-HIAA: 2.92 nMol/mg Protein \pm 0.84; $p = 1,0$; t-Test, $n = 9$). Auch zwischen den

anderen Gruppen, wie Käfig Einzeln mit Laufrad bzw. Open Field Paar ohne Laufrad, gab es keine Unterschiede im Serotoningehalt oder des Metaboliten 5-HIAA. Die Daten von Käfig Paar- und Open Field Paar-Mäusen wurden für diese Analyse zusammengefasst (gepoolt) dargestellt. Dieses Ergebnis war unerwartet, da zu diesem Zeitpunkt ausgeschlossen werden konnte, dass Serotonin als Effektor für wiederhergestellte okuläre Dominanzplastizität adulter Mäuse verantwortlich ist.

Dennoch stellte sich die Frage, ob Serotonin zwar kein hinreichender aber zumindest ein notwendiger Faktor sein könnte. Um diese Frage zu beantworten, wurde der Gehalt von 5-HT und 5-HIAA in gepoolten dominanten und submissiven Paar-Mäusen sowohl mit Käfig Einzeln-Mäusen (die keine Plastizität zeigen) als auch mit Open Field Paar-Mäusen (die eine Serotonin-abhängige Plastizität zeigen, Balog et al., 2014) verglichen. Die 5-HT- und 5-HIAA-Gehalte (Abb. 25 B) waren stark variabel und ließen folgende Schlussfolgerung zu: Sowohl Käfig Einzeln-Mäuse mit Laufrad (5-HT: $6,2 \pm 1,17$ nMol/mg Protein und 5-HIAA: $3,45 \pm 0,79$ nMol/mg Protein; $n = 5$) als auch Open Field Paar-Mäuse ohne Laufrad (5-HT: $8,32 \pm 2,56$ nMol/mg Protein und 5-HIAA: $1,99 \pm 0,49$ nMol/mg Protein; $n = 4$) zeigten ähnliche Werte wie Paarmäuse mit Laufrad (5-HT: $8,39 \pm 1,11$ nMol/mg Protein und 5-HIAA: $2,93 \pm 0,52$ nMol/mg Protein; $n = 18$).

Der 5-HT-Umsatz (5-HIAA / 5-HT-Verhältnis) war jedoch signifikant von der Haltungsbedingung abhängig ($F_{2,24} = 5,09$; $p \leq 0,05$; ANOVA), da er bei Käfig Paar- und Open Field Paar-Mäusen niedriger war als bei Einzeltieren. Das Verhältnis unterschied sich zwischen einzeln und paarweise gehaltenen Mäusen mit Laufrad signifikant (einzeln: $0,55 \pm 0,1$, $n = 5$ vs. Paar-Mäuse mit LR: $0,35 \pm 0,03$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 18$) und war zudem zwischen Käfig Einzeln- und Open Field Paar-Mäusen signifikant niedriger (Einzelkäfig: $0,55 \pm 0,1$, $n = 5$ vs. Open Field Paar ohne LR: $0,26 \pm 0,03$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 4$). Diese Feststellung legt nahe, dass die 5-HT-Übertragung allein nicht hinreichend ist, um OD-Plastizität bei dominanten männlichen Mäusen zu induzieren, sie aber dennoch einen notwendigen Faktor darstellt.

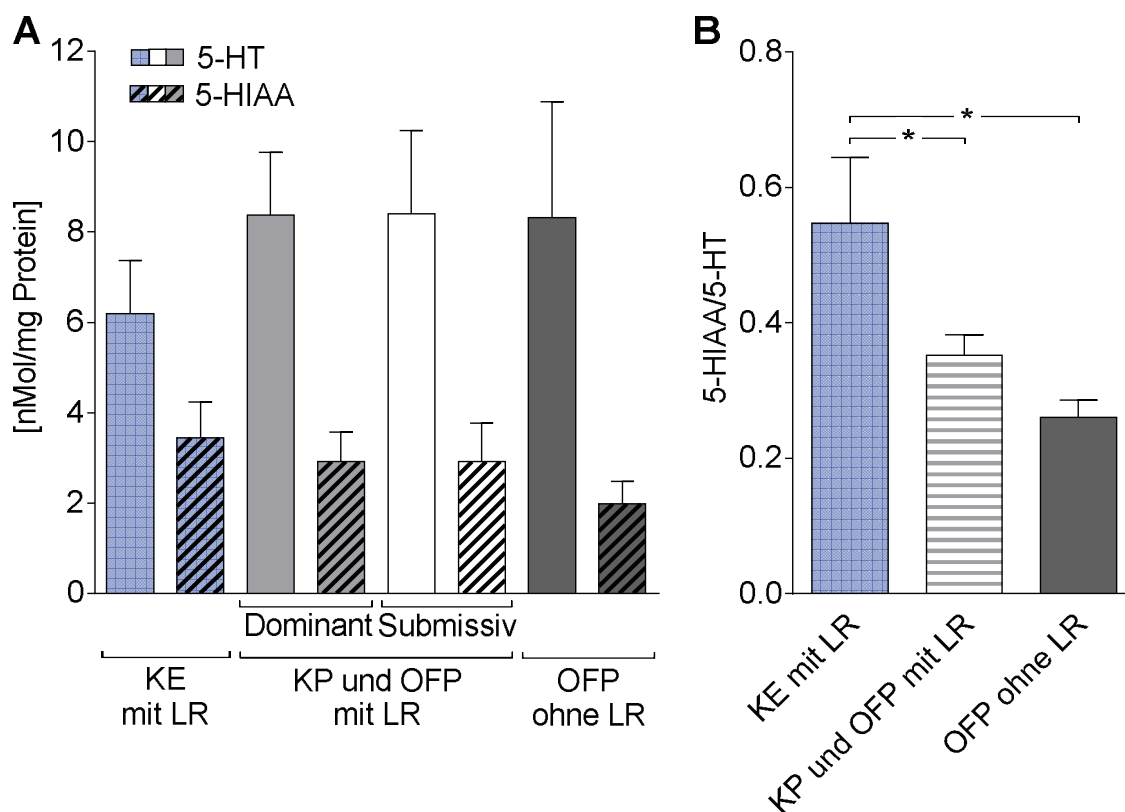


Abbildung 25 A: Darstellung des Serotoningehalts (5-HT) und des Metaboliten (5-HIAA) von Käfig Einzel- (KE) Käfig Paar- (KP) und Open Field Paar- (OFP) Mäusen mit und ohne Laufrad (LR) im primären visuellen Kortex beider Hemisphären. Der Gehalt von 5-HT und 5-HIAA wurde im V1 mittels HPLC bestimmt. Graue Balken repräsentieren dominante Tiere, weiße Balken die Submissiven. Balken ohne Pattern stellen den Serotoningehalt (5-HT) dar, Balken mit schwarzen, schrägen Streifen stellen den Gehalt des Serotonin-Abbauproduktes 5-HIAA dar. Es gibt keinen Unterschied zwischen 5-HT oder 5-HIAA bei dominanten oder submissiven Paar-Mäusen ($p = 1$; $n = 18$). Die Daten von Käfig Paar- und Open Field Paar-Mäusen wurden gepoolt dargestellt. **B:** Darstellung des Serotoninumsatzes (5-HIAA/5-HT) von Käfig Einzel- (KE) Käfig Paar- (KP) und Open Field Paar- (OFP) Mäusen mit und ohne Laufrad (LR) im V1 beider Hemisphären. Hellblaue Balken symbolisieren die Werte von Einzelkäfig-Mäusen mit Zugang zu einem Laufrad, weiße und hellgraue Balken zeigen die Werte von dominanten und submissiven Käfig Paar- und Open Field Paar-Mäusen (gepoolte Daten gezeigt: weißer Balken mit hellgrauen Querlinien) mit Laufrad und dunkelgraue Balken demonstrieren die Open Field Paar-Tiere ohne Laufrad. Der Serotonin-Umsatz (5-HIAA/5-HT-Verhältnis) war signifikant erhöht zwischen Einzelkäfig-Mäusen mit Laufrad ($p \leq 0,05$; $n = 5$) und sowohl Paarmäusen mit Laufrad ($n = 18$) als auch Open Field Paar-Mäusen ohne Laufrad ($n = 4$).

Um weiterhin zu testen, ob Änderungen in der Serotoninaktivität zwar nicht hinreichend, womöglich aber notwendig sind, um OD-Plastizität auszulösen, wurden Tiere mit WAY-100635 behandelt, dem Antagonisten des 5-HT_{1A}-Rezeptors. Erstaunlicherweise hemmte diese Intervention die OD-Plastizität von dominanten Käfig Paar-Tieren. Dies veranschaulicht Abbildung 26, in der deutlich zu sehen ist, dass es bei dominanten und submissiven Tieren vor und nach der MD keinerlei Unterschiede mehr gab. Alle Aktivitätsflecken der kontralateralen Aktivitätskarten waren stets dunkler, als die der ipsilateralen Karten. Die 2-D Okulardominanzkarten erschienen alle in warmen Farben und die ODIs blieben stets im positiven Bereich.

Käfig Paar mit Laufrad + WAY-100635

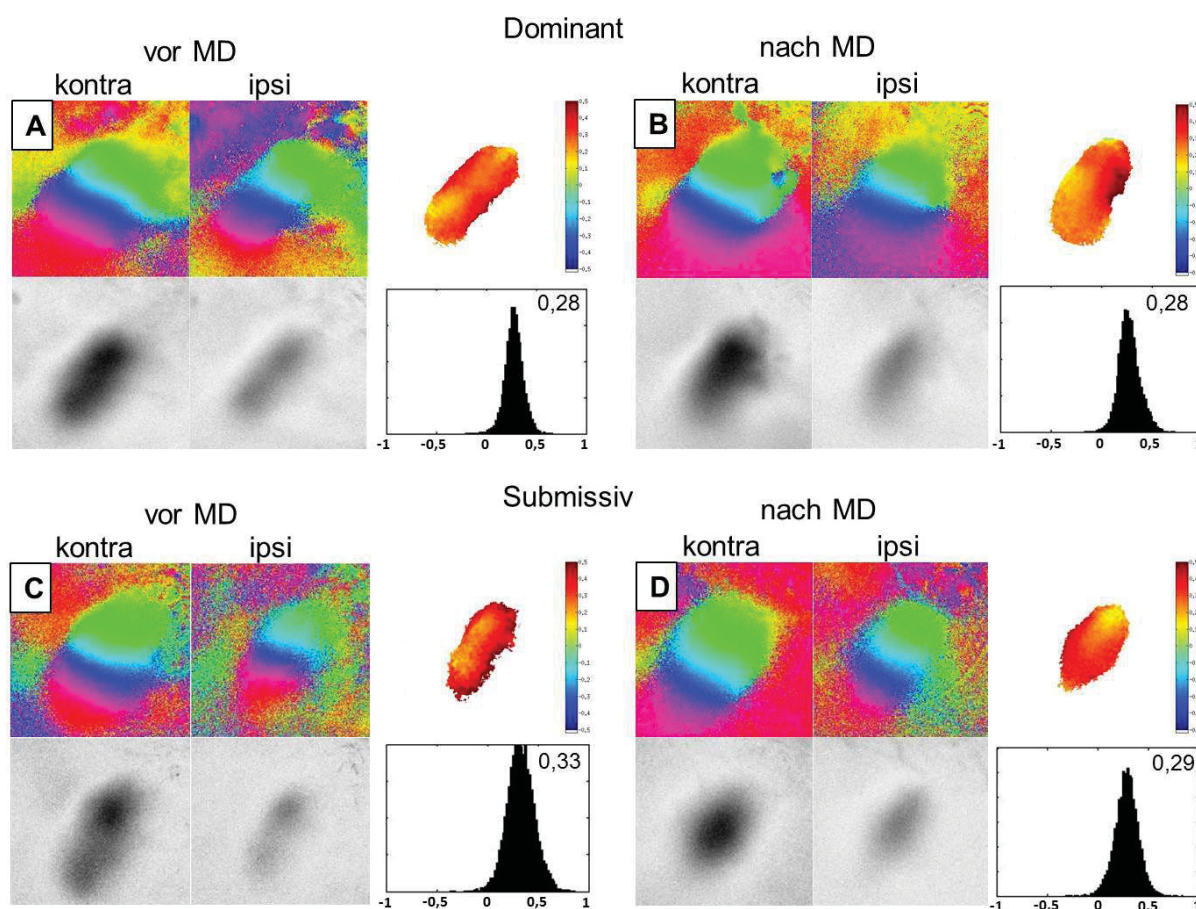


Abbildung 26: Darstellung der okularen Dominanz von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit WAY-100635 Behandlung. Dargestellt sind repräsentative Karten einer Messreihe, die aus dem optischen Ableiten intrinsischer Signale hervorgegangen sind. Oben links dargestellt sind die Phasenkarten, unten links die Aktivitätskarten. Rechts oben befindet sich die 2-D okulare Dominanzkarte, welche entweder kontralaterale (warme Farben) oder ipsilaterale Dominanz (kühle Farben) anzeigt. Rechts unten ist das Histogramm mit der pixelweisen Verteilung der okularen Dominanz vom kontralateralen bzw. ipsilateralen Auge zu sehen. Rechts oben im Histogramm befindet sich der okulare Dominanzindex, welcher in dieser Messreihe entstanden ist. Oben in der Grafik befinden sich die Karten der dominanten Tiere, wobei die linke Seite die Werte vor der MD und die rechte Seite die Werte nach der MD darstellt. Unten befinden sich dementsprechend die Karten der submissiven Tiere vor MD (links) und nach MD (rechts). **A:** Die dominanten Tiere ($n = 4$) zeigen vor der MD kontralaterale Dominanz, da die 2-D Okulardominanzkarte in warmen Farben erscheint und der ODI im positiven Bereich liegt. **B:** Nach 4d MD liegt bei den dominanten Mäusen nach wie vor kontralaterale Dominanz vor. Die okulare Dominanzplastizität konnte somit durch die WAY-100635-Behandlung geblockt werden. **C, D:** Innerhalb der submissiven Gruppe ($n = 4$) gab es erwartungsgemäß ebenfalls keine Verschiebung der okularen Dominanz, denn der ODI blieb sowohl vor der MD als auch danach stets im positiven Bereich.

Abbildung 27 zeigt nochmals die grafische Darstellung der inhibierten okularen Dominanzplastizität dominanter Käfig Paar-Mäuse, die mit WAY-100635 behandelt wurden. Überraschenderweise ergab sich eine signifikante Erhöhung der ODIs nach der MD ($0,23 \pm 0,04$ vs. $0,28 \pm 0,03$, $p \leq 0,01$; gepaarter t-Test, $n = 4$). Eine ANOVA mit Messwiederholungen zeigte signifikante Auswirkungen der sozialen Dominanz ($F_{1,12} = 6,35$, $p \leq 0,05$), der MD ($F_{1,12} = 17,752$, $p \leq 0,001$) und der WAY-100635-Behandlung ($F_{1,12} = 4,797$, $p \leq 0,005$) sowie deren Wechselwirkungen (alle $p \leq 0,01$). In der submissiven Gruppe änderte sich der ODI nach der MD nicht ($0,23 \pm 0,01$ vs. $0,25 \pm 0,04$, $p = 0,6$; t-Test, $n = 4$). Jedoch zeigte sich in der Vehikel-Gruppe eine signifikante Verringerung des okularen Dominanzindexes der dominanten Käfig Paar-Tiere

($0,24 \pm 0,02$ vs. $-0,01 \pm 0,02$, $p \leq 0,001$; t-Test, $n = 4$). Wie erwartet, änderten sich die ODI der submissiven Vehikel-Gruppe nicht ($0,28 \pm 0,04$ vs. $0,25 \pm 0,03$, $p = 0,5$; t-Test, $n = 4$). Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors erforderlich ist, um die wiederhergestellte OD-Plastizität in adulten dominanten Käfig Paar-Mäusen zu ermöglichen.

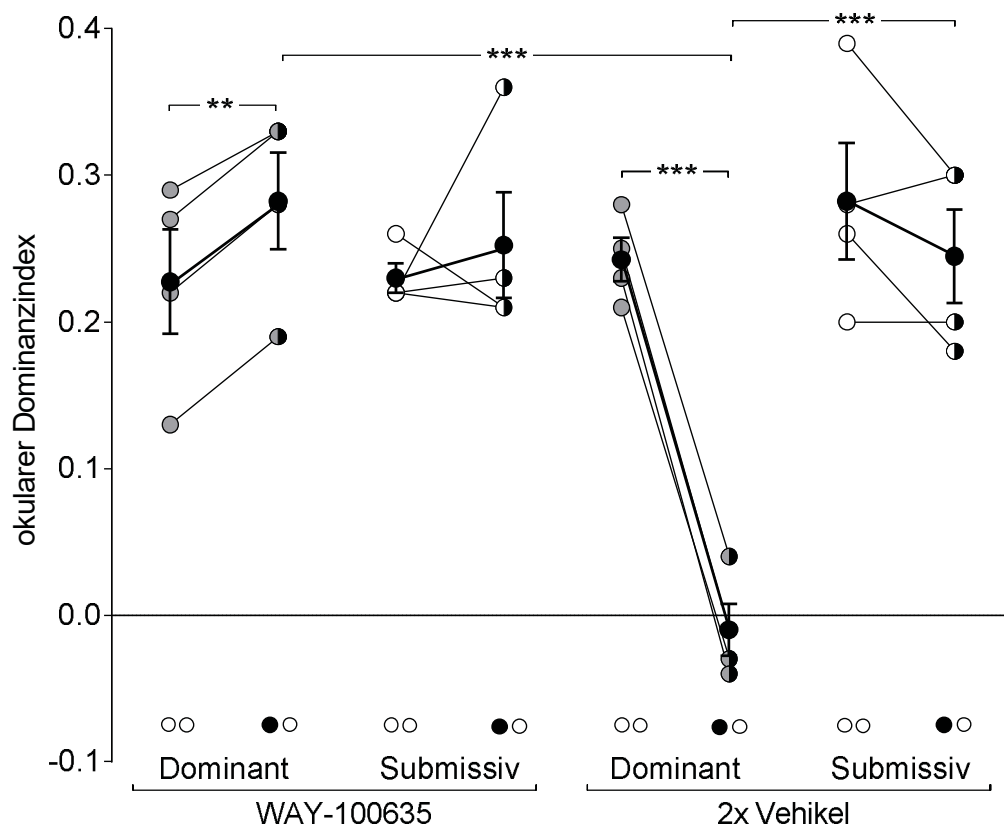


Abbildung 27: Darstellung des okularen Dominanzindex⁴ von Käfig Paar Laufrad-Tieren vor und nach 4d MD mit WAY-100635- bzw. Vehikel-Behandlung. Positive ODIs zeigen kontralaterale Dominanz, negative ODIs ipsilaterale Dominanz. Jeder Kreis zeigt den ODI eines Tieres, der aus dem Mittelwert von mindestens 3 ODIs einer Messreihe entstanden ist. Graue Kreise symbolisieren die dominanten Tiere, weiße Kreise die submissiven Tiere. Volle Kreise stellen die Werte vor der MD dar, halbe Kreise die Werte nach der MD. Volle und halbe Kreise sind jeweils mit einer Linie verbunden und stellen die Werte vor und nach der MD eines einzelnen Tieres dar. Die Tiere waren ihre eigenen Kontrollen. Schwarze Kreise zeigen den Mittelwert innerhalb einer Gruppe. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Weiße Kreise unterhalb der ODI-Werte symbolisieren offene Augen (vor MD), schwarze Kreise geschlossene, kontralaterale Augen (nach MD). Die okularen Dominanzindizes zeigen, dass es keine OD-Plastizität bei den dominanten Käfig Paar-Mäusen gibt, welchen der 5HT_{1A}-Rezeptorantagonist WAY-100635 verabreicht wurde, jedoch stiegen die ODIs signifikant ($p \leq 0,01$; $n = 4$), wohingegen volle Plastizität bei den mit Vehikel-injizierten dominanten Tieren ($p \leq 0,001$; $n = 4$) beobachtet wurde. Erwartungsgemäß gab es in beiden Gruppen der submissiven Käfig Paar-Mäusen, denen WAY-100635 ($p = 0,5$; $n = 4$) oder Saline ($p = 0,5$; $n = 4$) injiziert wurde, keine okulare Dominanzplastizität.

Die Analyse der Antwortamplituden (Abb. 28) bestätigte, dass die kortikale Aktivierung durch das kontralaterale Auge unter allen Bedingungen, bei denen keine OD-Plastizität vorhanden war, signifikant stärker blieb als beim ipsilateralen Auge. Laut ANOVA hatte, abgesehen von dem Faktor „Auge“ und seinen Wechselwirkungen mit den anderen Variablen, jedoch kein anderer Faktor einen Einfluss auf die Amplituden. Die kortikalen Antwortstärken vom ipsi- und kontralateralen Auge waren sowohl bei dominanten als auch bei submissiven mit WAY-100635

behandelten Tieren vor und nach der MD gleichbleibend. Jedoch konnte man vor allem bei den dominanten Tieren eine Senkung der ipsilateralen Aktivität beobachten, wodurch die erhöhten ODIs erklärt werden können (dominant: kontra vor MD: $[2,41 \pm 0,39] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[2,32 \pm 0,44] \times 10^{-4}$, $p = 0,9$; ipsi vor MD: $[1,63 \pm 0,21] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[1,33 \pm 0,24] \times 10^{-4}$, $p = 0,4$; t-Test, $n = 4$; submissiv: kontra vor MD: $[2,54 \pm 0,34] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[2,59 \pm 0,28] \times 10^{-4}$, $p = 0,9$; ipsi vor MD: $[1,81 \pm 0,15] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[1,58 \pm 0,12] \times 10^{-4}$, $p = 0,3$; t-Test, $n = 4$).

Überraschenderweise gab es bei den dominanten Vehikel-Tieren eine signifikante Reduktion der Antwortstärke des kontralateralen, verschlossenen Auges nach der MD, fast auf Niveau des ipsilateralen, offenen Auges (kontra vor MD: $[3,36 \pm 0,57] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[2,5 \pm 0,48] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,05$; ipsi vor MD: $[2,15 \pm 0,38] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,39 \pm 0,31] \times 10^{-4}$, $p = 0,15$; t-Test, $n = 4$). Dies weist eindeutig auf juvenile Plastizität hin, welche sich deutlich von der adulten Plastizität unterscheidet, die bei unbehandelten Tieren beobachtet werden konnte, da adulte Plastizität nicht durch Abnahme der Aktivität im V1 vom geschlossenen Auge ausgemacht wird, sondern von der Zunahme der Aktivität, die vom offenen Auge ausgeht.

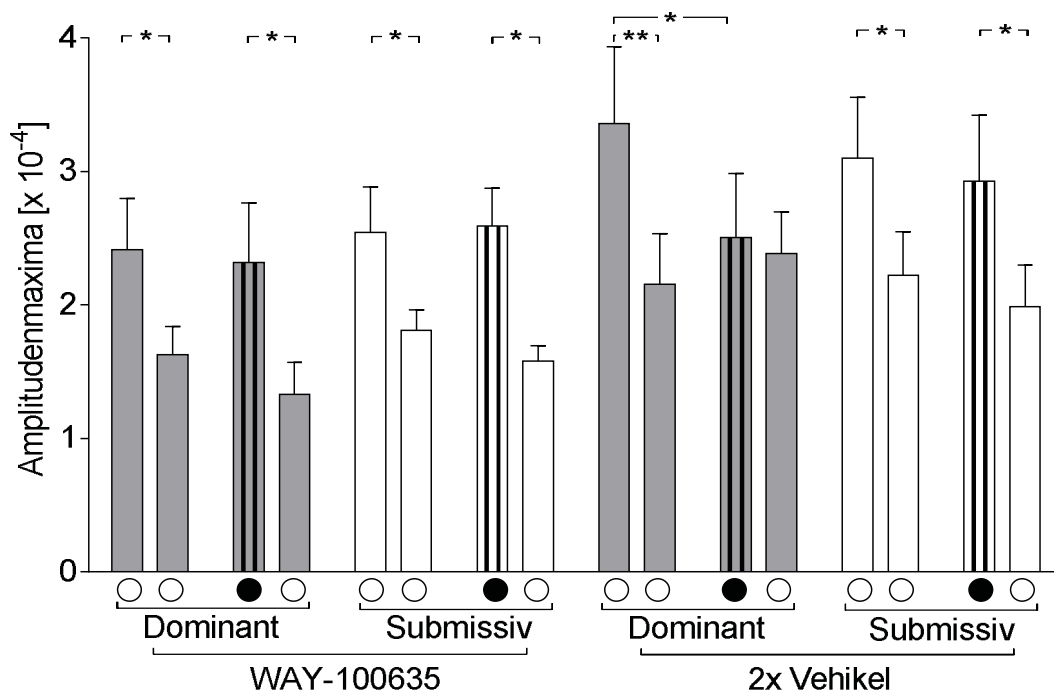


Abbildung 28: Darstellung der Amplitudenmaxima von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit WAY-100635- bzw. Vehikel-Behandlung. Amplitudenmaxima repräsentieren die stärkste Aktivität im linken binokularen visuellen Kortex, welche von visueller Stimulation des kontralateralen oder ipsilateralen Auges ausgelöst wird. Graue Balken (links) zeigen die dominanten Mäusen, weiße Balken (rechts) die submissiven. Balken ohne Pattern und weiße Kreise unter den Balken repräsentieren offene Augen, Balken mit schwarzen Längsstreifen und schwarze Kreise repräsentieren das geschlossene kontralaterale Auge nach 4d MD. Die horizontal aufgetragenen Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Es gab keinen Unterschied in der Antwortstärke des kontralateralen und ipsilateralen Auges von dominanten Mäusen ($n = 4$), die mit WAY-100635 behandelt wurden, denn sowohl vor als auch nach der MD herrscht kontralaterale Dominanz. Erstaunlicherweise gibt es nach 4d MD eine tendenzielle Verringerung der Aktivität, die vom ipsilateralen Auge ausging, vor allem bei dominanten ($p = 0,4$; $n = 4$) aber auch bei den submissiven Tieren ($p = 0,3$; $n = 4$), die mit WAY-100635 behandelt wurden. Vehikel-behandelte, dominante Tiere zeigen eine signifikante Schwächung der Antwort des geschlossenen, kontralateralen Auges ($p \leq 0,05$; $n = 4$), während submissive Vehikel-Tiere keinen Unterschied der ipsilateralen Antwort vor und nach 4d MD zeigen ($p = 0,6$; $n = 4$).

3.3 Die okulare Dominanzplastizität bei adulten Mäusen basiert auf einer GABA-abhängigen Langzeitpotenzierung.

Die wiederhergestellte OD-Plastizität bei adulten Mäusen ist häufig mit einer Abnahme der kortikalen GABA-Aktivität verbunden und kann durch Verabreichung von Diazepam blockiert werden (Hanover et al., 1999; Harauzov et al., 2010; Huang et al., 1999; Maya-Vetencourt et al., 2011; Sale et al., 2007). Es wurde auch wiederholt gezeigt, dass die Anfangsphase sowohl der juvenilen als auch der adulten OD-Plastizität aus einer NMDA-Rezeptor-abhängigen Hebb'schen LTP bzw. LTD besteht (Sawtell et al., 2003, Sato & Stryker 2008, Ranson et al., 2012).

Spielen somit GABA und Glutamat eine Rolle bei der Wiederherstellung der ODP adulter Mäuse? Um dies herauszufinden mussten die Tiere abermals nach dem zweiten Optical Imaging aufwachen und erneut einzeln im Käfig mit Laufrad, bzw. paarweise im Käfig oder im Open Field gehalten werden. Der Zugang zum Laufrad entsprach denselben experimentellen Bedingungen wie zu Beginn des Versuchs. Anschließend wurden die Tiere schnell durch zervikale Dislokation getötet und deren Gehirne zu weiteren neurochemischen Analysen entnommen.

In Abbildung 29 A sind die Ergebnisse der post mortem HPLC dargestellt. Es scheint, dass die GABA-Transmission keinen Einfluss auf die ODP dominanter Mäuse hat, denn es konnten keinerlei Differenzen zwischen dominanten und submissiven Käfig Paar- und Open Field Paar-Tieren ausgemacht werden (dominant: $9,93 \text{ nMol/mg Protein} \pm 0,81$ vs. submissiv $9,38 \text{ nMol/mg Protein} \pm 0,45$; $p = 0,6$; t-Test, $n = 18$).

Auch ist der Exzitations- und Inhibitionskreislauf innerhalb der Gruppen ausgeglichen, denn das Glutamat / GABA-Verhältnis zeigt keine Differenzierung zwischen Käfig-Einzeltieren mit Laufrad ($7,40 \pm 0,49$; $n = 5$), Käfig Paar- und Open Field Paar-Mäusen mit Laufrad ($7,60 \pm 0,29$; $n = 18$) und Open Field Paar-Tieren ohne Laufrad ($8,00 \pm 0,31$; $n = 5$, Abb. 29 B).

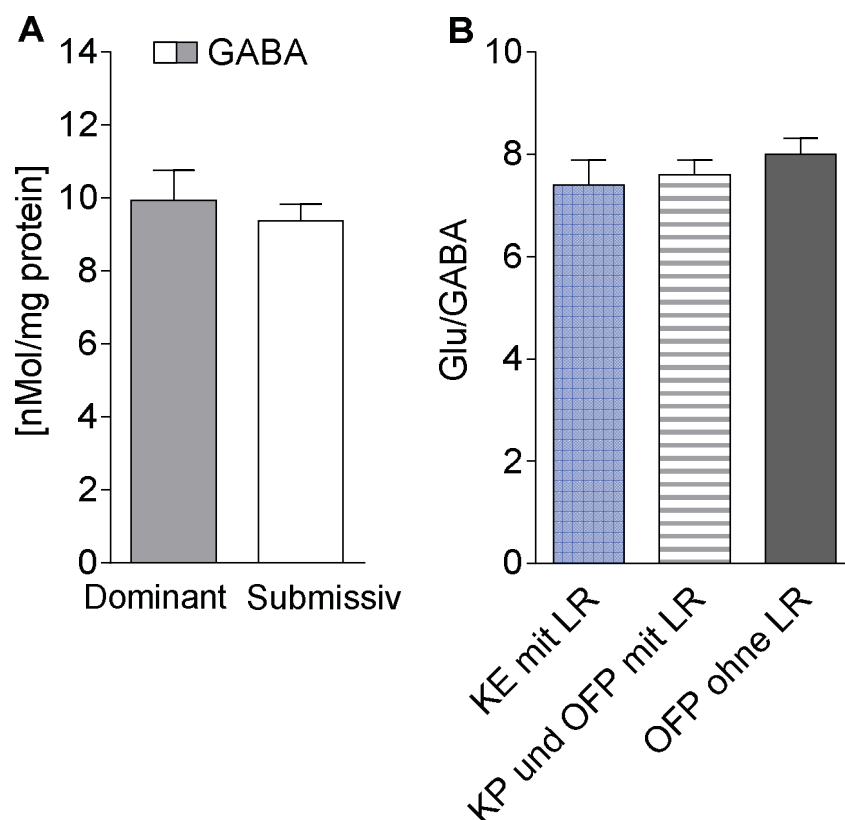


Abbildung 29 A: Darstellung vom GABA-Gehalt dominanten und submissiven Käfig- und Open Field-Paar-Mäusen im V1 beider Hemisphären. Es gibt keine Unterschiede im GABA-Gehalt von dominanten und submissiven KP- und OFP-Mäusen mit Zugang zu einem Laufrad ($p = 0,6$; $n = 18$, gepoolte Daten gezeigt). **B:** Darstellung des Verhältnisses von Glutamat und GABA im V1 beider Hemisphären. Es gibt keinerlei Unterschiede im Glutamat/GABA-Verhältnis von KE mit LR ($n = 5$), KP und OFP mit LR ($n = 18$) und OFP ohne LR ($n = 4$).

Wie in Abbildung 30 A zu sehen ist, konnte nachgewiesen werden, dass Glutamin bei Open Field Paar-Tieren ohne Laufrad, im Vergleich zu dominanten Paar-Tieren im Käfig und Open Field mit Laufrad, signifikant niedriger war (Käfig Paar und Open Field Paar mit LR dominant: $3,70$ nMol/mg Protein $\pm 1,42$ vs. Open Field Paar ohne LR: $2,69$ nMol/mg Protein $\pm 1,79$; $p \leq 0,05$; t-Test; $n = 13$). Auch konnte gezeigt werden, dass Glutamin bei Einzeltieren mit Laufrad deutlich höher war, als bei Open Field Tieren ohne Laufrad (Einzelkäfig mit LR: $2,22$ nMol/mg Protein $\pm 1,13$ vs. Open Field Paar ohne LR: $2,69$ nMol/mg Protein $\pm 1,79$; $p \leq 0,05$; t-Test; $n = 9$).

Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass das Vorhandensein eines Laufrades und dessen uneingeschränkte Nutzung die Exzitation erhöht, im Gegensatz zu Mäusen die kein Laufrad zur Verfügung haben, oder zu submissiven Tieren, die es nur selten nutzen dürfen. Doch selbst die submissiven Käfig- und Open Field-Mäuse mit Laufrad haben einen tendenziell höheren Glutamingehalt, als die Open Field-Mäuse ohne Laufrad (Käfig Paar und Open Field Paar mit LR submissiv: $2,40$ nMol/mg Protein $\pm 5,18$ vs. Open Field Paar ohne LR: $2,69$ nMol/mg Protein $\pm 1,79$; $p = 0,15$; t-Test; $n = 13$).

In Abbildung 30 B ist jedoch zu sehen, dass das Glutamin/Glutamat-Verhältnis zwischen den Versuchsgruppen keinen Unterschied aufweist (Käfig Einzeln mit LR: 0,53 nMol/mg Protein \pm 0,02; n = 5, Käfig Paar und Open Field Paar mit LR: 0,56 nMol/mg Protein \pm 0,03; n = 18, und Open Field Paar ohne LR: 0,48 nMol/mg Protein \pm 0,02; n = 5).

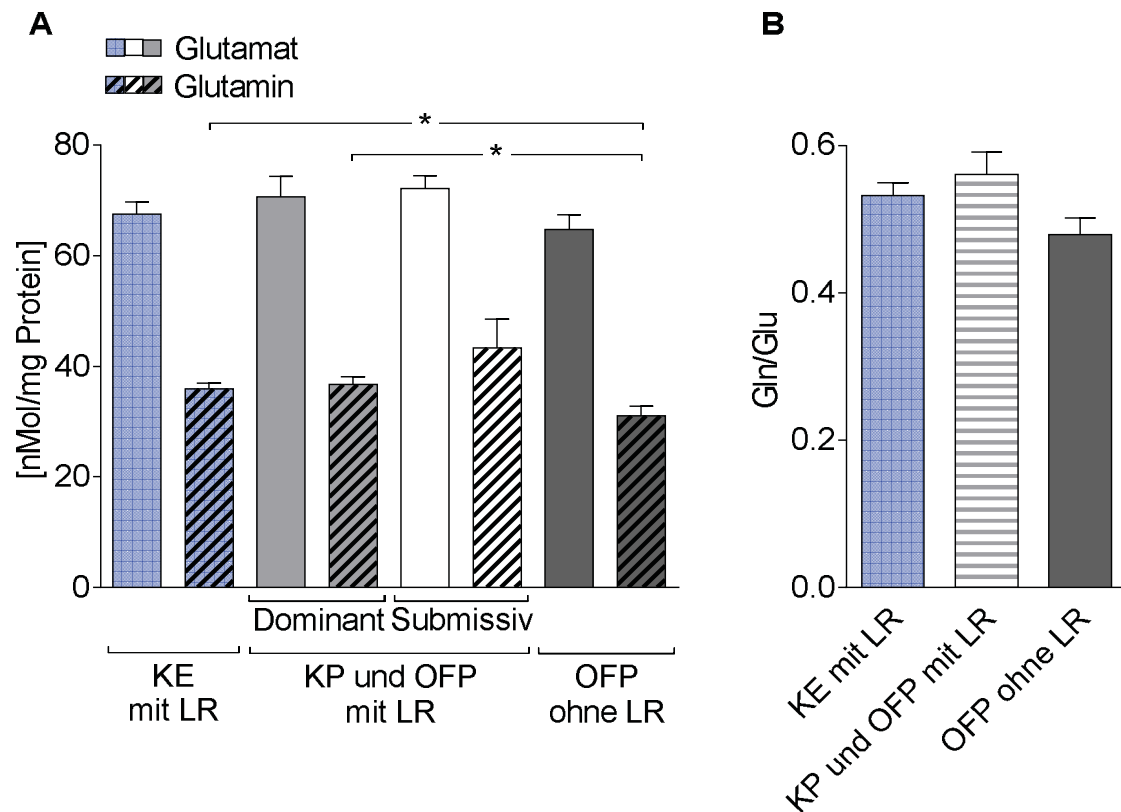


Abbildung 30 A: Darstellung des Glutamat- und Glutamingehalts von Käfig Einzel- (KE) Käfig Paar- (KP) und Open Field Paar- (OFP) Mäusen mit und ohne Laufrad (LR) im primären visuellen Kortex beider Hemisphären. Der Gehalt von Glutamat und Glutamin wurde im V1 mittels HPLC bestimmt. Hellgraue Balken repräsentieren dominante Tiere, weiße Balken die Submissiven. Balken ohne Pattern stellen den Glutamatgehalt (5-HT) dar, Balken mit schwarzen, schrägen Streifen stellen den Gehalt von Glutamin dar. Es gibt einen signifikanten Unterschied im Glutamingehalt zwischen KE mit LR und OFP ohne LR ($p \leq 0,05$, $n = 9$) und zwischen dominanten Paar-Mäusen mit LR und OFP-Mäusen ohne LR ($p \leq 0,05$; $n = 13$). **B:** Darstellung des Umsatzes zwischen Glutamin und Glutamat (Gln/Glu) von Käfig Einzel- (KE) Käfig Paar- (KP) und Open Field Paar- (OFP) Mäusen mit und ohne Laufrad (LR) im V1 beider Hemisphären. Hellgraue Balken symbolisieren die Werte von Einzelkäfig-Mäusen mit Zugang zu einem Laufrad, weiße Balken zeigen die Werte von dominanten und submissiven Käfig Paar- und Open Field Paar-Mäusen (gepoolte Daten gezeigt) mit Laufrad und dunkelgraue Balken demonstrieren die Open Field Paar-Tiere ohne Laufrad. Es gab keine Unterschiede im Glutamat-Umsatz (Gln/Glu-Verhältnis) zwischen Einzelkäfig-Mäusen mit Laufrad ($n = 5$), Paarmäusen mit Laufrad ($n = 18$) und Open Field Paar-Mäusen ohne Laufrad ($n = 4$).

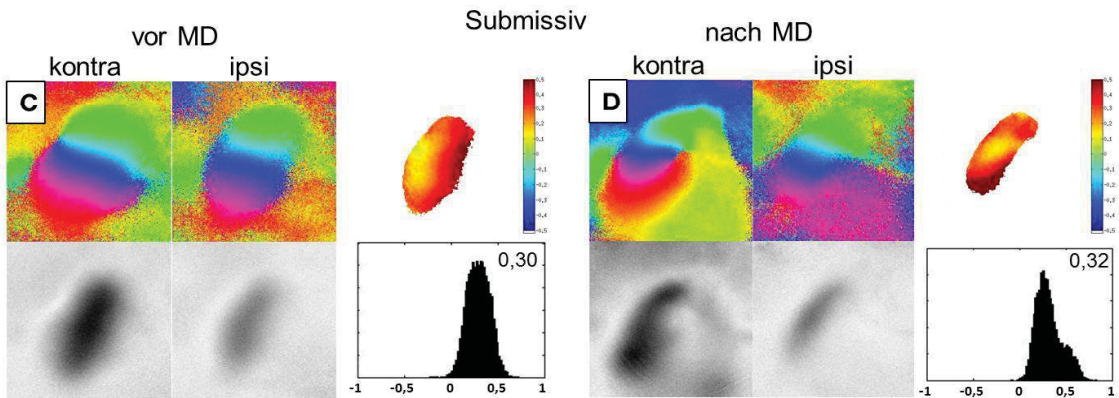
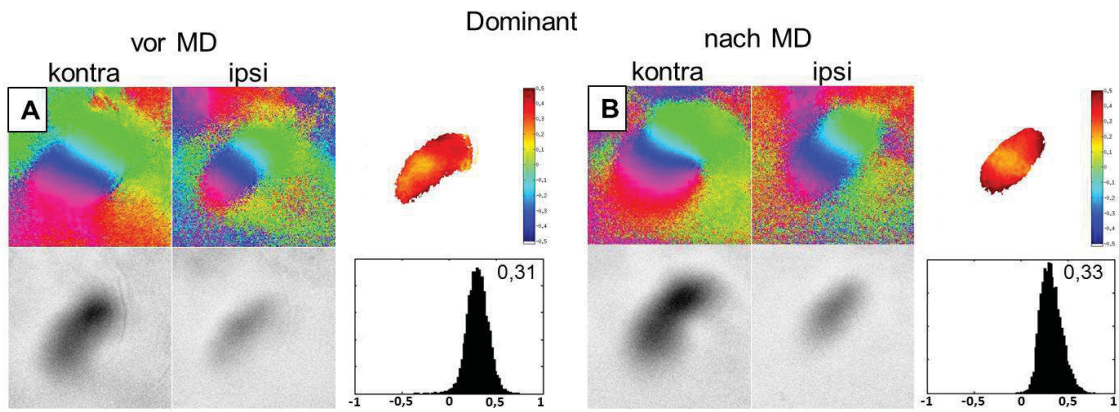
Um zu überprüfen, ob bei sozial dominanten, männlichen Mäusen Inhibition und Exzitation zwar keine hinreichenden, aber vielleicht dennoch notwendige Faktoren für die Wiederherstellung der ODP darstellen, wurden zwei Gruppen von Mäusepaaren entweder mit dem GABA-Rezeptoragonist Diazepam oder dem NMDA-Rezeptorantagonist CPP behandelt.

Das Ergebnis dieser Behandlung veranschaulicht Abbildung 31, in welcher zu sehen ist, dass Diazepam-Behandlung (A-D) die Plastizität der dominanten Mäuse inhibiert. Die stets dunkleren Aktivitätsflecken der kontralateralen Aktivitätsarten, die in warmen Farben dargestellte 2-D Okulardominanzkarte und die deutlich positiven ODIs sowohl vor als auch nach der MD

weisen darauf hin, dass die okulare Dominanzplastizität unterdrückt wurde (Abb. 31 A, B). Ähnlich verhält es sich bei den submissiven Tieren. Auch hier wurde keine OD-Plastizität nach der MD festgestellt (Abb. 31 C, D).

Abbildung 31 zeigt weiterhin die Auswirkungen der CPP-Behandlung (E-H) auf die OD-Plastizität dominanter und submissiver Käfig Paar-Mäuse. Auch hier kann wieder anschaulich dargestellt werden, dass bei den dominanten Mäusen keinerlei Plastizität nach 4-tägiger MD festgestellt werden konnte, denn Aktivitätskarten, 2-D Okulardominanzkarten und die OD-Histogramme mit positiven ODIs unterscheiden sich vor und nach der MD fast gar nicht (Abb. 31 E, F). Dies kann man auch bei den submissiven Käfig Paar-Tieren beobachten, da auch in dieser Gruppe erwartungsgemäß keine ODP induziert werden konnte (Abb. 31 G, H).

Käfig Paar mit Laufrad + Diazepam



Käfig Paar mit Laufrad + CPP

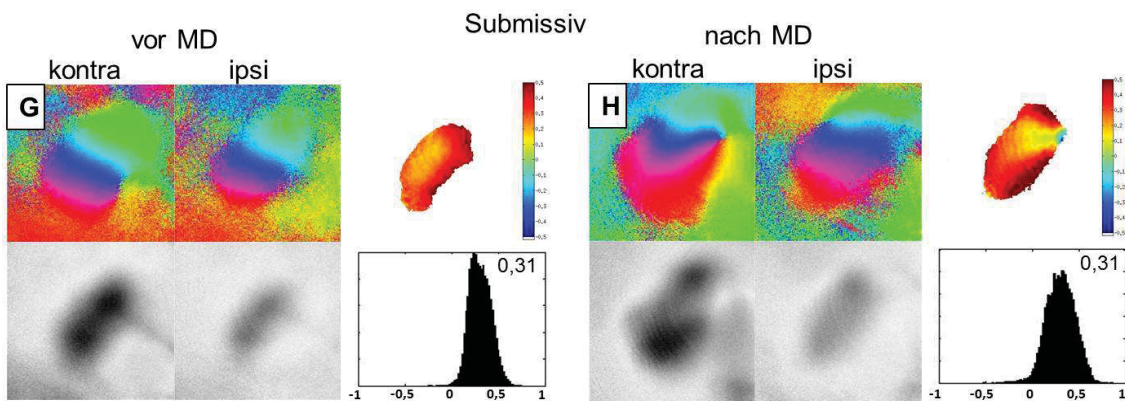
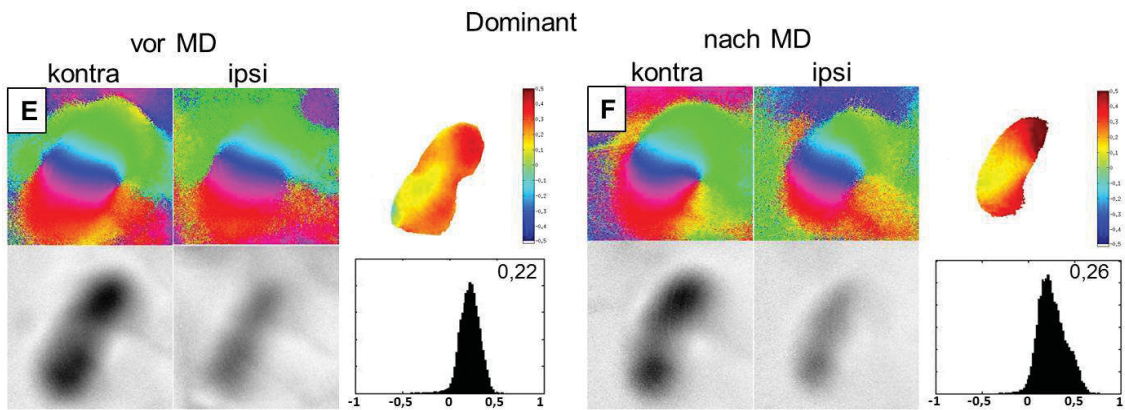


Abbildung 31: Darstellung der okularen Dominanz von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit Diazepam- (A-D) bzw. CPP- (E-H) Behandlung. Dargestellt sind repräsentative Karten einer Messreihe, die aus dem optischen Ableiten intrinsischer Signale hervorgegangen sind. Oben links dargestellt sind die Phasenkarten, unten links die Aktivitätskarten. Rechts oben befindet sich die 2-D okulare Dominanzkarte, welche entweder kontralaterale (warme Farben) oder ipsilaterale Dominanz (kühle Farben) anzeigt. Rechts unten ist das Histogramm mit der pixelweisen Verteilung der okularen Dominanz vom kontralateralen bzw. ipsilateralen Auge zu sehen. Rechts oben im Histogramm befindet sich der okulare Dominanzindex, welcher in dieser Messreihe entstanden ist. Oben in der Grafik befinden sich die Karten der dominanten Tiere, wobei die linke Seite die Werte vor der MD und die rechte Seite die Werte nach der MD darstellt. Unten befinden sich dementsprechend die Karten der submissiven Tiere vor MD (links) und nach MD (rechts). **A:** Bei den dominanten Tieren ($n = 4$) ist vor der MD deutlich kontralaterale Dominanz zu erkennen, da der Aktivitätsfleck vom kontralateralen Auge deutlich dunkler ist, als der vom ipsilateralen Auge. Die 2-D Okulardominanzkarte erscheint ausschließlich in warmen Farben und der ODI liegt im positiven Bereich. **B:** Auch nach 4-tägiger MD gab es keine Veränderung der okularen Dominanz. Die Diazepam-Behandlung hat somit die OD-Plastizität der adulten dominanten Tiere verhindert. **C, D:** Erwartungsgemäß gab es in der submissiven Gruppe ($n = 4$) nach 4d MD ebenfalls keine Veränderung der okularen Dominanz. Es konnte abermals keine Plastizität festgestellt werden. **E, F:** Die Behandlung der dominanten Tiere ($n = 5$) mit dem NMDA-Rezeptorantagonist CPP hat die okulare Dominanzplastizität nach 4d MD aufgehoben. Es konnten keinerlei Unterschiede vor und nach MD im Antwortverhalten der beiden Augen festgestellt werden. **G, H:** Auch bei den submissiven CPP-behandelten Mäusen ($n = 5$) konnte keine Verschiebung der okularen Dominanz nach der 4-tägigen MD festgestellt werden. Die 2-D okularen Dominanzkarten erscheinen ausschließlich in warmen Farben der der ODI lag im deutlich positiven Bereich.

Die quantifizierten Optical Imaging-Ergebnisse wurden in Abbildung 32 nochmals grafisch dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass die OD-Plastizität bei dominanten Käfig Paar-Mäusen sowohl durch Diazepam ($0,25 \pm 0,04$ vs. $0,24 \pm 0,02$, $p = 0,7$; t-Test, $n = 4$) als auch CPP ($0,27 \pm 0,03$ vs. $0,23 \pm 0,05$, $p = 0,3$; t-Test, $n = 5$) aufgehoben wurde, denn die ODIs unterschieden sich vor und nach der MD nicht signifikant. Wie üblich zeigten die submissiven Käfig Paar-Tiere keine OD-Plastizität, denn auch in dieser Gruppe unterschieden sich die ODIs nicht, weder unter Diazepam-Behandlung ($0,24 \pm 0,02$ vs. $0,23 \pm 0,04$, $p = 0,7$; t-Test, $n = 4$) noch unter CPP-Behandlung ($0,29 \pm 0,02$ vs. $0,27 \pm 0,02$, $p = 0,08$; t-Test, $n = 5$). Da die Vehikelgruppe in die ANOVA eingeschlossen wurde, gab es jedoch signifikante Wechselwirkungen zwischen der 4-tägigen MD (Diazepam: $F_{1,12} = 11,084$, $p \leq 0,001$; CPP: $F_{1,14} = 31,116$, $p \leq 0,001$) und der Behandlung (Diazepam: $F_{1,12} = 11,64$, $p \leq 0,01$; CPP: $F_{1,14} = 15,628$, $p \leq 0,001$). Durch post-hoc-t-Tests konnten diese Effekte darauf zurückgeführt werden, dass in der Vehikelgruppe eine starke OD-Verschiebung bei dominanten Käfig Paar-Tieren festgestellt wurde ($0,22 \pm 0,03$ vs. $0,01 \pm 0,03$, $p \leq 0,001$; t-Test, $n = 4$), wodurch sich die Werte signifikant von den entsprechenden Behandlungsgruppen unterschieden (Diazepam: $p \leq 0,001$ bzw. CPP: $p \leq 0,01$). Die ODIs der submissiven Vehikel-Tiere unterschieden sich vor und nach der MD nicht ($0,21 \pm 0,01$ vs. $0,22 \pm 0,03$, $p = 0,8$; t-Test, $n = 4$), jedoch gab es einen signifikanten Unterschied zwischen dominanten und submissiven Vehikel-Tieren nach der MD ($0,01 \pm 0,02$ vs. $0,22 \pm 0,03$, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 4$).

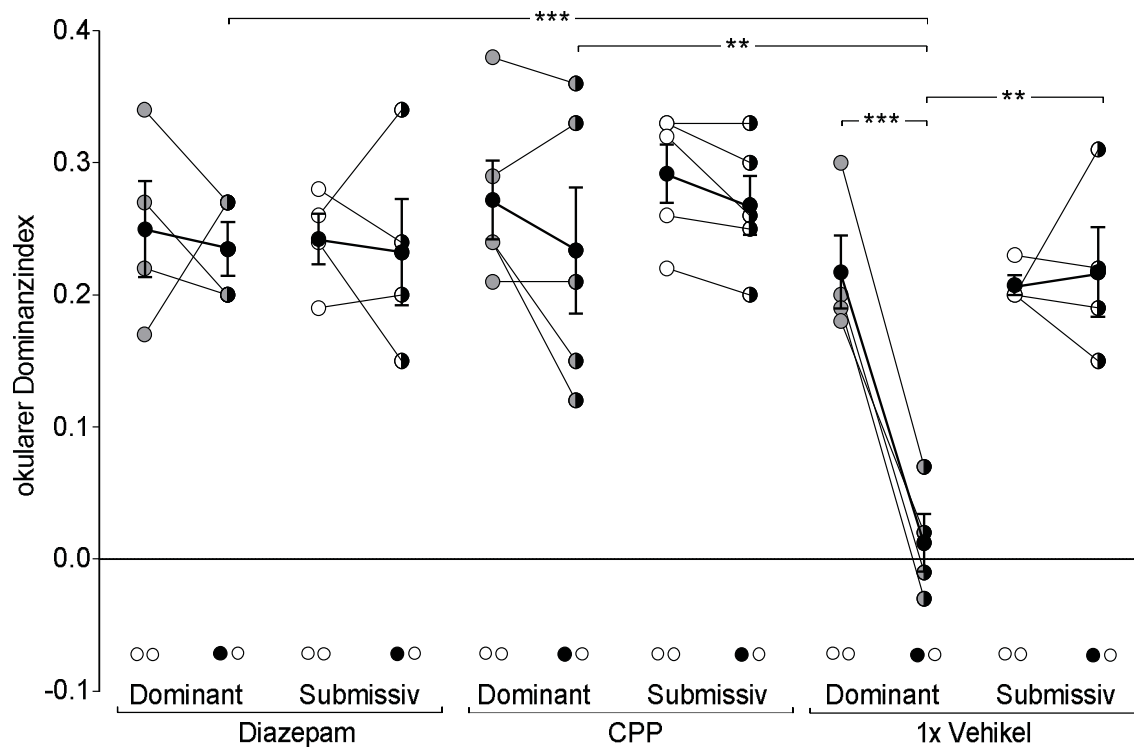


Abbildung 32: Darstellung des okularen Dominanzindex' von Käfig Paar Laufrad-Tieren vor und nach 4d MD mit Diazepam-, CPP- bzw. Vehikel-Behandlung. Positive ODIs zeigen kontralaterale Dominanz, negative ODIs ipsilaterale Dominanz. Jeder Kreis zeigt den ODI eines Tieres, der aus dem Mittelwert von mindestens 3 ODIs einer Messreihe entstanden ist. Graue Kreise symbolisieren die dominanten Tiere, weiße Kreise die submissiven Tiere. Volle Kreise stellen die Werte vor der MD dar, halbe Kreise die Werte nach der MD. Volle und halbe Kreise sind jeweils mit einer Linie verbunden und stellen die Werte vor und nach der MD eines einzelnen Tieres dar. Die Tiere waren ihre eigenen Kontrollen. Schwarze Kreise zeigen den Mittelwert innerhalb einer Gruppe. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Weiße Kreise unterhalb der ODI-Werte symbolisieren offene Augen (vor MD), schwarze Kreise geschlossene, kontralaterale Augen (nach MD). Anhand der ODI-Werte ist gut zu erkennen, dass dominante ($p = 0,7$; $n = 4$) und submissive Tiere ($p = 0,7$; $n = 4$), die mit dem GABA-Rezeptoragonist Diazepam behandelt wurden keine Plastizität aufwiesen. Ebenso verhält es sich in der Gruppe der dominanten ($p = 0,3$; $n = 5$) und submissiven Tiere ($p = 0,8$; $n = 5$), die mit dem NMDA-Rezeptorantagonist CPP behandelt wurden, denn auch hier konnte keine okulare Dominanzplastizität nach 4 tägiger MD ausgemacht werden. Unterdessen wurde die okulare Dominanzplastizität der dominanten Käfig Paar-Mäuse der Vehikel-Gruppe signifikant in Richtung des offenen, ipsilateralen Auges verschoben ($p \leq 0,001$; $n = 4$). Die submissiven Tiere dieser Gruppe zeigten weiterhin keinen Unterschied nach der MD ($p = 0,8$; $n = 4$).

In Abbildung 33 ist dargestellt, dass in allen mit Diazepam behandelten Gruppen die durch kontra- oder ipsilaterale Stimulation hervorgerufene V1-Aktivität bei dominanten Tieren unverändert blieb (kontra vor MD: $[3,44 \pm 0,32] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,01 \pm 0,23] \times 10^{-4}$, $p = 0,3$; ipsi vor MD: $[2,62 \pm 0,35] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,08 \pm 0,15] \times 10^{-4}$; $p = 0,6$; t-Test, $n = 4$). Dies war auch bei den submissiven Tieren der Fall (kontra vor MD: $[4,16 \pm 0,32] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,35 \pm 0,49] \times 10^{-4}$, $p = 0,2$; ipsi vor MD: $[2,52 \pm 0,17] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,34 \pm 0,39] \times 10^{-4}$; $p = 0,7$; t-Test, $n = 4$).

Die kortikale Reaktionsstärke der kontralateralen und ipsilateralen Augen blieb auch bei den dominanten CPP-behandelten Tieren nach 4-tägiger MD erhalten (kontra vor MD: $[3,77 \pm 0,23] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,71 \pm 0,24] \times 10^{-4}$, $p = 0,9$; ipsi vor MD: $[2,56 \pm 0,26] \times 10^{-4}$; vs. ipsi

nach MD: $[2,67 \pm 0,10] \times 10^{-4}$, $p = 0,7$; t-Test, $n = 5$). Gleiches gilt auch für die submissiven CPP-behandelten Tiere (kontra vor MD: $[3,41 \pm 0,26] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,87 \pm 0,15] \times 10^{-4}$, $p = 0,2$; ipsi vor MD: $[1,98 \pm 0,16] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[2,34 \pm 0,17] \times 10^{-4}$, $p = 0,2$; t-Test, $n = 5$).

Die starke OD-Verschiebung der dominanten Vehikel-Tiere war auch hier auf eine Zunahme der kortikalen Antwortstärke des offenen, ipsilateralen Auges zurückzuführen (ipsi vor MD: $[2,74 \pm 0,18] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[3,66 \pm 0,35] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 4$). Die Reaktion der kontralateralen Augen blieb gleich (kontra vor MD: $[3,68 \pm 0,24] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[3,57 \pm 0,30] \times 10^{-4}$, $p = 0,8$; t-Test, $n = 4$). Die Werte der Tiere, die einmal täglich eine Vehikel-Injektion erhielten, ähneln daher unbehandelten Tieren. Die Antwortreaktion im V1 der submissiven Kontrolltiere, ausgehend von kontra- und ipsilateralen Augen, änderte sich nach 4 Tagen MD nicht.

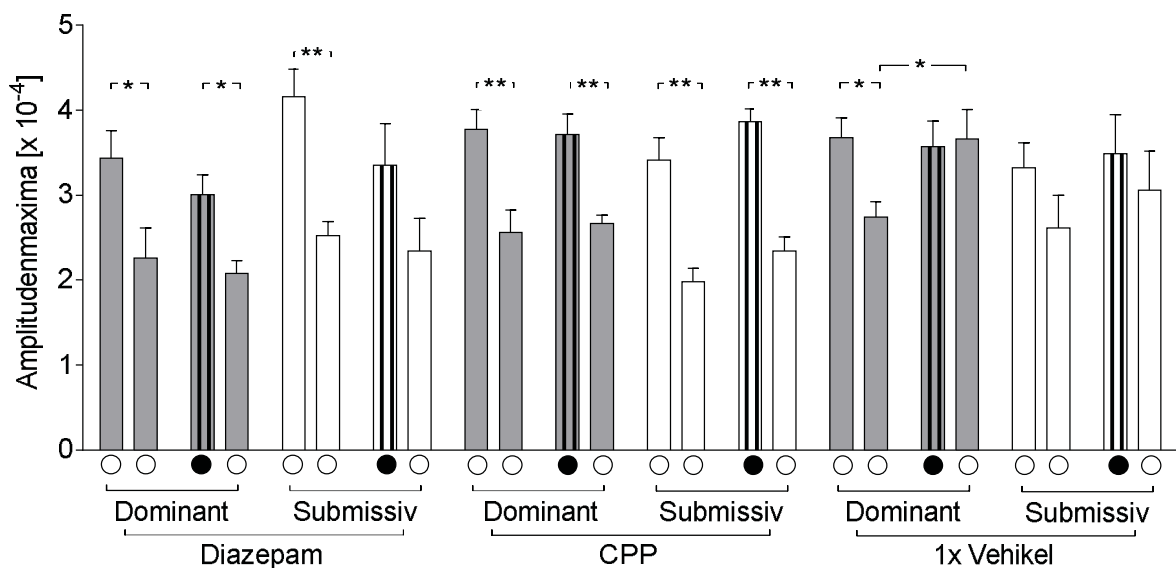
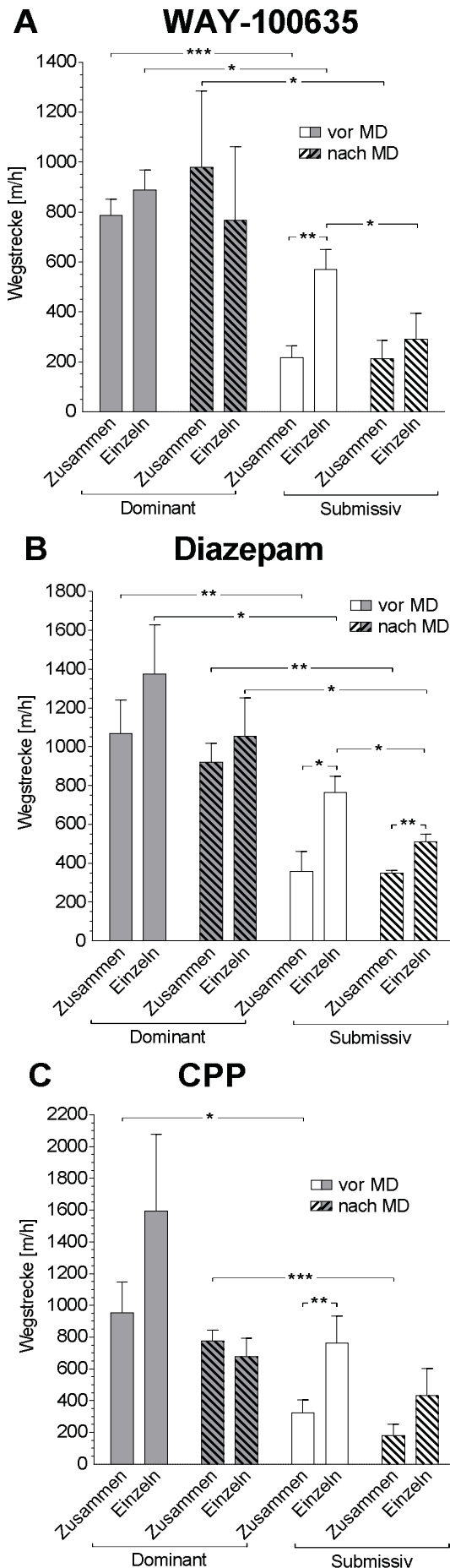


Abbildung 33: Darstellung der Amplitudenmaxima von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit WAY-100635- bzw. Vehikel-Behandlung. Amplitudenmaxima repräsentieren die stärkste Aktivität im linken binokularen visuellen Kortex, welche von visueller Stimulation des kontralateralen oder ipsilateralen Auges ausgelöst wird. Graue Balken (links) zeigen die dominanten Mäusen, weiße Balken (rechts) die submissiven. Balken ohne Pattern und weiße Kreise unter den Balken repräsentieren offene Augen, Balken mit schwarzen Längsstreifen und schwarze Kreise repräsentieren das geschlossene kontralaterale Auge nach 4d MD. Die horizontal aufgetragenen Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Es gab keinen Unterschied der okularen Dominanz zwischen dominanten ($n = 4$) und submissiven Mäusen ($n = 4$) der Diazepam-Gruppe vor und nach MD. In der CPP-Gruppe ($n = 10$) gab es ebenfalls keine Unterschiede der Antwortstärken vor und nach der MD, das Verhältnis der okularen Dominanz blieb gleich. Es besteht vor und nach der MD kontralaterale Dominanz. Die dominanten Mäuse der Vehikel-Gruppe zeigten eine signifikante Zunahme der Antwortstärke des ipsilateralen Auges nach der MD ($p \leq 0,05$; $n = 4$). Submissive Mäuse ($n = 4$) zeigten keinen Unterschied vor und nach MD.

Während der Behandlung mit WAY-100635, Diazepam und CPP, welche alle die OD-Plastizität verhinderten, wurde die Laufradnutzung täglich überwacht (Abb. 34). Obwohl die Medikamente einige globale Auswirkungen auf das Verhalten und folglich auf die Motivation das Laufrad zu nutzen hatten, änderten weder WAY-100635 (Abb. 34 A), Diazepam (Abb. 34 B) noch CPP (Abb.



34 C) die soziale Hierarchie zwischen den Käfig Paar-Mäusen. Dominante Mäuse liefen bei allen drei Behandlungsmethoden stets mehr als die submissiven Tiere, wobei Letztere das Laufrad umso mehr nutzen, wenn sie alleine im Laufradkäfig waren.

Der Serotoninrezeptor-Antagonist WAY-100635 erhöhte deutlich die Aggression der dominanten Maus. Infolgedessen verteidigte das dominante Tier seinen Zugang zum Laufrad, während der submissive Partner nach der Einleitung der Behandlung mit WAY-100635 noch ängstlicher wirkte. ANOVA bestätigte einen Dominanzeffekt ($F_{1,12} = 15,937$, $p \leq 0,01$).

Im Gegensatz dazu verminderten sowohl Diazepam als auch CPP die Laufradnutzung von dominanten und submissiven Mäusen gleichermaßen. Dies wurde durch den Faktor für wiederholte Messungen laut ANOVA bestätigt (Diazepam: $F_{1,12} = 3,432$, $p = 0,089$; CPP: $F_{1,14} = 5,537$, $p \leq 0,05$; ANOVA), jedoch blieb die soziale Dominanz der einflussreichste Faktor (Diazepam: $F_{1,12} = 21,948$, $p \leq 0,001$; CPP: $F_{1,14} = 12,656$, $p \leq 0,01$).

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Interferenz mit Serotonin-, GABA- oder der glutamatergen NMDA-Übertragung den sozialen Status nicht beeinflusst, um die OD-Plastizität von dominanten Mäusen zu verhindern. Sie arbeiten vielmehr unabhängig von der neuronalen Repräsentation der sozialen Hierarchie, vermutlich lokal im visuellen Kortex. Der soziale Rang ist also unabhängig von Serotonin, GABA und LTP.

Abbildung 34: Darstellung der Laufraddaten unter WAY-100635-, Diazepam- und CPP-Behandlung. Darstellung der zurückgelegten Wegstrecken in m/h von Open Field Paar Laufrad-Mäusen. Graue Balken (links) stellen die dominanten Mäuse dar, weiße Balken (rechts) die submissiven Tiere. Balken ohne Pattern zeigen die zurückgelegten Wegstrecken der Mäuse vor der MD und Balken mit schwarzen, schrägen Streifen nach der MD. Die jeweils linken Balken demonstrieren die Laufradleistung der Tiere, wenn sie zusammen im Käfig waren, die jeweils rechten Balken, wenn sie das Laufrad einzeln benutzen konnten. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar (SEM). Weder WAY-100635 (n = 8) (A), noch Diazepam (n = 8) (B), noch CPP (n = 10) (C) änderte die soziale Hierarchie zwischen den Mäusepaaren.

3.4 Die Dopamin-Innervation im medialen präfrontalen Kortex reguliert den Dominanzstatus bei adulten männlichen Mäusen, welche die adulte okuläre Dominanzplastizität beeinflusst.

Es wurde bereits gezeigt, dass der mediale präfrontale Kortex (mPFC) den Sozialstatus von adulten männlichen Mäusen reguliert (Wang et al., 2011) und dass mPFC-Neuronen während sozialen Interaktionen aktiv sind (Murugan et al., 2017; Liang et al., 2018). Zudem hat der mPFC Einfluss auf die Informationsverarbeitung im primären visuellen Kortex (Nguyen et al., 2015, Noudoost & Moore 2011), womit sich die Frage stellt, ob der mPFC möglicherweise auch dazu in der Lage ist die okuläre Dominanzplastizität im V1 zu beeinflussen. Daher wurde zunächst überprüft, ob der visuelle Kortex Input vom mPFC erhält. Dazu wurde ein retrogrades Tracing von anterioren und posterioren Positionen der binokularen Zone des visuellen Kortex an drei Mäusen durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abbildung 35 dargestellt. Tatsächlich wurden markierte Neuronen in tiefen Schichten der Subregionen des anterioren cingulären Kortex (ACC) gefunden. Ein sehr interessanter Seitenbefund ist, dass diese Projektionen topographisch angeordnet sind, wobei die ventral gelegenen Neuronen mehr Axone in der kaudalen Subregion des visuellen Kortex affektieren.

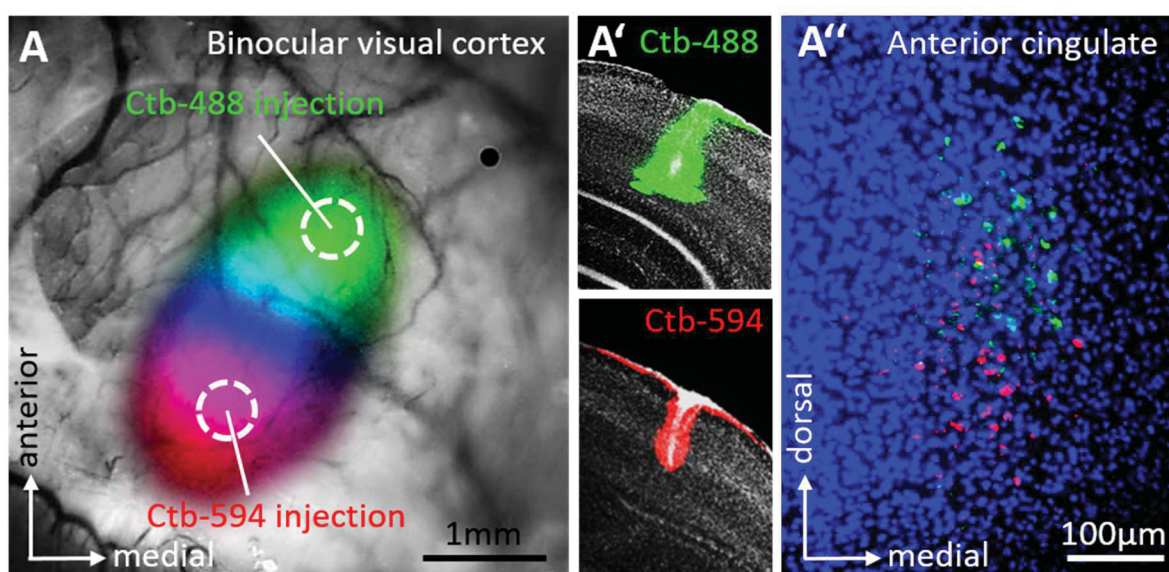


Abbildung 35: Darstellung der binokularen Zone des visuellen Kortex der linken Hemisphäre nach retrogradem Tracing. Ein grüner retrograder Tracer (CtB-488) wurde in den rostralen, ein roter Tracer (CtB-594) in den kaudalen visuellen Kortex von adulten männlichen Mäusen (n = 3) injiziert. Es wurden markierte Neuronen im anterioren cingulären Kortex gefunden (Marcel Isstas, Dr. Manuel Teichert).

Zusätzlich zu diesem Befund wurde der Dopamingehalt im mPFC mittels HPLC bestimmt (Abb. 36 A). In sieben von acht Fällen war der Dopamingehalt der dominanten Tiere höher als bei den submissiven Tieren eines Mäusepaars. Im Durchschnitt hatten dominante Mäuse $12,96 \pm 1,18$ nMol/mg Protein und submissive Mäuse $10,93 \pm 0,97$ nMol/mg Protein Dopamin im mPFC, ein Unterschied, der sich als signifikant erwies ($p \leq 0,05$; t-Test, $n = 16$). Daher spielt der Dopamingehalt im mPFC eine wichtige Rolle bei der Vermittlung zwischen sozialer Dominanz und okularer Dominanzplastizität. Der Dopamingehalt im V1 zwischen dominanten und submissiven Mäusen ergab keinen Unterschied (dominant: $2,27 \pm 0,41$ nMol/mg Protein vs. submissiv: $3,06 \pm 0,52$ nMol/mg Protein, $p = 0,3$; t-Test, $n = 21$; Abb. 36 B). Zudem wurde bereits gezeigt, dass Dopamin-Afferenzen nur von Kortizes höherer Ordnung aufgenommen werden, jedoch die primären sensorischen Kortizes keine oder nur sehr wenige Dopaminfasern besitzen (Berger et al., 1976; Kalsbeek et al., Jacob & Nienborg, 2018). Diese Aussage konnte in Abbildung 36 C durch den Vergleich des Dopamingehalts im mPFC und im V1, wofür dominante und submissive Mäuse gepoolt dargestellt wurden, bestätigt werden. Der Unterschied war hoch signifikant (DA mPFC: $11,94 \pm 0,78$ nMol/mg Protein vs. DA V1: $2,53 \pm 0,34$ nMol/mg Protein, $p \leq 0,001$; t-Test, $n = 37$). Es konnte somit bestätigt werden, dass die durch Dopamin vermittelte Regulierung der sozialen Dominanz und der ODP adulter männlicher Mäuse vom mPFC herrührt.

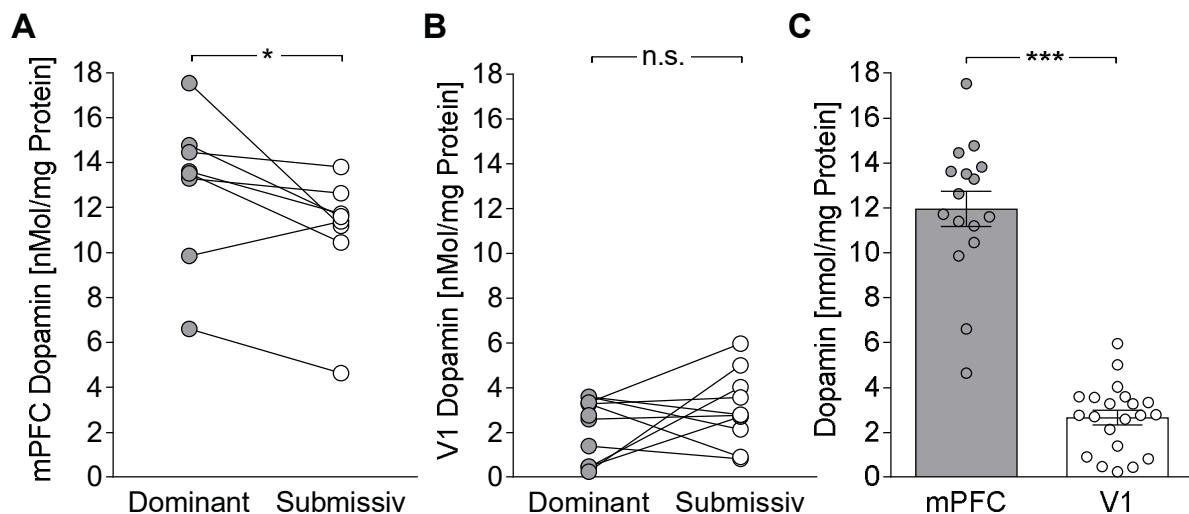


Abbildung 36 A: Darstellung des Dopamingehalts (DA) im medialen präfrontalen Kortex beider Hemisphären von Käfig Paar-Mäusen mit Zugang zu einem Laufrad. Der Gehalt von Dopamin wurde im mPFC mittels HPLC bestimmt. Graue Kreise repräsentieren dominante Tiere, weiße Kreise die Submissiven. Die Kreise sind jeweils mit einer Linie verbunden und stellen jeweils ein Mäusepaar dar. Der Dopamingehalt im mPFC war bei den dominanten Tieren signifikant höher, als bei den submissiven Tieren ($p \leq 0,05$; $n = 16$). **B:** Darstellung des Dopamingehalts (DA) im primären visuellen Kortex beider Hemisphären von Käfig Paar-Mäusen mit Zugang zu einem Laufrad. Im Dopamingehalt im V1 von dominanten und submissiven Tieren ergab keine Unterschiede ($p = 0,2$; $n = 21$). **C:** Vergleich des Dopamingehalts im mPFC und im V1. Der Dopamingehalt zwischen mPFC und V1 von dominanten und submissiven Mäusen ist hoch signifikant ($p \leq 0,001$; $n = 37$, gepoolt dargestellt).

Um diese Aussage zu untermauern, wurde die Dopaminübertragung im PFC bidirektional manipuliert. Eine niedrige Dosis des Neuroleptikums Zuclopenthixol (2 mg/kg) wurde den Mäusen verabreicht, um die Dopamintransmission zu inhibieren. Zuclopenthixol blockiert sowohl die D1- als auch die D2-Rezeptoren. Darüber hinaus reduziert die geringe Dosis Aggressionen bei Mäusen, hat jedoch keinen Einfluss auf das motorische Verhalten und wirkt daher im mPFC und nicht im Striatum (Manzaneque & Navarro 1999).

Tatsächlich reduzierte diese Intervention nicht nur die Lokomotion an sich ($F_{1,6} = 10,398$, $p \leq 0,05$; ANOVA) – wie man es von einem Neuroleptikum erwarten würde –, sondern verhinderte sogar gänzlich die unterschiedliche Laufradnutzung zwischen dominanten und submissiven Mäusen (Abb. 37 A). Während die dominanten Tiere vor der MD erwartungsgemäß signifikant mehr liefen als die submissiven Tiere, wenn sie zusammen im Laufradkäfig waren (dominant vor MD zusammen: $681,61 \pm 146,78$ m/h vs. submissiv vor MD zusammen: $229,73 \pm 41,09$ m/h, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 8$), liefen sie nach der MD auf nahezu gleichem Niveau, wie ihre submissiven Käfiggenossen (dominant nach MD zusammen: $281,34 \pm 57,99$ m/h vs. submissiv nach MD zusammen: $286,05 \pm 52,50$ m/h, $p = 1,0$; t-Test, $n = 8$). Die dominanten Tiere hörten während der Zuclopenthixol-Behandlung auf, ihr Laufrad zu verteidigen. Gemäß der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholungen ergab sich keine allgemeine Auswirkung der sozialen Dominanz ($F_{1,6} = 3,993$, $p > 0,05$), sondern eine Interaktion der sozialen Dominanz mit der Zuclopenthixol-Behandlung ($F_{1,6} = 8,439$, $p \leq 0,05$). Anhand von Post-hoc-Tests konnte nachgewiesen werden, dass das Laufen von dominanten Mäusen nur nach einer Zuclopenthixol-Behandlung signifikant reduziert war ($p \leq 0,05$ sowohl zusammen als auch einzeln im Laufradkäfig; t-Test, $n = 4$). Im Gegensatz dazu wurde die Laufaktivität von submissiven Mäusen in keiner Weise durch das Neuroleptikum beeinflusst.

Um die Dopaminübertragung im mPFC zu erhöhen, wurde der Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Methylphenidat-Hydrochlorid (Ritalin) systematisch an submissive Open Field Paar-Mäuse verabreicht. Hier ergab sich das Problem, dass der soziale Status ein relativer Begriff ist, sodass es logischerweise nicht zwei (von zwei) dominante Mäuse geben kann. Tatsächlich hatten vorläufige Versuche gezeigt, dass die Verabreichung des Arzneimittels an Mäuse, die sich in einem Standardkäfig befanden, zu einer eskalierten Gewalt führte, die nicht toleriert werden konnte. Daher musste auf das Open Field mit dem oben beschriebenen Laufrad-Paradigma zurückgegriffen werden, wo es beiden Mäusen möglich war Abstand zu halten. Doch auch im Open Field nahmen durch die Methylphenidat-Behandlung beider Mäuse die Attacken der dominanten Maus überhand. Aus diesem Grund wurde nur der submissiven Maus eine niedrige

Dosis Methylphenidat (3 mg/kg) injiziert, von der gezeigt wurde, dass sie die Dopaminübertragung im mPFC erhöht, jedoch nicht im Striatum (Koda et al., 2010).

Aufgrund der Methylphenidat-Behandlung wurde die Dominanzbeziehung zwischen den Mäusen tatsächlich mehrdeutig. Es wirkte so, als wäre diese teilweise umgekehrt bzw. rückgängig gemacht worden, denn die mit Methylphenidat behandelten submissiven Mäuse erhöhten ihre Laufradnutzung, indem sie sich gegenüber ihrem dominanten Partner entschieden durchsetzten (Abb. 37 B). Während vor der MD die Dominanzbeziehung noch eindeutig war, liefen die submissiven Tiere nach der MD und damit während der Behandlung sogar signifikant mehr als die dominanten Mäuse (dominant zusammen vor MD: $818,77 \pm 77,91$ m/h vs. submissiv zusammen vor MD: $642,70 \pm 61,70$ m/h, $p \leq 0,01$; dominant zusammen nach MD: $530,08 \pm 71,45$ m/h vs. submissiv zusammen nach MD: $1125,12 \pm 138,32$ m/h, $p \leq 0,01$; t-Test, $n = 8$). Das führte dazu, dass die dominanten Tiere nach der MD deutlich längere Wegstrecken zurücklegten, wenn sie alleine waren. Während dieses Muster auf eine vollständige Umkehrung der sozialen Hierarchie hindeutet, zeigten Verhaltensbeobachtungen viel agonistisches Verhalten und Konkurrenz um das Laufrad, was eher dafür spricht, dass die Rangfrage während der Methylphenidat-Behandlung ungeklärt blieb.

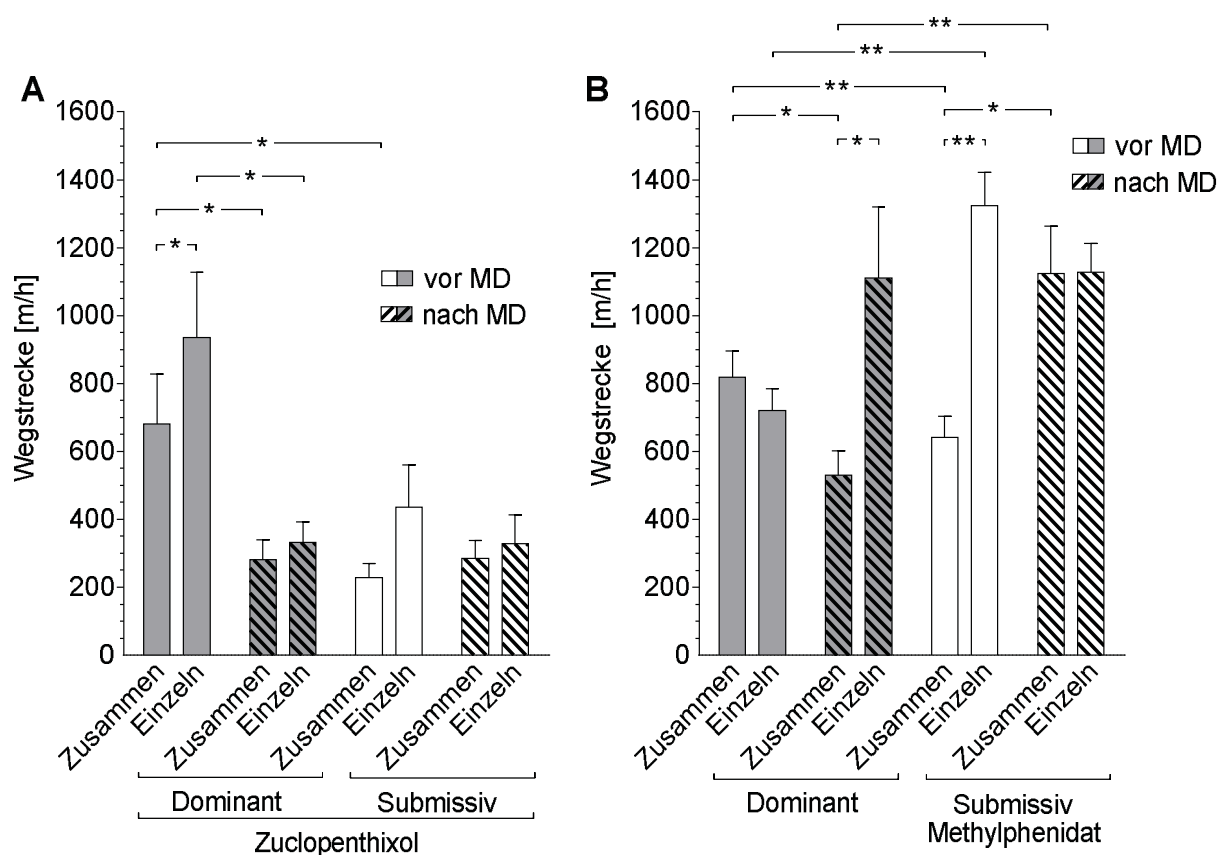
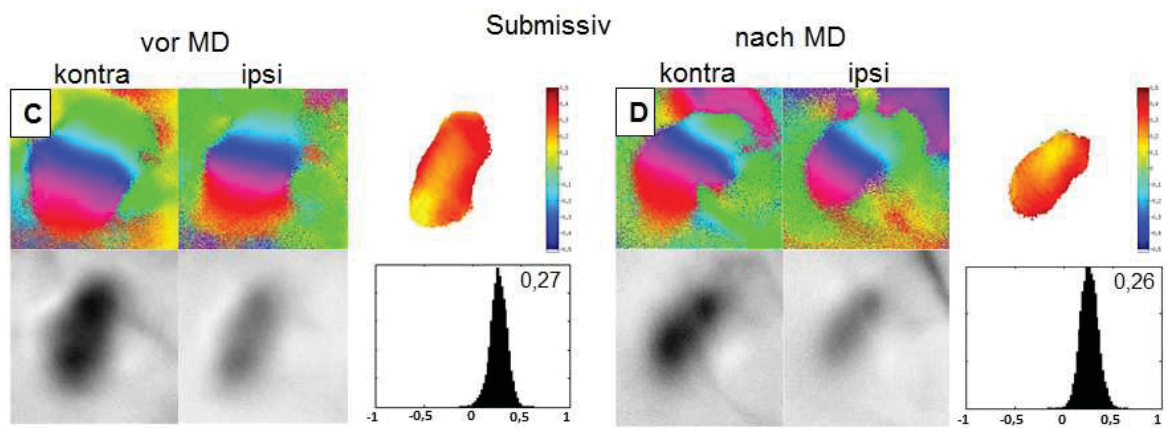
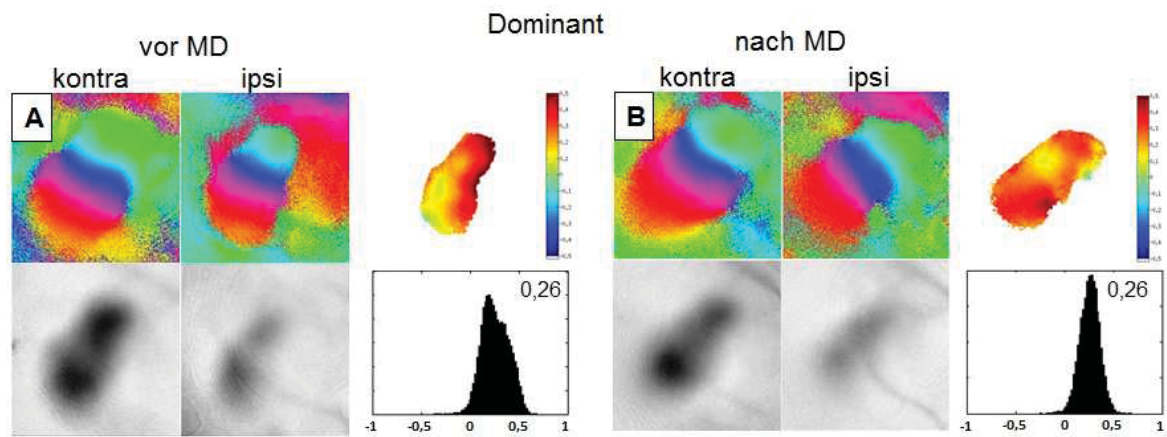


Abbildung 37: Darstellung der zurückgelegten Wegstrecken in m/h von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit Zuclopenthixol-Behandlung (A) und von Open Field Paar Laufrad-Mäusen mit Methylphenidat-Behandlung der submissiven Gruppe (B). Graue Balken (links) stellen die dominanten Mäuse dar, weiße Balken (rechts) die submissiven Tiere. Balken ohne Pattern zeigen die zurückgelegten Wegstrecken der Mäuse vor der MD und Balken mit schwarzen, schrägen Streifen nach der MD. Die jeweils linken Balken demonstrieren die Laufradleistung der Tiere, wenn sie zusammen im Käfig waren, die jeweils rechten Balken, wenn sie das Laufrad einzeln benutzen konnten. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar (SEM). A: Durch die Zuclopenthixol-Behandlung gab es in der Laufradnutzung keine Unterschiede mehr zwischen dominanten ($n = 4$) und submissiven ($n = 4$) Tieren. B: Die Dominanzbeziehung zwischen den Mäusepaaren wurde durch die Methylphenidat-Behandlung nahezu rückgängig gemacht. Submissive Tiere liefen zusammen nach der MD sogar signifikant mehr, als die dominanten Tiere ($p \leq 0,01$; $n = 8$).

Auch das optische Ableiten intrinsischer Signale zeigte, dass die Rangfolge der Mäusepaare nach der MD nicht mehr eindeutig bestimmt werden konnte. So sieht man in Abbildung 38 A-D repräsentative Karten vom mit Zuclopenthixol behandelten Käfig Paar-Tieren. Zwischen dominanten und submissiven Mäusen gab es vor der MD keinerlei Unterschied. Nach der MD konnte die OD-Plastizität der dominanten Tiere erfolgreich unterdrückt werden. Erwartungsgemäß ließ sich bei den submissiven Tieren nach der MD ebenfalls keine ODP feststellen.

Allerdings sieht man bei den Open Field Paar-Mäusen einen erstaunlichen Effekt. Sowohl die dominanten Tiere (Abb. 38 E, F) als auch die mit Methylphenidat behandelten submissiven Tiere (Abb. 38 G, H) zeigten nach der MD okulare Dominanzplastizität. Es ist bei beiden Gruppen zu erkennen, dass der Aktivitätsfleck der ipsilateralen Aktivitätskarte nach der MD stärker wird. Jedoch erscheinen die okularen Dominanzkarten nicht ausschließlich in warmen oder kalten Farben. Es sind beide Farbtemperaturen enthalten. Das bestätigt auch der ODI, der zwar weiterhin im positiven Bereich liegt, jedoch im Vergleich zum Kontrollimaging nach der Behandlung deutlich niedriger wurde.

Käfig Paar mit Laufrad + Zuclopenthixol



Open Field Paar mit Laufrad + Methylphenidat

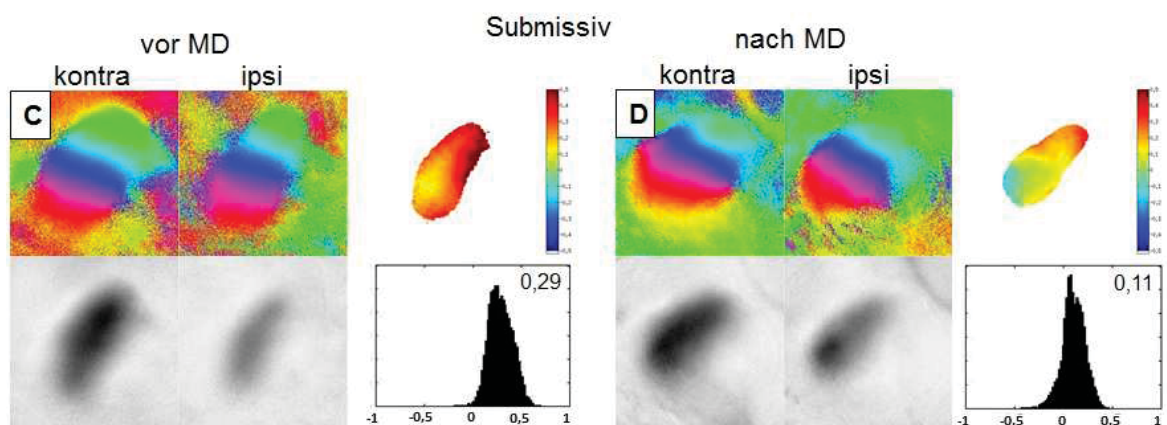
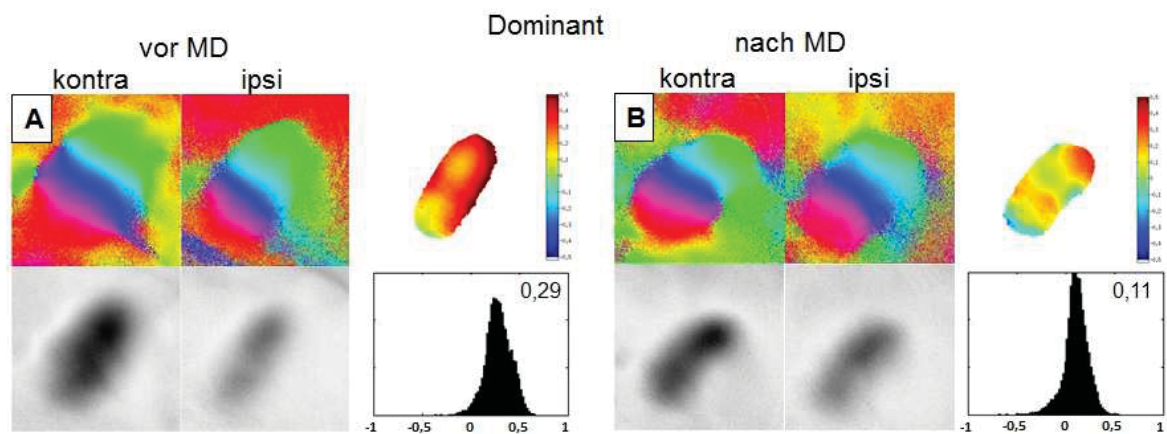


Abbildung 38: Darstellung der okularen Dominanz von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit Zuclopenthixol-Behandlung (A-D) bzw. von Open Field Paar Laufrad-Mäusen mit Methylphenidat-Behandlung der submissiven Maus E-H). Dargestellt sind repräsentative Karten einer Messreihe, die aus dem optischen Ableiten intrinsischer Signale hervorgegangen sind. Oben links dargestellt sind die Phasenkarten, unten links die Aktivitätskarten. Rechts oben befindet sich die 2-D okulare Dominanzkarte, welche entweder kontralaterale (warme Farben) oder ipsilaterale Dominanz (kühle Farben) anzeigt. Rechts unten ist das Histogramm mit der pixelweisen Verteilung der okularen Dominanz vom kontralateralen bzw. ipsilateralen Auge zu sehen. Rechts oben im Histogramm befindet sich der okulare Dominanzindex, welcher in dieser Messreihe entstanden ist. Oben in der Grafik befinden sich die Karten der dominanten Tiere, wobei die linke Seite die Werte vor der MD und die rechte Seite die Werte nach der MD darstellt. Unten befinden sich dementsprechend die Karten der submissiven Tiere vor MD (links) und nach MD (rechts). **A, B:** Bei den dominanten Tieren ($n = 4$), die mit dem Dopaminrezeptor-Antagonist Zuclopenthixol behandelt wurden, ist deutlich zu erkennen, dass der Aktivitätsfleck vom kontralateralen Auge vor und nach der MD stets stärker ist und somit kontralaterale Dominanz vorliegt. Die okulare Dominanzplastizität wurde somit durch die Behandlung verhindert. **C, D:** Auch in der submissiven Gruppe ($n = 4$) wurde keine Plastizität festgestellt, was die 2-D Okulardominanzkarten (warme Farben) und die positiven ODIs vor und nach der MD verdeutlichen. **E:** Dominante Mäuse ($n = 4$) zeigen vor der MD erwartungsgemäß eine kontralaterale Dominanz. Der Aktivitätsfleck des kontralateralen, rechten Auges ist sichtlich dunkler als der des ipsilateralen, linken Auges. Die 2-D Okulardominanzkarte wird in warmen Farben dargestellt und der ODI liegt im positiven Bereich. **F:** Nach der MD ist der Aktivitätsfleck des ipsilateralen Auges deutlich dunkler geworden, was heißt, dass die Antwortstärke, die vom ipsilateralen Auge ausging eindeutig angestiegen ist. **G:** Auch in der submissiven Gruppe ($n = 4$) ist deutlich zu sehen, dass vor der MD die okulare Dominanz ebenfalls auf dem kontralateralen Auge liegt. **H:** Erstaunlicherweise konnte bei den submissiven Tieren, die mit dem Dopaminrezeptor-Agonist Ritalin behandelt wurden, ein deutlicher Shift der okularen Dominanz zu Gunsten des ipsilateralen, offenen Auges nach 4d MD ausgemacht werden. Die Antworttendenz des ipsilateralen Auges wurde auffallend stärker, die 2-D Okulardominanzkarte erscheint nun nicht mehr ausschließlich in warmen Farben, sondern zudem auch in kühleren und der ODI-Wert sank im Vergleich zum Kontrollwert deutlich ab.

Die Quantifizierung der Optical Imaging Daten bestätigen die Ergebnisse: Eine Zuclopenthixol-Behandlung unterdrückte die OD-Plastizität dominanter Tiere (Abb. 39 A, $0,22 \pm 0,02$ vs. $0,20 \pm 0,02$, $p = 0,6$; t-Test, $n = 4$) und führte sogar zu signifikant erhöhten ODIs bei submissiven Mäusen nach 4-tägiger MD ($0,26 \pm 0,02$ vs. $0,31 \pm 0,03$, $p \leq 0,05$; gepaarter t-Test, $n = 4$). Die okulare Dominanz wurde laut ANOVA weder durch den sozialen Rang ($F_{1,6} = 5,118$, $p > 0,05$) noch durch die MD ($F_{1,6} = 5,345$, $p > 0,05$) beeinflusst. Es gab jedoch eine Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren ($F_{1,6} = 21,382$, $p \leq 0,01$), was auf die erhöhten ODIs bei submissiven Tieren zurückzuführen war.

Bemerkenswerterweise führte die Methylphenidat-Behandlung der submissiven Maus tatsächlich zu OD-Plastizität sowohl bei der ursprünglich dominanten als auch bei der submissiven Maus (Abb. 39 B). Wie erwartet zeigten die unbehandelten dominanten Mäuse eine starke Verschiebung der Okulardominanzplastizität in Richtung des offenen ipsilateralen Auges ($0,31 \pm 0,03$ vs. $0,16 \pm 0,02$, $p \leq 0,001$; t-Test, $n = 4$). Erstaunlicherweise zeigten die mit Methylphenidat behandelten submissiven Mäuse auch eine signifikante OD-Verschiebung ($0,30 \pm 0,04$ vs. $0,14 \pm 0,02$, $p \leq 0,05$; gepaarter t-Test, $n = 4$). Laut ANOVA hatte die MD einen signifikanten Einfluss auf die Daten ($F_{1,6} = 39,758$, $p \leq 0,001$), die soziale Dominanz jedoch nicht ($F_{1,6} = 0,115$, $p > 0,5$).

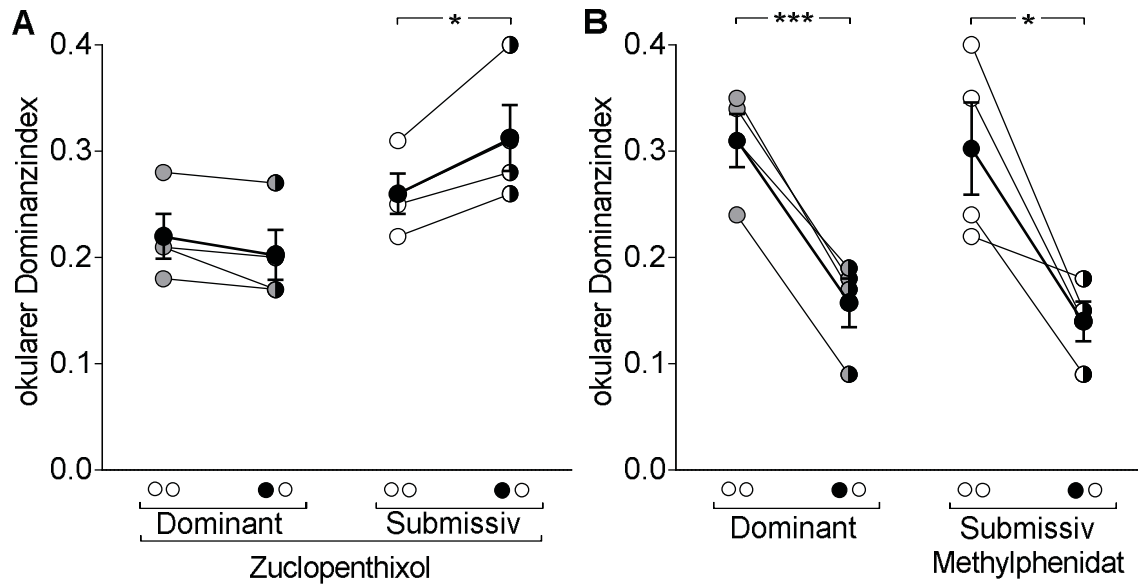


Abbildung 39 A: Darstellung des okularen Dominanzindex⁴ von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit Zuclopenthixol-Behandlung. Positive ODIs zeigen kontralaterale Dominanz, negative ODIs ipsilaterale Dominanz. Jeder Kreis zeigt den ODI eines Tieres, der aus dem Mittelwert von mindestens 3 ODIs einer Messreihe entstanden ist. Graue Kreise symbolisieren die dominanten Tiere, weiße Kreise die submissiven Tiere. Volle Kreise stellen die Werte vor der MD dar, halbe Kreise die Werte nach der MD. Volle und halbe Kreise sind jeweils mit einer Linie verbunden und stellen die Werte vor und nach der MD eines einzelnen Tieres dar. Die Tiere waren ihre eigenen Kontrollen. Schwarze Kreise zeigen den Mittelwert innerhalb einer Gruppe. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Weiße Kreise unterhalb der ODI-Werte symbolisieren offene Augen (vor MD), schwarze Kreise geschlossene, kontralaterale Augen (nach MD). Der Dopaminrezeptor-Antagonist Zuclopenthixol hat die okuläre Dominanzplastizität nach 4d MD der dominanten Tiere ($n = 4$) geblockt. Wie erwartet trat auch bei den submissiven Tiere derselbe Effekt ein: es konnte keine Plastizität nach 4-tägiger MD ausgemacht werden, jedoch stiegen die ODIs signifikant ($p \leq 0,05$; $n = 4$). **B: Darstellung des okularen Dominanzindex⁴ von Open Field Paar Laufrad-Mäusen mit Methylphenidat-Behandlung.** Obwohl der Dopaminrezeptor-Agonist Ritalin nur den submissiven Tieren, nicht aber den dominanten injiziert wurde, zeigten die dominanten Mäuse ($p \leq 0,001$; $n = 4$) dennoch einen signifikanten Shift der okularen Dominanzplastizität in Richtung des ipsilateralen Auges. Erstaunlicherweise zeigten die submissiven Tiere ($p \leq 0,05$; $n = 4$) ebenfalls Plastizität, da es nach 4d MD einen signifikanten Shift der okularen Dominanz zu Gunsten des ipsilateralen Auges gab.

Sowohl bei dominanten als auch submissiven Käfig Paar-Tieren, die mit Zuclopenthixol behandelt wurden, gab es keine Veränderungen der Amplitudendaten, denn vor und nach der MD verblieb die okuläre Dominanz auf dem kontralateralen Auge. Es kann jedoch eine Tendenz zur Reduktion der ipsilateralen Antwortstärke der submissiven Tiere beobachtet werden ($[3,08 \pm 0,25] \times 10^{-4}$ vs. $[2,55 \pm 0,26] \times 10^{-4}$, $p = 0,2$; t-Test, $n = 4$, Abb. 40 A), was die signifikant gestiegenen ODIs erklärt. Laut ANOVA hatte aber außer dem auffälligen Einfluss des Auges kein anderer Faktor einen signifikanten Einfluss.

Bei den Open Field Paar-Mäusen führte die OD-Verschiebung zwar nicht zu einem ausgeglichenen ODI von 0, dennoch konnte nach der MD bei dominanten Tieren eine signifikant und bei submissiven Tieren eine deutlich erhöhte Antwortreaktion, die vom offenen Auge ausgeht, festgestellt werden (Abb. 40 B, dominant: kontra vor MD: $[4,16 \pm 0,26] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[4,11 \pm 0,36] \times 10^{-4}$, $p = 0,9$; ipsi vor MD: $[2,39 \pm 0,22] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[3,47 \pm 0,36] \times 10^{-4}$, $p \leq 0,05$; t-Test, $n = 4$; submissiv: kontra vor MD: $[3,9 \pm 0,28] \times 10^{-4}$ vs. kontra nach MD: $[4,42 \pm 0,68] \times 10^{-4}$, $p = 0,4$; ipsi vor MD: $[2,42 \pm 0,28] \times 10^{-4}$ vs. ipsi nach MD: $[3,74 \pm 0,58] \times$

10^{-4} , $p = 0,09$; t-Test, $n = 4$). Es gab laut ANOVA eine Interaktion zwischen den Faktoren MD und Auge ($F_{1,6} = 48,148$, $p \leq 0,001$).

Damit konnte bestätigt werden, dass eine bidirektionale Manipulation der Dopamintransmission im mPFC den sozialen Status und das Verhalten von adulten männlichen Mäusen verändern kann. Entsprechend diesen Veränderungen wird auch die ODP im V1 mittels einer direkten Verbindung beider Kortizes modifiziert.

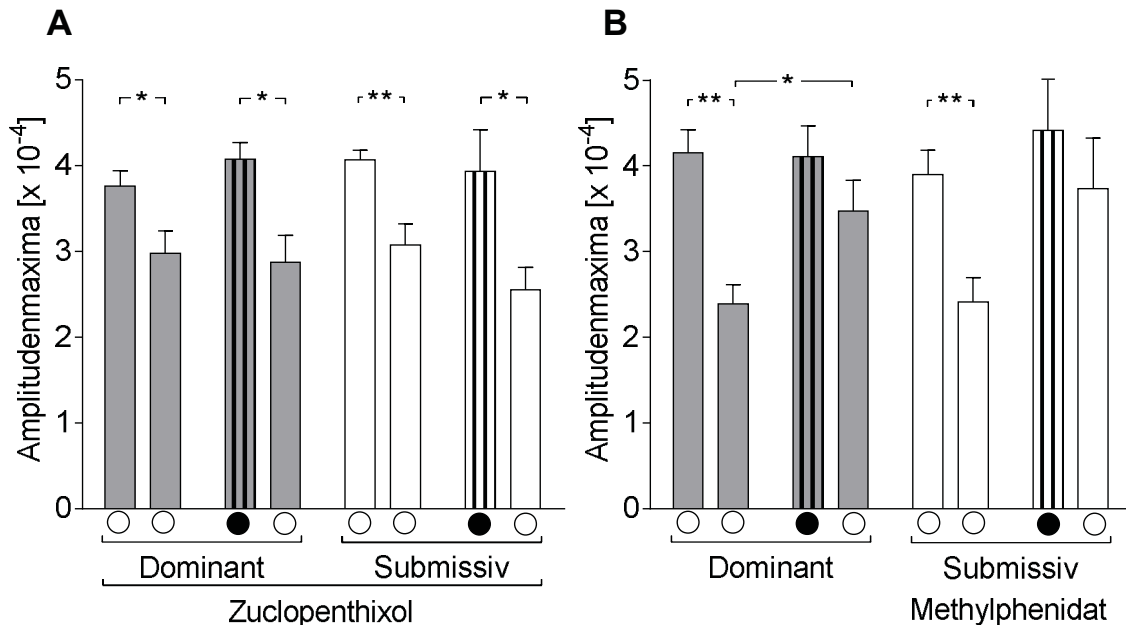


Abbildung 40 A: Darstellung der Amplitudenmaxima von Käfig Paar Laufrad-Mäusen mit Zuclopenthixol-Behandlung. Amplitudenmaxima repräsentieren die stärkste Aktivität im linken binokularen visuellen Kortex, welche von visueller Stimulation des kontralateralen oder ipsilateralen Auges ausgelöst wird. Graue Balken (links) zeigen die dominanten Mäuse, weiße Balken (rechts) die submissiven. Balken ohne Pattern und weiße Kreise unter den Balken repräsentieren offene Augen, Balken mit schwarzen Längsstreifen und schwarze Kreise repräsentieren das geschlossene kontralaterale Auge nach 4d MD. Die horizontal aufgetragenen Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Es gab keinen Unterschied der V1-Aktivität, die durch visuelle Stimulation des kontra- oder ipsilateralen Auges von dominanten ($n = 4$) oder submissiven Mäusen ($n = 4$) vor und nach MD hervorgerufen wurde. **B: Darstellung der Amplitudenmaxima von Open Field Paar Laufrad-Mäusen mit Ritalin-Behandlung.** Es gab einen signifikanten Unterschied in der Antwortstärke des ipsilateralen Auges von dominanten Tieren vor und nach MD ($p \leq 0,05$; $n = 4$). Auch bei den submissiven Tieren war eine starke tendenzielle Zunahme der Antwortstärke des ipsilateralen Auges nach der MD auszumachen ($p = 0,09$; $n = 4$).

4. Diskussion

In dieser Studie wurde zum ersten Mal der direkte Zusammenhang von sozialem Dominanzstatus und okularer Dominanzplastizität (ODP) gezeigt. Werden zwei Mäuse in einer großen Umgebung (Open Field) gehalten, konnte bei beiden Tieren ODP beobachtet werden (Balog et al., 2014). Wird nun allerdings der Platz geringer oder eine limitierte Ressource (Laufrad) eingeführt, wird die ODP beim submissiven Tier unterdrückt.

4.1 Methodische Überlegungen

Labormäuse laufen spontan, wenn sie Zugang zu einem Laufrad haben. Erstaunlicherweise kann dieses Verhalten auch bei Wildmäusen beobachtet werden, wenn Laufräder in der Natur platziert werden (Meijer & Robbers, 2014). Ein Laufrad ist demnach sehr beliebt bei Mäusen. In den letzten Jahren nahmen Laufradversuche bei Nagetieren aufgrund des Potenzials zur Verbesserung der kognitiven Funktionen (O'Callaghan et al., 2007; Creer et al., 2010), des emotionalen Verhaltens (Duman et al., 2008), der Förderung der synaptischen Plastizität (Zhao et al., 2006) und der Neurogenese (Van Praag et al., 1999; Ferreira et al., 2019) stark zu. Allerdings ist die neuronale Plastizität nicht allein auf Bewegung oder Aktivität an sich zurückzuführen. Es muss eine gewisse Schwelle im Laufverhalten erreicht werden, damit ein Belohnungseffekt entsteht, der auch nach Beendigung der körperlichen Betätigung erhalten bleibt und somit plastische Veränderungen hervorrufen kann. Das gelingt jedoch nur durch Langzeitnutzung des Laufrads durch die Tiere (Greenwood et al., 2011).

In dieser Studie wurde der soziale Status von zwei adulten männlichen Mäusen aufgrund der unterschiedlichen Laufradnutzung festgestellt. Die Tiere hatten ein durchschnittliches Alter von 380 Tagen und lernten sich erst zu Beginn des Experimentes kennen. Zusätzlich dienten ethologische Beobachtungen von agonistischem Verhalten mittels eines Ethogramms und das physische Erscheinungsbild, wie bspw. fehlende Vibrissen bei einer der beiden Mäuse, zur zweifelsfreien Bestätigung des Urteils, welches der beiden Tiere dominant und welches submissiv ist. Dieses neu etablierte Verfahren zur Dominanzbestimmung mittels des Laufrades wurde aus praktikablen Gründen verwendet, denn adulte männliche Mäuse, die von Versuchsbeginn, bis zum Versuchsende (d. h. mindestens 4 Tage) zusammen in einem Standardkäfig gehalten werden, zeigen kaum agonistisches Verhalten und scheinen sich gegenseitig zu tolerieren. Die ODP lässt sich aber dennoch nur bei einer der beiden Mäuse induzieren, woraus man schließen kann, dass es sehr wohl eine Hierarchie gibt und daher der soziale Rang etabliert wird, dies aber für den Experimentator nicht bzw. nur sehr schwer zu erkennen ist. Versuche mit klassischen Methoden zur Dominanzbestimmung, wie bspw. einer Variante des Tube-Tests (Malatynska et al., 2002) brachten

keinerlei schlüssige Ergebnisse. Daher wurden drei Kriterien aufgestellt: Erstens konnte nach dem Überführen in einen Laufradkäfig häufig asymmetrisches Aggressionsverhalten beobachtet werden, selbst wenn sich das Mäusepaar zuvor friedlich toleriert hatte. Zweitens zeigten dominante Mäuse häufig ein Verhalten, das „vigorous allogrooming“ genannt wird: Es tritt in einem agonistischem Kontext auf und wird auch als aggressive Pflege bezeichnet. Die Pflege besteht aus schnellen Knabbereien an einer Stelle, was auch das „Barbering“ impliziert (s. Punkt 2.1 „Versuchstiere und Haltungsbedingungen“). Der „Groomer“ setzt dabei die Zähne ein, sodass nicht nur die Vibrissen der „gepflegten“ Maus herausgerissen werden, sondern auch das Fell. Die gepflegte Maus bleibt unbeweglich und kann sogar in verschiedene Positionen geschoben werden. Jede plötzliche Bewegung kann einen Biss oder einen Tritt vom Groomer, bis hin zum Kampf auslösen (Charles & Garten, 1976; Miczek & de Boer 2009). Und drittens wurde beobachtet, dass ein Laufrad eine so begehrte Ressource ist, dass die Nutzung unter männlichen Mäusepaaren umkämpft ist. Durch den Vergleich der Verwendung des Laufrades durch Mäuse, die entweder eine Stunde zusammen oder eine halbe Stunde allein pro Tag im Laufradkäfig verbrachten, konnte man zweifelsfrei feststellen, dass in allen Fällen, in denen bereits die ethologischen Beobachtungen auf eine Dominanzbeziehung hinwiesen, die dominante Maus bei weitem mehr lief als die submissive. Aufgrund der Zeit, welche die Tiere allein im Laufradkäfig verbrachten, konnte daraufhin auch zweifelsfrei ausgeschlossen werden, dass die geringere Nutzung des Laufrades der submissiven Mäuse auf Desinteresse zurückzuführen war, denn diese liefen allein deutlich mehr als in Anwesenheit der dominanten Maus. Außerdem brachte diese Prozedur der submissiven Maus eine gewisse Laufzeit ein, die sich bei unbehandelten Mäusen nicht von der zurückgelegten Wegstrecke der dominanten Mäuse unterschied.

Es wurde bereits schlüssig gezeigt, dass ein Laufrad, das nur eine kurze Zeit am Tag und nur über wenige Tage während der monokularen Deprivation (MD) von den Mäusen verwendet werden konnte, bei adulten Tieren keine ODP auslöst (Balog et al., 2014). Daher ist die Nutzung des Laufrades als Auslöser für ODP in der vorliegenden Studie ebenfalls auszuschließen. Das zeigen auch die Ergebnisse von Versuchen mit Einzeltieren. Diese Mäuse hatten genau dieselbe Laufzeit im Laufradkäfig zur Verfügung, wie die Mäusepaare, nämlich 1½ Stunden pro Tag und dennoch konnte keine ODP nachgewiesen werden.

4.1.1 Lässt sich okulare Dominanzplastizität durch erhöhte Lokomotion induzieren?

Ausschlaggebend für die in dieser Dissertation präsentierten Experimente sind vor allem Studien, die gezeigt haben, dass erhöhte Lokomotion die okulare Dominanzplastizität bei Nagetieren im

primären visuellen Kortex wieder herstellen kann, wie in Tabelle 9 dargestellt. In diesen Studien wurde gezeigt, dass das Laufen für sich genommen die okulare Dominanzplastizität im V1 induziert. Baroncelli et al., (2012) zeigten, dass sich adoleszente Ratten von der durch Langzeitdeprivation des rechten Auges in der kritischen Phase entstandenen Amblyopie mit einer langen Laufradperiode von 21 Tagen, für 24 Stunden am Tag, wieder erholt hatten. Auch Kalogeraki et al., (2014) haben entdeckt, dass sich bei adulten Mäusen, die während einer 7-tägigen MD Zugang zu einem Laufrad hatten, ODP im V1 nachweisen ließ. Bei Mäusen, deren Mutter bereits vor der Geburt im Laufrad lief und die seit der Geburt Zugang zu einem Laufrad hatten, bzw. in einer angereicherten Umgebung (enriched Environment, EE) aufgewachsen sind, konnte ebenfalls im Erwachsenenalter nach 7-tägiger MD mit nicht limitiertem Zugriff zu einem Laufrad über mindestens 7 Tage ODP induziert werden (Kalogeraki et al., 2014, 2016, 2017).

Jedoch ist die Anzahl der Tiere (3–5 Mäuse pro Käfig) während der Experimente zu beachten, denn wenn Tiere in einer Gruppe gehalten werden und sich dadurch eine Hierarchie aufbaut, kann bereits kortikale Plastizität induziert werden, selbst in einer völlig reizarmen Umgebung (Kozorovitskiy & Gould, 2004; Balog et al., 2014). Darüber hinaus verwendeten Kalogeraki und Kollegen 7 Tage MD, während in dieser Studie nur 4 Tage verwendet wurden, was die Standarddauer für die Überprüfung auf kritische Perioden wie Plastizität ist (Gordon & Stryker 1996). Ein wichtiger Punkt ist auch, dass die Mäuse in den Studien von Kalogeraki und Kollegen ein fest installiertes Laufrad in ihrem Käfig hatten, das sie 24 Stunden am Tag für mindestens 7 Tage bis maximal 31 Wochen frei nutzen konnten.

Tabelle 9: Wiederherstellung der ODP im V1. Dargestellt sind Studien, die gezeigt haben, dass durch Laufen per se die ODP von adoleszenten und adulten Nagetieren wiederhergestellt werden kann.

Tier	Alter	Anzahl pro Käfig	Methoden / Laufradperioden	Effekt	Literatur
Ratte	PD 70	6 Tiere	MD an PD 21 bis PD 70 Ab PD 70: langzeit- verschlossenes Auge geöffnet, offenes Auge verschlossen Ab PD 70 für 21 Tage 24 h / Tag Zugang zum LR	ODP im V1	Baroncelli et al., 2012
Maus	PD 0	4-5 Tiere	Mutter läuft 6-11 Tage vor Geburt im LR. Nachwuchs ab Geburt Zugang zum LR. Bis zu 242 Tage 24 h / Tag Zugang zum LR die letzten 7 Tage mit MD	ODP im V1	Kalogeraki et al., 2014
	PD 133 +	3-5 Tiere	7 Tage (mit MD) 24 h / Tag Zugang zum LR		

Maus	PD 0	3-5 Tiere	Mutter läuft 6-11 Tage vor Geburt im LR. Nachwuchs ab Geburt Zugang zum LR. Bis zu 222 Tage 24 h / Tag Zugang zum LR die letzten 7 Tage mit MD	ODP im V1	Kalogeraki et al., 2016
	PD 119 +	3-5 Tiere	14 Tage (mit Läsion im S1) 24 h / Tag Zugang zum LR die letzten 7 Tage mit MD		
Maus	PD 203 - 210	3 Tiere	Ab Geburt in EE aufgewachsen. Ab 28-30 Wochen Überführung in LR-Käfig 21 Tage 24 h / Tag Zugang zum LR die letzten 7 Tage mit MD	ODP im V1	Kalogeraki et al., 2017

Aus einer weiteren Studie geht hervor, dass 4-stündiges, jedoch nicht freiwilliges, sondern forciertes Laufen auf einem Laufband mit visueller Stimulation die Genesung von einer Langzeit-MD bei adulten Mäusen bis zu PD 180 förderte (Kaneko & Stryker, 2014). Diese Verbesserung wurde jedoch nicht bei Mäusen beobachtet, die 4 Stunden am Tag ohne visuellen Stimulus liefen. Wie bereits Matthies et al. (2013) gezeigt haben, steigert visuelle Stimulation per se bereits nach 2 Tagen MD die OD Plastizität adulter Mäuse.

Es ist die Dauer des Laufradstimulus, die ausschlaggebend ist, um deutliche Anpassungsreaktionen hervorzurufen. Bspw. gibt es laut Allen et al. (2001) erst nach einer Woche mit täglich 24 Stunden Zugang zu einem Laufrad eine Anpassung der Herz- und Skelettmuskulatur von Mäusen. Nach 2 Wochen nicht limitiertem LR-Zugang erreichte die Anpassung ihren Höhepunkt, welche nur durch 4-wöchigen freien Zugang zum Laufrad, für 24 Stunden am Tag, aufrechterhalten werden konnte. Eine statistische Signifikanz wurde erst nach 2–4 Wochen erreicht.

Auch in anderen kortikalen Arealen wie dem Hippocampus (Van Praag et al., 1999; Holmes et al., 2004; Pereira et al., 2007; Vasuta et al., 2007; Ferreira et al., 2019), dem olfaktorischen Bulb (Chae et al., 2014) und dem präfrontalen Kortex (Dong et al., 2018) führt verstärkte Lokomotion zu erhöhter synaptischer Plastizität.

All diese Studien haben aber etwas gemeinsam: Die Tiere hatten die Möglichkeit zu erhöhter Lokomotion über einen deutlich längeren Zeitraum als in dieser Studie. Diese Gemeinsamkeit ergänzt die Hypothese, dass kurzfristiges Laufen nicht maßgeblich für die ODP bei adulten Tieren ist und nur langfristige Laufperioden zur kortikalen Plastizität beitragen.

Anhand dieser Studien könnte aber dennoch argumentiert werden, dass der in dieser Dissertation präsentierte Unterschied in der OD-Plastizität zwischen dominanten und submissiven Mäusen trivial durch ihre unterschiedliche Laufleistung erklärt werden kann, trotz der fundamentalen Unterschiede im Aufbau und Ablauf der Experimente.

In Balog et al. (2014) wurde diese Annahme bereits widerlegt. Es wurde gezeigt, dass erhöhte Lokomotion bei Einzeltieren mit einem täglich 6-stündigen Zugang zu einem Laufrad, für eine MD-Periode von 4 Tagen, keinen Effekt auf die ODP im V1 hatte. Wurden jedoch 2 Tiere im Käfig gehalten und durften 6 Stunden am Tag zusammen in den Laufradkäfig, konnte nur bei einer von beiden Mäusen ODP festgestellt werden. Erstaunlicherweise gilt dasselbe für 2 Tiere in einem Käfig ohne jeglichen Kontakt zu einem Laufrad. Eine der beiden Mäuse wies ODP im V1 auf, die andere nicht. Die damalige Vermutung ist heute geklärt, nämlich dass es in allen Fällen die dominante Maus war, bei der ODP festgestellt werden konnte, denn diese Beobachtung wurde zum Projekt dieser Dissertation. Dennoch wurde die Möglichkeit, ob kurze Perioden erhöhter Lokomotion durch das Laufrad ODP induzieren könnten, weiterhin überprüft:

Da das Laufrad lediglich zur Dominanzbestimmung dienen sollte, wurde die Laufperiode drastisch von 6 Stunden auf 1 ½ Stunden pro Tag gekürzt. Der Effekt blieb jedoch gleich: Bei Einzeltieren gab es keinen Effekt auf die ODP, bei Paartieren war es die dominante Maus, die ODP aufwies, die submissive hingegen nicht. Hatten die Paartiere keinerlei Zugriff auf ein Laufrad, konnte bei der dominanten Maus dennoch ODP induziert werden, was bei der submissiven Maus abermals nicht gelang.

Zudem wurde die Gesamtlaufstrecke jedes Tieres mit dessen Plastizität, d. h. dem Unterschied zwischen den ODIs vor und nach der MD, korreliert (Abb. 41 B). Käfig- und Open Field-Mäuse wurden gepoolt. Erwartungsgemäß befanden sich alle submissiven Mäuse im oberen rechten und alle dominanten Mäuse im unteren linken Quadranten. Jedoch gab es eine Überschneidung der Wegstrecken (Abb. 41 A und B, rot eingekreist). Wenn also tatsächlich diese kurze Phase von 1 ½ Stunden pro Tag erhöhter Lokomotion der Mäuse in dieser Studie für die Wiederherstellung der ODP verantwortlich gewesen sein sollte, müssten bei ca. 2200 m die vier submissiven Tiere Plastizität aufweisen, wie es auch bei den drei dominanten Tieren mit gleicher Wegstrecke der Fall war, oder umgekehrt (Abb. 41 A). In Abbildung 41 B sieht man aber trotz der Überlappung der Wegstrecken, dass die ODI-Differenz der submissiven Tiere vor und nach der MD nur wenig von Null abweicht, während bei den dominanten Tieren eine stärkere Differenz der ODIs vor und nach der MD zu erkennen ist. Bei diesen Mäusen hat es einen deutlichen Shift der okularen Dominanz gegeben, was bei den submissiven Tieren nicht der Fall war. Die Abweichung von 0 ist jedoch in keiner der beiden Gruppen signifikant. Es konnte somit keine Korrelation beobachtet werden, was

heißt, dass die Laufaktivität weder bei submissiven noch bei dominanten Mäusen einen Einfluss auf die OD-Plastizität hatte (dominant: Korrelationskoeffizient $r = 0,22$; $p = 0,54$; $n = 10$; submissiv: $r = 0,21$, $p = 0,57$; $n = 10$, Regressionsanalyse). Somit induzieren kurze Perioden von 1 ½ Stunden erhöhter Lokomotion durch das Laufrad pro Tag, für 3 Tage nach der MD, keine okulare Dominanzplastizität bei adulten Mäusen.

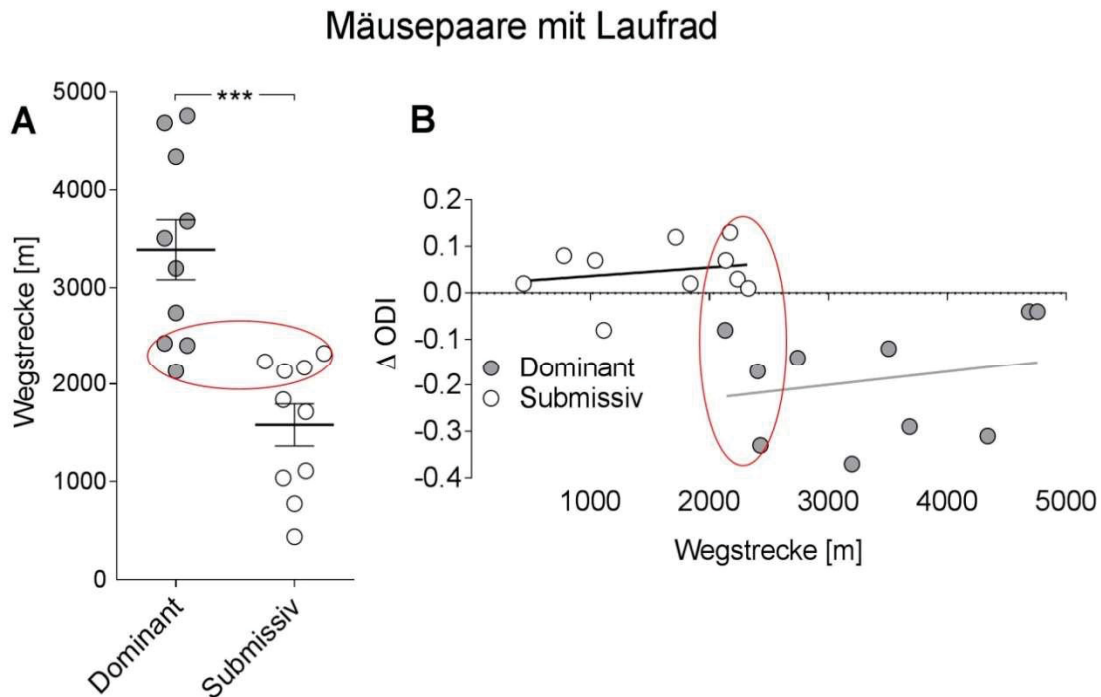


Abbildung 41: Darstellung der zurückgelegten Wegstrecken in m und der ODI-Differenz von KPL- und OFPL-Mäusen (gepoolt). **A:** Die gepoolten Daten der Wegstrecken von dominanten und submissiven KPL und OFPL-Mäusen sind hoch signifikant ($p \leq 0,001$; t-Test, $n = 20$). **B: Darstellung der Korrelation der Gesamtlaufstrecke der Tiere mit deren Plastizität.** Die Laufaktivität hatte weder bei submissiven noch bei dominanten Mäusen einen Einfluss auf die OD-Plastizität ($\Delta \text{ODI} = \text{ODI vor MD} - \text{ODI nach MD}$). Die Abweichung von 0 ist weder in der dominanten ($p = 0,54$; $n = 10$) noch in der submissiven Gruppe ($p = 0,57$; $n = 10$) signifikant. Zu beachten ist die Überlappung bei ca. 2200 m Laufstrecke, ohne Überlappung der Plastizität.

Daher ist nun mit Sicherheit auszuschließen, dass die hier angewendete Methode zur Feststellung der sozialen Dominanz die okulare Dominanzplastizität in irgendeiner Weise beeinträchtigen haben könnte. Kurz: Nicht die kurzzeitig erhöhte Lokomotion im Laufrad verursacht ODP, sondern der soziale Rang der Mäuse.

4.2 Die adulte ODP benötigt eine geringere GABA- und erhöhte Serotonin-Transmission.

Nun stellt sich die Frage nach den Mechanismen, über welche der soziale Rang die Plastizität beeinflusst. Vergangene Studien haben gezeigt, dass eine Senkung der kortikalen Inhibition und die Erhöhung der Serotonintransmission die ODP wiederherstellen kann (Sale et al., 2007; Maya-Vetencourt et al., 2008, 2011; Spolidoro et al., 2009; Harauzov et al., 2010; Kuhlman et al., 2013). Eine HPLC an den visuellen Kortizes der in dieser Studie untersuchten Tiere ergab jedoch keinen Hinweis darauf, dass sich die GABA-Konzentration (kortikale Inhibition) zwischen dominanten und submissiven Tieren unterscheidet. Dasselbe gilt für Serotonin (5-HT) und seinen Metaboliten 5-HIAA. Dass es an der adulten Plastizität, die bei dominanten Tieren beobachtet wurde, zumindest nicht direkt ursächlich beteiligt ist, ist überraschend. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die paarweise Haltung von männlichen Mäusen, im Vergleich zu einzeln gehaltenen Tieren, den 5-HT-Turnover signifikant verringert und damit die Plastizität ermöglicht hat. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass bei paarweise gehaltenen Tieren mehr Serotonin verarbeitet wurde. Dafür musste auch mehr Serotonin vorhanden gewesen sein, was durch die HPLC jedoch nicht ersichtlich war. Bei paarweise im Open Field gehaltenen Tieren wurde zuvor gezeigt, dass erhöhte Serotonintransmission hier der relevante Mechanismus ist (Balog et al., 2014) und auch in dieser Studie die Plastizität der Tiere im Open Field und im Laufradkäfig ermöglichte.

Das konnte durch den 5-HT_{1A}-Rezeptorblocker WAY-100635 bestätigt werden, denn dieser konnte die OD-Plastizität der adulten Mäuse unterbinden. Der Serotoninrezeptor 5-HT_{1A} ist in dieser Studie von großer Bedeutung, da er stark mit sozialem Verhalten in Verbindung steht (Bell & Hobson, 1994), welches hier explizit untersucht wurde. Zudem kann die Freisetzung von Serotonin durch veränderte Haltungsbedingungen beeinflusst werden (Miura et al., 2008). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der 5-HT_{1A}-Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der okularen Dominanzplastizität spielt, denn dieser Rezeptor ist ein wichtiger Faktor für die Induktion der LTP im V1 (Park et al., 2012; Gagolewicz & Dringenberg, 2016). Die Verabreichung des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Fluoxetin stellt bei adulten Tieren die ODP, aufgrund einer erhöhten Serotonintransmission und einer korrelativen Verringerung der GABAergen Inhibition wieder her (Maya-Vetencourt et al., 2008, Sale et al., 2012).

Die GABAerge Hemmung, genau genommen die Balance zwischen Exzitation und Inhibition, spielt somit bei dem Mechanismus der Wiederherstellung der okularen Dominanzplastizität im V1 adulter Mäuse eine ebenso wichtige Rolle, wie Serotonin (Hensch et al., 1998; Fagiolini et al., 2004; Jiang et al., 2005; Ponomarev et al., 2006), denn die Zusammensetzung und Dichte von GABA-

und Glutamatrezeptoren modulieren die kortikale Plastizität (Tropea et al., 2009). Es ist bereits gezeigt worden, dass ein Mindestmaß an Inhibition für die Initiierung der ODP erforderlich ist und dass Faktoren, welche die Entwicklung und das Ausmaß der GABA-Transmission beeinflussen (bspw. BDNF, Benzodiazepine und Fluoxetin), die Plastizität visueller kortikaler Schaltkreise beeinflussen können (Hensch & Fagiolini 2005; Jiang et al., 2005; Maya-Vetencourt et al., 2008). Bspw. kann eine BDNF-Infusion während der MD bei adulten Tieren die ODP durch eine Verringerung der GABAergen Transmission wiederherstellen (Maya-Vetencourt et al., 2008). Auch in dieser Studie konnte zweifelsfrei demonstriert werden, dass Diazepam, welches die GABAerge Inhibition erhöht (Hensch et al., 1998), die ODP dominanter Mäuse verhindern konnte.

Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die ODP bei dominanten Mäusen eine Hebb'sche Form der Plastizität ist, da diese von dem NMDA-Rezeptor-Blocker CPP verhindert werden konnte. Dies steht mit den heutigen Erkenntnissen über die frühe Phase der ODP im Einklang (Bear et al., 1987; Gordon, 1997; Roberts et al., 1998; Rittenhouse et al., 1999; Sawtell et al., 2003; Frenkel & Bear, 2004; Sato & Stryker, 2008; Ranson et al., 2012). Die Hebb'schen Formen der Plastizität, insbesondere unter Einbeziehung der LTD vom Input für das deprivierte Auge bei juvenilen Tieren und der LTP vom Input für das nicht-deprivierte Auge bei adulten Tieren, sind abhängig von der Aktivierung des NMDA-Rezeptors (Heynen et al., 2003; Frenkel & Bear, 2004). Wird dieser Rezeptor durch CPP blockiert, kann bei den dominanten Mäusen keine Plastizität mehr festgestellt werden.

Die adulten, dominanten Mäuse dieser Studie wiesen nach 4-tägiger MD eine kortikale Verstärkung der Antwort im V1, ausgehend vom offenen, ipsilateralen Auge auf und somit eine adulte Form der ODP. Das heißt, dass die Plastizität der Mäuse in dieser Studie eine Serotonin- und GABA-abhängige LTP darstellt.

Angesichts der Tatsache, dass bei Open Field Paar-Mäusen die Einführung eines Laufrads die Plastizität bei submissiven Mäusen verhindert, liegt es nahe, dass der soziale Rang von Mäusen die OD-Plastizität durch Mechanismen ermöglicht, an denen das Serotonin- und das GABA-System beteiligt sind (Balog et al., 2014). Diese ODP kann dann demnach durch die Erfahrung von Submissivität sekundär und auf einem unabhängigen Weg unterdrückt werden. Entsprechend dieser Überlegung wirkten sich die Behandlungen mit WAY-100635, Diazepam und CPP nicht auf das dominante oder submissive Verhalten der Mäuse aus. Daher hat die durch den sozialen Rang vermittelte ODP bei Mäusen einen anderen Ursprung als den primären visuellen Kortex.

4.3 Kortizes höherer Ordnung sind an der Regulierung der adulten ODP beteiligt.

Um diesem interessanten Ergebnis, dass die ODP bei Mäusen einen anderen Ursprung als den V1 hat, nachzugehen, ist es wichtig zu wissen, dass der präfrontale Kortex (PFC) bidirektional des Sozialstatus von Mäusen regelt (Wang et al., 2011). Außerdem sind Neuronen im medialen PFC (mPFC) während sozialer Interaktionen, die der Klärung des sozialen Rangs dienen, aktiv (Murugan et al., 2017; Liang et al., 2018). In Übereinstimmung mit diesen Studien konnte in der vorliegenden Dissertation gezeigt werden, dass die für die Funktion des PFC maßgebliche Dopamininnervation hier eine entscheidende Rolle spielt, denn die dominanten Mäuse, die ODP aufwiesen, hatten zudem auch einen erhöhten Dopamingehalt im PFC, verglichen mit den nicht-plastischen, submissiven Tieren. Darüber hinaus wurde in dieser Studie gezeigt, dass die Manipulation der Dopaminübertragung unter Verwendung von einem spezifischen Agonisten und Antagonisten in Konzentrationen, die keine Auswirkungen auf das Striatum, wohl aber auf den PFC haben (Manzaneque & Navarro, 1999; Koda et al., 2010), das Dominanzverhalten der Mäuse bidirektional verändert werden kann, was zu entsprechenden Änderungen der ODP im primären visuellen Kortex führte.

Verglichen mit dem dicht innervierten PFC, erhalten die primären sensorischen Kortizes keine oder nur sehr spärliche dopaminerge Afferenzen (Berger et al., 1976; Kalsbeek et al., 1987; Jacob & Nienborg, 2018). Vergangene Studien haben zudem gezeigt, dass der primäre visuelle Kortex die niedrigste Dopamin-Faserdichte aller untersuchten kortikalen Strukturen besitzt (Descarries et al., 1987; Lidow et al., 1991). Da die vom sozialen Status vermittelte ODP außerhalb des V1 reguliert wird und gezeigt wurde, dass Dopamin eine Schlüsselrolle bei diesem Mechanismus spielt, konnte durch die genannten Studien demonstriert werden, dass die Plastizität eines primären sensorischen Kortex von Kortizes höherer Ordnung gesteuert wird. Das geschieht höchstwahrscheinlich im mPFC, der Kontrollprozessen höherer Ordnung wie Kognition, psychischer Gesundheit und sozialem Verhalten unterliegt (Stuss & Knight 2002; Fuster, 2008; Wang et al., 2011, 2014; Wass et al., 2018). Zudem wurden Neuronen im mPFC identifiziert, die soziales Dominanzverhalten während eines Kampfes um die Rangfolge bei Mäusen kodieren, was darauf hindeutet, dass mPFC-Neuronen bei der Regulierung multipler und agonistischer Verhaltensweisen eine Rolle spielen, die sich in defensivem und offensivem Verhalten widerspiegeln. Es besteht also eine Kausalität in der Aktivierung von mPFC-Neuronen zwischen Mäusepaaren, die hauptsächlich vom dominanten Partner bestimmt wird (Kingsbury et al., 2019).

4.3.1 Die Dopamin-Transmission im PFC ist notwendig für die ODP im V1.

Die Tatsache, dass im Gegensatz zu den oben beschriebenen serotonergen, GABAergen oder glutamatergen Interventionen die dopaminergen Interventionen nicht nur die ODP, sondern auch das durch den sozialen Status der Mäuse vermittelte Verhalten beeinträchtigte, spricht nachdrücklich für einen Kausalzusammenhang zwischen diesen Phänomenen. Das wird auch von Wang und Kollegen (2011) bestätigt, denn sie zeigten, dass molekulare Manipulationen, die zu einer Zu- oder Abnahme synaptischer Stärke der exzitatorischen Pyramidenzellen im mPFC führten, auch eine dementsprechende Auf- oder Abwärtsbewegung des sozialen Ranges der Mäuse gab. Kurz gesagt: Veränderungen der synaptischen Aktivität entsprechen Veränderungen des sozialen Ranges. Das beweist eine direkte Beteiligung des PFC am Sozialstatus von Mäusen, denn soziales Dominanzverhalten ist direkt mit synaptischer Plastizität des PFC verbunden (Amodio & Frith 2006; Wang et al., 2011). Während bestimmte Niveaus der serotonergen und GABAergen Übertragung für die adulte ODP nur hinreichend sind, ist jedoch ein bestimmtes Niveau der dopaminergen Übertragung im mPFC notwendig.

Auch andere Hirnregionen, die wahrscheinlich die soziale Dominanz beeinflussen, haben Verbindungen zum PFC, z. B. der basolaterale Kern der Amygdala (BLA), der für emotionales Lernen und Gedächtnis verantwortlich ist oder die Raphe-Kerne, welche die serotonerge Transmission regulieren, aber auch der Hypothalamus und das ventrale tegmentale Areal (VTA, ventrales Tegmentum), die Aggression und andere agnostische Verhaltensweisen regulieren können (Wang et al., 2011). Bei Nagetieren erhält der PFC eine direkte Projektion von Dopaminfasern aus dem VTA, die maßgeblich an dessen Funktion beteiligt sind (Winterfeld et al., 1998; Wass et al., 2018), einschließlich der Etablierung einer sozialen Hierarchie (Yamaguchi et al., 2017). Darüber hinaus übt der mPFC via „Top-down“-Kontrolle (von oben nach unten) zu den Dopamin-Neuronen im VTA, welche wiederum zum Nucleus accumbens (NAc) projizieren, einen direkten Einfluss auf soziale Belohnungspfade aus. Diese werden als Reaktion auf das Gewinnen sozialer Konflikte aktiviert und können somit als Mechanismus zur Stärkung der Dominanzhierarchie dienen (Greenwood et al., 2011; Schmelzger et al., 2006; Björklund & Dunnett, 2007; Wang et al., 2011; Bicks et al., 2015; Franklin et al., 2017; Boekhoudt et al., 2018; Torquet et al., 2018). Das Zusammenspiel dieser verschiedenen Hirnregionen wird auch als mesokortikolimbisches, dopaminerges Belohnungssystem bezeichnet.

Das Belohnungssystem scheint auch Einfluss auf die durch das Laufen wiederhergestellte synaptische Plastizität zu haben, denn Laufen in einem Laufrad ist ein nicht-zielorientiertes Verhalten von Mäusen (Sherwin, 1998). Deswegen muss es für dieses Verhalten eine andere neurale Motivationsgrundlage geben. Eine mögliche Erklärung ist, dass Mäuse eine gewisse Freude am

Laufen im Laufrad empfinden und dieses Verhalten als eine natürliche Belohnung wirkt (Werme et al., 2002; Rhodes et al., 2005). Der Belohnungseffekt erhöht also die Motivation der Tiere das Laufrad zu benutzen. Dieser Effekt hängt mit dem mesokortikolimbischen Belohnungspfad zusammen, welcher Dopamin vom VTA zum Nucleus accumbens und dem olfaktorischen Bulb bzw. vom VTA direkt zum PFC überträgt (Vargas-Pérez et al., 2004; Rohdes et al., 2005; Mathes et al., 2010; Greenwood et al., 2011; Zhang et al., 2019). Eine Blockade der Dopaminrezeptoren verringert die Lauf-Aktivität von Mäusen, was den Schluss zulässt, dass Mäuse beim Laufen im Laufrad eine erhöhte Dopamintransmission aufweisen (Ebada et al., 2016). Der Belohnungseffekt entsteht jedoch nicht früher als nach ca. 3–6 Wochen. Erst nach 6 Tagen uneingeschränktem Zugang zu einem Laufrad beginnen die Mäuse ihre Lauffrequenz zu steigern, welche sich nach ca. 3 Wochen stabilisiert, während erst nach 6 Wochen Laufradnutzung die Gentranskription mehrerer Faktoren, die an der dopaminergen Transmission im mesokortikolimbischen Belohnungspfad beteiligt sind, verändert werden (Rhodes et al., 2005; Greenwood et al., 2011). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Mäuse, die Zugang zu einem Laufrad hatten, ein geringeres Verlangen auf süßschmeckende Belohnungen aufwiesen, was auf die vermutlich stärker konkurrierende Belohnungswirkung des Laufens im Laufrad zurückzuführen ist (Thompson et al., 2018).

4.3.2 Einfluss des PFC auf die ODP im V1

Da der PFC Input von allen anderen kortikalen Regionen erhält, dient er nicht nur dazu soziales Verhalten, sondern auch motorisches, kognitives und affektives Handeln zu steuern (Kolb et al., 2012). Der PFC kann daher weitreichende Einflüsse auf viele Gehirnfunktionen ausüben. Der mPFC hat direkte Verbindungen zum visuellen Kortex (Sesack et al., 1989; Zhang et al., 2016). Durch diese Verbindungen kann der mPFC die sensorische Informationsverarbeitung im visuellen Kortex regulieren (Zhang et al., 2014; Nguyen et al., 2015; Noudoost & Moore, 2011).

Es bleibt jedoch die offene Frage, wie der mPFC seinen Einfluss auf die ODP im V1 ausübt. Obwohl es eine prominente Projektion von mPFC auf die dorsalen Raphekerne gibt (Sesack et al., 1989; Peyron et al., 1998; Vázquez-Borsetti et al., 2009), kann dieser Weg in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden, da der Serotoningehalt und der Serotoninumsatz, welche mittels HPLC bestimmt wurden, zwischen dominanten und submissiven Mäusen ähnlich waren. Eine nahe liegende Erklärung ist daher eher eine direkte kortiko-kortikale Verbindung zwischen mPFC und V1, deren Existenz bereits festgestellt wurde (Sesack et al., 1989; Pantazatos et al., 2012; Zhang et al., 2014, 2016). Das Vorhandensein dieser direkten Verbindung wurde in der vorliegenden Studie mittels retrogradem Fluoreszenztracing bestätigt und erwies sich sogar als topographisch. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass diese Verbindung die visuelle Verarbeitung Top-down kontrolliert (Noudost & Moore 2011; Gregoriou et al., 2014; Nguyen et al., 2015; Paneri &

Gregoriou, 2017). Das Ergebnis kann durch andere Studien weiter untermauert werden, die bereits demonstriert haben, dass auch andere kortikale Bereiche, wie bspw. der auditorische oder der somatosensorische Kortex die Verarbeitung und Plastizität im primären visuellen Kortex beeinflussen (Teichert & Bolz, 2017; Teichert et al., 2018a, 2018b, 2018c).

Darüber hinaus konnte erwiesen werden, dass die Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) bei Nagetieren durch NMDA hervorgerufen wird, denn die Kaskade des cholinergen Signalweges wirkt zusammen mit dem Signalweg der NMDA-Rezeptoren (Lehmann et al., 1987; Nishimura & Boegman, 1990; Porsche & Schwan, 1991; Zhao et al., 1992; Buchholzer & Klein, 2002; Gu, 2003). Diese Freisetzung kann durch NMDA-Rezeptorantagonisten (Knauber et al., 1999), speziell auch durch in dieser Studie angewendetes CPP (Lehmann et al., 1987) gehemmt werden. Neben der Regulation von Verhalten, sensorischer Verarbeitung, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis wurde gezeigt, dass Acetylcholin, vermittelt durch die Aktivierung der muskarinischen Rezeptoren, auch die Plastizität im V1 durch induzierte LTP reguliert (Gu, 2003; Gold, 2003; Dringenberg et al., 2007; Picciotto et al., 2012; Kang et al., 2014). Das wird untermauert durch den Befund, dass auch bei Mäusen cholinerge, also Acetylcholin enthaltende Fasern im visuellen Kortex nachgewiesen werden konnten (Kitt et al., 1994). Daher kann die ODP bei Mäusen durch ACh wieder hergestellt und durch dessen Verringerung, mittels Blockierung des cholinergen Signalweges, unterbunden werden (Higley & Strittmatter, 2010; Morishita et al., 2010).

Zudem ist bekannt, dass der PFC eine dichte cholinerge Innervation hat und dass die Dopamin-Transmission den ACh-Spiegel im PFC moduliert, weswegen ACh im PFC, insbesondere bei Verhaltensweisen, die Aufmerksamkeit erfordern, eine wichtige Rolle spielt (Robbins, 2002; Young et al., 2004, 2007; Millan et al., 2007; Guillem et al., 2011; Bicks et al., 2015). Aufgrund der Top-down Kontrolle, bewirkt die vom PFC ausgelöste Aktivität im V1 eine lokale ACh-Freisetzung (Lambe et al., 2003; Parikh & Sarter, 2008). Das bestätigt eine modulierende Rolle des PFC auf die ACh-Transmission im V1, denn es konnte gezeigt werden, dass eine Läsion im mPFC die ACh-Freisetzung durch visuelle Stimulation im V1 unterbinden konnte (Rasmusson et al., 2007). Daher geht die Stimulation des mPFC mit einer cholinergen Übertragung im V1 einher (Nguyen et al., 2015). Aus diesen Gründen käme auch ACh als modulierender Neurotransmitter für die wiederhergestellte ODP bei adulten, dominanten Mäusen infrage.

Es gibt viele Studien, die bestimmte Regionen des Gehirns mit sozialem Verhalten in Verbindung brachten, darunter die Amygdala, der olfaktorische Bulb, der Hippocampus und der PFC (Wang et al., 2011; Felix-Ortiz & Tye, 2014; Hitti & Siegelbaum, 2014; Kim et al., 2015; Okuyama et al., 2016; Cansler et al., 2017; Mihara et al., 2017; Kingsbury et al., 2019). Der Entorhinalkortex (EC)

innerhalb des medialen Temporallappens ist die Hauptschnittstelle, die sensorische Signale zwischen dem Neokortex und dem Hippocampus weiterleitet und primär zum Gyrus dentatus (DG) in topografischer Ordnung projiziert. Der EC wird daher als idealer Ort für die Integration und Verarbeitung sozialer und kognitiver Informationen angesehen (Van Groen et al., 2003; Canto et al., 2008, Eichenbaum & Lipton, 2008; Low et al., 2014). Bei Mäusen konnte gezeigt werden, dass durch Stimulation des entorhinalen Kortex die adulte Neurogenese im DG erhöht werden konnte (Stone et al., 2011), was bedeutet, dass der EC aufgrund des direkten EC-DG-Signalweges für die Entstehung und den Abruf des sozialen Gedächtnisses unerlässlich ist (Bannerman et al., 2001, 2002; Petrusis & Eichenbaum, 2003; Petrusis et al., 2005). Allerdings fanden Leung und Kollegen (2018) heraus, dass durch die optogenetische Aktivierung der exzitatorischen Projektionen vom EC zum DG zwar das soziale Gedächtnis von Mäusen beeinflusst wird, jedoch nicht das Sozialverhalten bzw. die soziale Interaktion mit anderen Mäusen. Bezogen auf die hiesige Studie kann demnach der EC als modulierender Faktor für Sozialverhalten und den Sozialstatus von Mäusen ausgeschlossen werden.

4.4 Soziale Niederlagen reduzieren die dopaminerge Transmission im PFC.

Im mPFC ist die exzitatorische synaptische Stärke bei dominanten Mäusen höher als bei submissiven Mäusen. Eine Manipulation der synaptischen Plastizität im mPFC verändert die soziale Dominanz (Wang et al., 2011). Bei Mäusen, die wiederholt hintereinander soziale Kämpfe verloren haben, verändert sich der thalamische Input zum mPFC und führt zu dauerhaften Veränderungen des sozialen Dominanzstatus (Zhou et al., 2017). Die funktionelle synaptische Aktivität im mPFC vermittelt zudem Symptome einer durch chronischen, sozialen Stress induzierten Depression (Covington et al., 2010). Daher ist der mPFC eine Schlüsselregion des Gehirns, welche Stress, Depressionen und soziale Dominanz regulieren kann (Park et al., 2018). Modifikationen vom pyramidalen Neuronen, den Hauptausgangsneuronen des mPFC, spielen eine entscheidende Rolle bei einer stressinduzierten Reorganisation der Schaltkreise im mPFC bei Nagetieren. Durch akuten Stress wird die Dichte der dendritischen Fortsätze von Pyramidenneuronen reduziert und die GABAerge Inhibition erhöht (Radley et al., 2005, 2006a, 2006b; Holmes & Wellman, 2009; Shansky & Morrison, 2009; Gilabert-Juan et al., 2013; McEwen & Morrison, 2013; McKlveen et al., 2016). Pyramidale mPFC-Neuronen können basierend auf der Expression von Dopamin-D1- oder D2-Rezeptoren unterteilt werden, weswegen die Dopamin-Transmission im mPFC von Mäusen in engem Zusammenhang mit Stress steht (Vincent et al., 1993; Gaspar et al., 1995; Santana et al., 2009). Anhaltender sozialer Stress kann daher bei Mäusen zu Anomalien im PFC-abhängigen Verhalten führen, indem mPFC-Schaltkreise, die aus Dopamin-D1- und D2-Rezeptoren bestehen, verändert werden, d. h. dass die dopaminerge Transmission

reduziert wird (Mizoguchi et al., 2002; Anderson et al., 2019). Shinohara und Kollegen fanden 2018 heraus, dass es im mPFC bei submissiven Mäusen, die wiederholt eine Niederlage im Kampf um den sozialen Rang erlitten haben, eine signifikante Verringerung des Expressionslevels vom Dopamin-D1-Rezeptor gab. Der dopaminerge Signalweg, der in den mPFC projiziert, unterdrückt die Stressanfälligkeit bei Mäusen. Durch die verringerte Expression des D1-Rezeptors und die damit verbundene Verringerung des dendritischen Wachstums der mPFC-Pyramidenneuronen, wurde auch eine signifikante Veränderung des Verhaltens und der sozialen Interaktion der submissiven Mäuse festgestellt, welches sich überwiegend in sozialer Vermeidung widerspiegelte. Daraus könnte man schlussfolgern, dass bei Mäusen in dieser Studie die Erfahrung von Submissivität den Dopamingehalt sinken lässt.

4.5 Die Schwelle zwischen LTD und LTP ist vermutlich stressinduziert.

Stressbedingte Anstiege der Glukokortikoidkonzentration haben unterschiedliche Auswirkungen auf das Lernen, das kognitive und emotionale Gedächtnis und affektieren sogar die Gedächtnisbildung (De Kloet et al., 1998; Joëls, 2006; Popoli et al., 2011 Maggio & Segal, 2012). Glukokortikoide beeinflussen aber auch die NMDA-abhängige kortikale Plastizität (Peters et al., 2018), also die LTD-induzierte juvenile und die LTP-induzierte adulte Plastizität.

Überraschenderweise war die ODI-Verschiebung bei dominanten Tieren in allen Kontrollgruppen gleich, während sich der zugrunde liegende Mechanismus jedoch deutlich unterschied: Bei unbehandelten Tieren und Tieren mit einer einzigen täglichen Vehikelinjektion wurde dies durch eine Erhöhung der ipsilateralen Reaktion erreicht (adulte Plastizität, Ranson et al., 2012; Sato & Stryker 2008). Wenn Mäuse jedoch täglich zwei Vehikelinjektionen erhielten, wurde eine Abnahme der kortikalen Reaktion ausgehend vom kontralateralen Auge beobachtet – juvenile Plastizität. Im vorliegenden Fall könnte das Umschalten zwischen adulter und juveniler Plastizität durch die unterschiedlichen Belastungsniveaus bewirkt worden sein, welche durch die Injektion per se verursacht wurden. Womöglich verhält es sich mit den beiden Formen der Plastizität ähnlich wie bei einer invertierten U-Kurve (s. Punkt 1.2.2 „Welche Rolle spielt Stress?“). Milde Stimulation ist förderlich für die adulte Plastizität. Ist aber eine bestimmte Schwelle von Kortikosteron Gehalt im Blut erreicht, gibt es einen Umschwung von adulter zu juveniler Plastizität, welche wiederum bei Überstimulation erneut zu adulter Plastizität wechselt (Abb. 42).

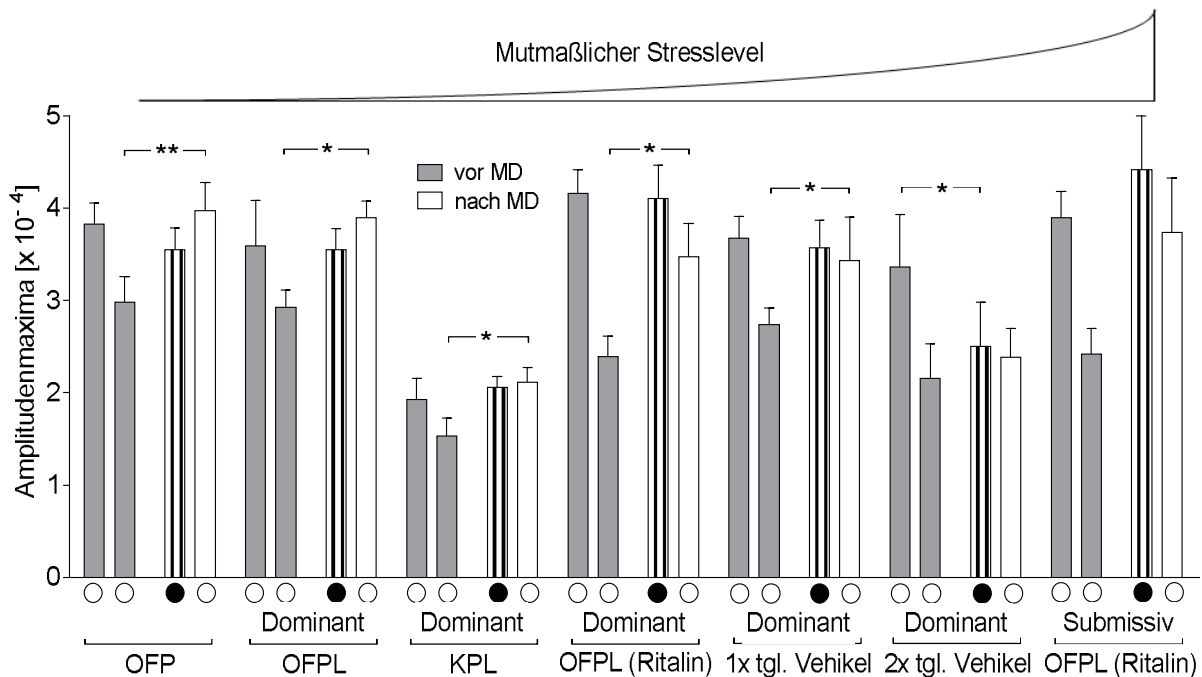


Abbildung 42: Darstellung der ODP adulter Mäuse durch Amplitudenmaxima von ausschließlich plastischen Gruppen. Die Gruppen sind nach dem mutmaßlichen Stresslevel angeordnet und zeigen alle adulte Plastizität, bis auf die dominanten Tiere, die 2x täglich eine Vehikel-Lösung injiziert bekamen.

Kortikosteron kann also den Shift der okularen Dominanz stark beeinflussen (Daw et al., 1991; Frank et al., 2001). Es wurde bereits gezeigt, dass Stress einen tief greifenden Einfluss auf die synaptische Plastizität hat, denn akuter, aber auch chronischer Stress fördert die LTD, beeinträchtigt jedoch die LTP (Pavlidis et al., 2002; Derks et al., 2016; Maggio & Segal, 2007, 2009; Peters et al., 2018). Die Auswirkungen solcher Belastungen sind aber nur von kurzer Dauer, denn durch die Anpassung der adulten Tiere an die Bedingungen, welche die LTD fördern, kommt es zu einem raschen Verlust der Fähigkeit, diese Form der Hebb'schen Plastizität hervorzurufen (Xu et al., 1997). Dadurch ließe sich erklären, warum nur die Tiere, welche 2x täglich eine Vehikel-Injektion bekamen, juvenile Plastizität aufwiesen. Submissive Tiere, die 4x täglich eine Ritalin-Injektion bekamen, hatten aber mutmaßlich einen höheren Stresslevel. Durch die Häufigkeit der Injektionen bekamen diese Tiere dennoch mehr Gelegenheit sich der Situation anzupassen, weswegen die Tendenz zur adulten Plastizität wieder gegeben war.

In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen könnten kleine Unterschiede im Unterbringungsverfahren bei den Mäusen auch erklären, warum in dieser Studie adulte Plastizität bei unbehandelten Open Field-Mäusen ohne Laufrad (nicht verwandte Männchen in Gruppen) beobachtet werden konnte, aber in der vorherigen Studie juvenile Plastizität bei unbehandelten Open Field Mäusen ohne Laufrad (zuvor isolierte männliche Geschwistertiere) dokumentiert werden konnte (Balog et al., 2014). Im Einklang dazu stehen Studien, in denen gezeigt werden

konnte, dass soziale Isolation bei Tieren zu Stressreaktionen führen (Zlatković et al., 2014; Fox et al., 2015), die sich in Verhaltensweisen wie Angstzuständen (Ago et al., 2007), Depressionen (Koike et al., 2009; Amiri et al., 2015) und beeinträchtigter sozialer Interaktion (Okada et al., 2015) widerspiegeln können.

Die Fähigkeit für kortikale Plastizität im Erwachsenenalter, abhängig von Aufmerksamkeits-, Lern- und Gedächtnisprozessen, bleibt scheinbar ein Leben lang erhalten (Bergan et al., 2005; Ming & Song, 2005). Dies deutet darauf hin, dass das Gehirn relativ leicht zwischen diesen beiden Plastizitätsmodi wechseln kann, die sich nur durch die gleitende Schwelle zwischen LTD und LTP zu unterscheiden scheinen (Stanton, 1996; Philpot et al., 2003). Die Form der ODP von adulten Mäusen ist daher sehr variabel.

4.6 Zusätzliche Beobachtungen

Eine unerwartete Beobachtung im Verlauf dieser Studie verdient einige kurze Bemerkungen. Die Behandlung mit dem 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonist WAY-100635 blockierte nicht nur die ODP adulter Mäuse, sondern führte auch in allen Fällen zu einem signifikanten Anstieg der ODIs nach der MD von dominanten Mäusen. Dieser ODI-Anstieg ist auf eine verminderte kortikale Antwortstärke des ipsilateralen Auges bei den mit WAY-100635 behandelten Mäusen nach 4 Tagen MD zurückzuführen. Genauso verhält es sich mit den submissiven Tieren, die mit Zuclopenthixol behandelt wurden. Auch hier ist eine signifikante Erhöhung der ODIs nach der MD festzustellen, aufgrund der verringerten ipsilateralen Antworttendenz im V1. Ergänzend zu diesen Ergebnissen konnte beobachtet werden, dass es eine Verstärkung der ipsilateralen Reaktionsstärke bei auditiver Deprivation und auch bei der Entfernung der Vibrissen von Mäusen gegeben hatte (Teichert et al., 2019), die von einem erhöhten Serotoninsatz im visuellen Kortex begleitet war und durch WAY-100635 blockiert werden konnte (zusätzliche unveröffentlichte Beobachtungen). Einhergehend mit diesen Beobachtungen wurde außerdem gezeigt, dass der 5-HT_{1A}-Rezeptor eine Potenzierung des offenen Auges in der binokularen Zone des visuellen Kortex von Nagetieren vermittelt (Lombaert et al., 2018). Im Umkehrschluss könnte man behaupten, dass wenn dieser Rezeptor blockiert wird, es zu einer gegenteiligen Reaktion kommt, nämlich zum Rückgang der kortikalen Aktivität vom ipsilateralen Auge. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine höhere Serotoninübertragung die kortikale Reaktion auf das ipsilaterale Auge erhöht, während eine geringere Serotoninübertragung die kortikale Antwort, ausgehend vom ipsilateralen Auge, verringert. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Zuclopenthixol nicht nur die Dopaminrezeptoren D1 und D2 antagonisiert, sondern auch den Serotoninrezeptor 5-HT_{2A} mit einer ähnlichen Affinität (Baltes et al., 2003), weswegen durch Zuclopenthixol die Serotoninübertragung reduziert

wird, was die These untermauert, dass weniger Serotonin mit einer verringerten ipsilateralen kortikalen Antwort einhergeht. Jedoch bleibt es ungeklärt, wie dies bewirkt wird.

4.7 Fazit

In der vorliegenden Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass ODP bei erwachsenen männlichen Mäusen vom sozialen Status abhängig ist. Durch die Experimente im Open Field konnte demonstriert werden, dass durch viel mehr Platz und die Möglichkeit der Mäuse eine andere, weniger stressige, soziale Organisation aufbauen, bei beiden Tieren die ODP wieder hergestellt werden konnte, da es zu keinen territorialen Auseinandersetzungen kommen musste (Balog et al., 2014). Wird jedoch ein Laufrad mit ins Open Field gestellt, kam es zum selben Effekt, wie im Käfig: nur bei der dominanten Maus konnte ODP festgestellt werden, da es nun eine Ressource gab, die aber von beiden Tieren genutzt werden wollte und es somit wieder eine Dominanzhierarchie geben musste. Das lässt im Umkehrschluss folgende Aussage zu: Die Plastizität der dominanten Maus wird nicht induziert, sondern die Plastizität der submissiven Maus wird unterdrückt, während von Paartieren im Open Field ohne Laufrad die ODP bei keiner der beiden Mäuse durch den sozialen Status verhindert werden konnte. Die kortikale Plastizität bei adulten Mäusen ist daher weniger stabil und überraschend flexibler, als es bisher vermutet wurde und zudem stark abhängig von der Rolle sozialer Erfahrung.

Die Annahme, dass der mPFC, der den sozialen Status bei Mäusen reguliert, einerseits durch die Dopaminübertragung beeinflusst wird, um submissive oder dominante Verhaltensmuster zu organisieren und andererseits die ODP im visuellen Kortex von submissiven Tieren wahrscheinlich über eine direkte Projektion unterdrückt, konnte stark untermauert werden. Die Idee, dass assoziative Kortizes die Plastizität in den primären Kortizes regulieren können, wurde bereits früher geäußert (He et al., 2006, 2007; Lehmann, 2010), aber nach heutigem Kenntnisstand noch nie experimentell getestet.

Die Wiederherstellung der okularen Dominanzplastizität durch soziale Erfahrung bei adulten Mäusen ist mit Signaltransduktionswegen verbunden, die eine verstärkende Wirkung auf neuromodulatorische Projektionssysteme wie Serotonin, GABA, LTP oder Dopamin haben, welche physiologische Prozesse in Gang setzen, die eine Verschiebung des inhibitorischen und exzitatorischen Gleichgewichts bewirken können. Eine pharmakologische Reduktion der Serotonintransmission durch WAY-100635 unterdrückt daher die ODP im Erwachsenenalter. Ebenso verhält es sich mit der LTP, welche für die NMDA-Rezeptor-abhängige

Neurotransmission und die damit verbundene ODP eine Schlüsselrolle spielt. Wird die LTP mittels medikamentöser Behandlung mit CPP antagonisiert, so wird auch die ODP im V1 von adulten Mäusen unterbunden. Auch GABA spielt bei der ODP eine entscheidende Rolle. Interventionen, welche die GABAerge Inhibition senken, ermöglichen ODP bei adulten Mäusen. Wird der GABA-Rezeptor-Agonist Diazepam eingesetzt, wird die Inhibition wieder erhöht und verhindert somit die ODP.

Sobald männliche Mäuse in soziale Interaktion treten, entsteht eine soziale Hierarchie, die den Dopamingehalt im mPFC von dominanten Mäusen erhöht und die ODP ohne weitere Behandlungen wiederherstellt. Das ist allerdings bei submissiven Tieren nicht der Fall. Durch den Dopaminrezeptor-Agonisten Methylphenidat wird der Dopamingehalt im mPFC erhöht, führt zu dominantem Verhalten und ermöglicht es somit die ODP sowohl bei dominanten als auch bei ehemals submissiven Tieren wieder herzustellen. Durch den Einsatz des Dopaminrezeptor-Antagonisten Zuclopenthixol wird die Dopamintransmission im mPFC verringert, was zu submissivem Verhalten führt und die ODP von adulten Mäusen gehemmt wird (Abb. 43).

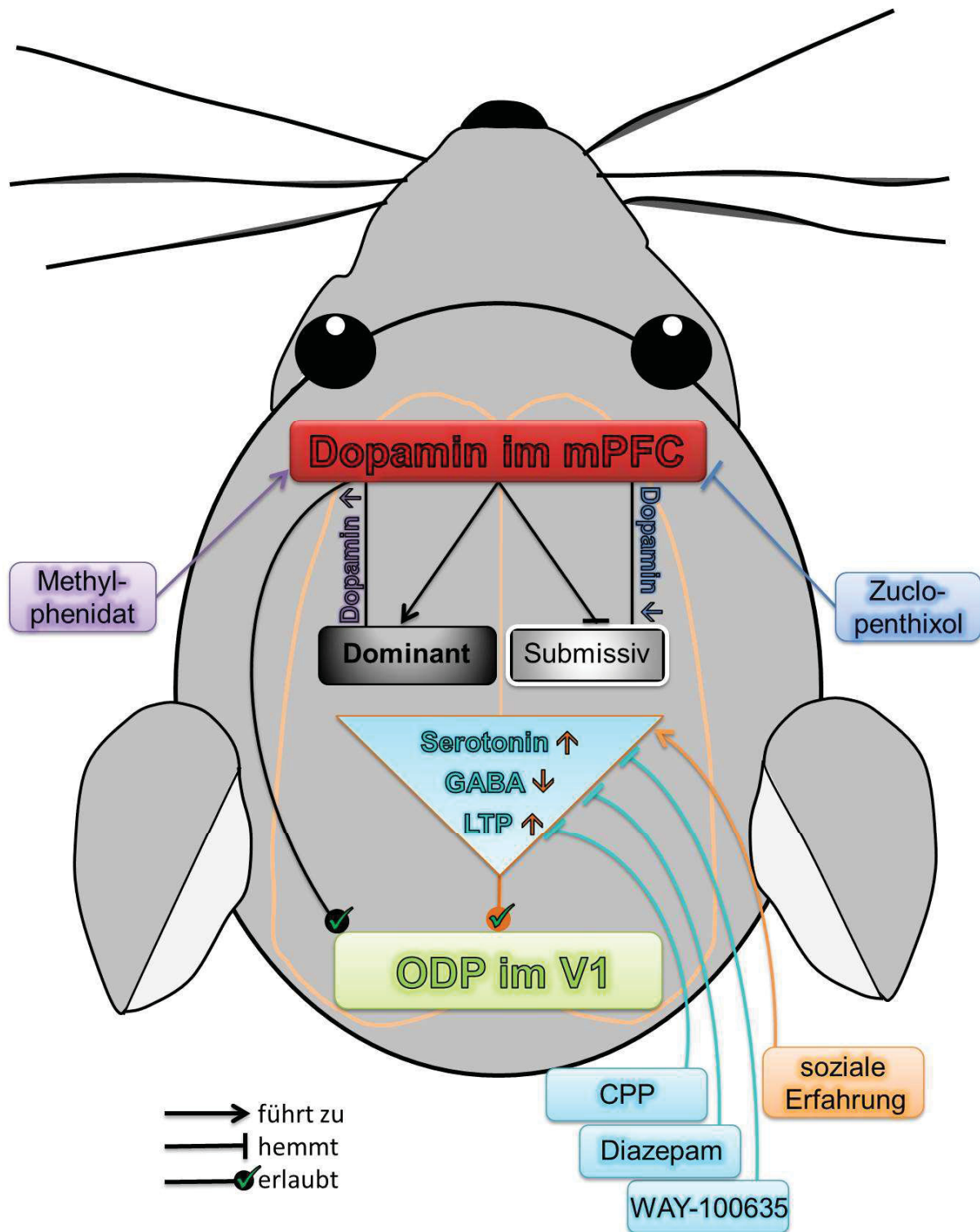


Abbildung 43: Zusammenfassendes Modell der Einflussfaktoren auf die ODP im V1. Dargestellt sind die untersuchten Faktoren Serotonin, GABA, LTP, sozialer Status und Dopamin im mPFC und deren Einfluss auf die ODP im V1. Soziale Erfahrung führt zu einem Anstieg der Serotonintransmission, verringerter GABA-Inhibition und erhöhter LTP und erlaubt ODP im V1. Eine Behandlung mit WAY-100635, Diazepam oder CPP hemmen die durch soziale Erfahrung modulierte Wirkung auf die neuromodulatorischen Systeme und unterbinden somit auch die ODP im V1. Dopamin im PFC führt zu dominantem Verhalten, hemmt submissives Verhalten und erlaubt die Wiederherstellung der ODP im V1 adulter Mäuse. Methylphenidat führt zu einem Anstieg des Dopamingehalts im mPFC und zu dominantem Verhalten und erlaubt daher ODP im V1. Zuclopenthixol führt zum Sinken des Dopamingehalts im mPFC, führt zu submissivem Verhalten und verhindert somit die ODP im V1.

4.8 Weiterführende Fragen

Zukünftige Studien mit lokaler Anwendung von Medikamenten und optogenetischen Manipulationen könnten zeigen, wie der Einfluss des PFC auf die ODP im V1 auf funktioneller Ebene vermittelt wird.

Um zu verstehen, wie mPFC die soziale Dominanz durch Top-down-Kontrolle verschiedener subkortikaler Kerne reguliert, müssen verschiedene Downstream-Pfade untersucht werden. Angesichts seiner entscheidenden Beteiligung am mesokortikolimbischen Belohnungssystem muss die Rolle des NAc in der sozialen Hierarchie weiter analysiert werden. Da dieses System seinen Ursprung im VTA hat, muss auch diese Region im Hinblick auf den sozialen Status von Mäusen genauer untersucht werden.

Außerdem hängen die Organisation einer sozialen Struktur und die Aufrechterhaltung der sozialen Hierarchie von dem sozialen Gedächtnis, welches durch den entorhinalen Kortex und dessen Signalweg zum DG im Hippocampus reguliert wird (Bannerman et al., 2001, 2002; Petrulis & Eichenbaum, 2003; Petrulis et al., 2005) und individuellen Lernprozessen ab, die vom mesokortikolimbischen Belohnungspfad vermittelt werden. Es wäre sehr interessant, die genaue Rolle dieser Prozesse beim Aufbau einer sozialen Hierarchie zu klären.

Da der EC mittels dopaminerger Innervation die Aktivität von pyramidalen mPFC-Neuronen über einen direkten EC-mPFC-Weg moduliert (Swanson & Köhler, 1986; Insausti et al., 1997; Valenti & Grace, 2009) sollte durch Läsionsstudien des EC abgeklärt werden, inwieweit dieser den mPFC affektiert und dementsprechend die Etablierung des sozialen Ranges von Mäusen und somit die ODP im V1 beeinflusst könnte.

Darüber hinaus wäre es interessant herauszufinden, wie Hormone oder belohnungsbezogene Neuromodulatoren mit dem synaptischen Plastizitätsmechanismus interagieren, denn die Ausübung von Dominanz scheint den Belohnungspfad zu aktivieren, während die Erfahrung von Submissivität eher gegenteiliges bewirkt. Wiederholtes Gewinnen eines Kampfes um die soziale Hierarchie, bzw. die wiederholte Erfahrung des Verlierens kann das endokrine System bei Mäusen verändern.

Zusätzlich sollte die Wirkung von Methylphenidat auf einzeln gehaltene Mäuse mit kurzzeitigem Zugang zu einem Laufrad getestet werden, um zu testen, ob eine erhöhte Dopamin-Transmission im mPFC auch dann Einfluss auf die ODP im V1 hat, wenn keinerlei soziale Interaktion vorhanden ist.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie konnte ich zeigen, dass der soziale Dominanzstatus Einfluss auf die okulare Dominanz Plastizität (ODP) hat. Bei Mäusepaaren im Open Field wurde nach 4 Tagen MD ODP beobachtet, während bei Mäusepaaren im Standardkäfig nur eines der beiden Tiere ODP aufwies. Die Vermutung lag nahe, dass im kleineren Käfig eine Dominanzbeziehung aufgebaut wird und dass es die dominante Maus ist, die ODP zeigt.

Das Laufrad erwies sich als zuverlässiger und neuartiger Dominanz-Test. In allen Fällen konnte gezeigt werden, dass immer nur eines der beiden Tiere das Laufrad überwiegend nutzte und das andere Tier daran hinderte. Daher konnten die Mäuse als „dominant“ und „submissiv“ bezeichnet werden. Bei denselben Tieren wurde dann mittels Optical Imaging die ODP gemessen. Dies bestätigte den vermuteten Zusammenhang von sozialer Dominanz und kortikaler Plastizität, da nur die dominante Maus Plastizität aufwies, die submissive hingegen nicht.

Stellt man ein Laufrad in das Open Field, bleibt nur die dominante Maus plastisch, während sie ohne Laufrad beide Plastizität aufwies. Die Plastizität wird also aufgrund der Erfahrung von Submissivität unterdrückt.

Durch verschiedene Interventionen wurde die Frage nach den Mechanismen geklärt. Um zu testen, ob Änderungen in der GABA- und Serotoninaktivität womöglich wichtige Faktoren sind, um adulte ODP auszulösen, wurden die Tiere mit Diazepam bzw. WAY-100635 behandelt. Wie erwartet hemmten beide Interventionen die OD-Plastizität der dominanten Tiere. Auch der NMDA-Rezeptor-Inhibitor CPP blockierte die ODP, was bestätigt, dass ODP auf Langzeitpotenzierung (LTP) basiert. NMDA-Rezeptoraktivierung, reduzierte GABA-Inhibition und erhöhte Serotoninübertragung sind für die adulte ODP erforderlich. Die neurochemischen Analysen dieser Stoffe ergaben jedoch keinen ausreichenden Beweis, um den Unterschied zwischen dominanten und submissiven Tieren zu erklären.

Es ist bereits bekannt, dass der PFC für soziales Verhalten verantwortlich ist und dass er bidirektional den sozialen Dominanzstatus reguliert. In dieser Studie konnte ich zeigen, dass es eine direkte Verbindung vom PFC zu V1 in topographischer Anordnung gibt und dass die präfrontale Dopaminkonzentration bei dominanten Mäusen höher war, als bei submissiven.

Das Dominanzverhalten der Mäuse konnte durch Agonisierung (Methylphenidat) oder Antagonisierung (Zuclopenthixol) der Dopaminrezeptoren, mittels einer Dosis, die nur im PFC wirkt, verändert werden. Diese systemische Manipulation der Dopaminübertragung in zwei Richtungen spiegelte sich in der ODP wider.

Somit konnte ich zum ersten Mal zeigen, dass eine soziale Hierarchie die ODP im V1 über Kortizes höherer Ordnung, höchstwahrscheinlich dem medialen PFC, beeinflusst. Daher sind weitere Studien erforderlich, um die genauen Mechanismen aufzuklären, nach denen diese Regulierung erfolgt.

6. Summary

In this study I have shown that social rank influences ocular dominance plasticity (ODP) in adult male mice. In mice housed in pairs in an open field, ODP was observed after 4 days of MD, whereas of two mice in a standard cage only one showed ODP. The assumption was that a dominance relationship was established in the smaller cage and that it was the dominant mouse showing ODP.

A running wheel (rw) was used as a reliable and novel dominance test. In all cases, it could be shown that one of the two animals used it predominantly and kept the other one from entering. Therefore, the mice could be clearly described as "dominant" and "submissive". In the same animals ocular dominance was measured by optical imaging. Confirming the hypothesis, only the dominant mouse showed ODP, whereas the submissive mouse did not.

If the rw was placed into the open field, only the dominant mouse remained plastic, whereas without the rw both animals showed plasticity. Therefore, the ODP is suppressed due to the experience of submissivity.

The question of the mechanisms was investigated by various interventions. In order to test whether changes in GABA and serotonin activity are possibly important factors in triggering adult ODP, the animals were treated with diazepam and WAY-100635, respectively. As expected, both interventions inhibited the OD plasticity of the dominant animals. The NMDA receptor inhibitor CPP, too, blocked ODP, confirming that ODP is based on long-term potentiation (LTP). However, NMDA receptor activation, reduced GABA inhibition and serotonin transmission were necessary for the adult ODP, but not sufficient to explain the difference between dominant and submissive animals.

It is already known that the PFC is responsible for social behaviour and regulating social dominance status bi-directionally. In this study I showed that there is a direct connection from the PFC to V1 in topographic order, and that the prefrontal dopamine concentration was higher in dominant than submissive mice. Dominance behavior of mice was altered by agonization (methylphenidate) or antagonization (zuclopenthixol) of the dopamine receptors at doses only effective in the PFC, and systemic manipulation of dopamine transmission bidirectionally changed ocular dominance plasticity.

Thus, I could show for the first time that a social hierarchical relationship influences ocular dominance plasticity in the visual cortex via higher-order cortices, most likely the medial PFC. Further, studies will be needed to elucidate the precise mechanisms by which this regulation takes place.

7. Literaturverzeichnis

- Ago Y, Takahashi K, Nakamura S, Hashimoto H, Baba A, Matsuda T, 2007. Anxiety-like and exploratory behaviors of isolation-reared mice in the staircase test. *J Pharmacol Sci.* 104:153-8.
- Allen DL, Harrison BC, Maass A, Bell ML, Byrnes WC, Leinwand LA, 2001. Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. *J Appl Physiol* (1985). 90:1900-8.
- Allen CB, Celikel T, Feldman DE, 2003. Long-term depression induced by sensory deprivation during cortical map plasticity in vivo. *Nat Neurosci.* 6:291-9.
- Amiri S, Haj-Mirzaian A, Rahimi-Balaei M, Razmi A, Kordjazy N, Shirzadian A, Ejtemaei Mehr S, Sianati H, Dehpour AR, 2015. Co-occurrence of anxiety and depressive-like behaviors following adolescent social isolation in male mice; possible role of nitrergic system. *Physiol Behav.* 145:38-44. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.03.032.
- Amodio DM, Frith CD, 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 7:268-77.
- Anderson EM, Gomez D, Caccamise A, McPhail D, Hearing M, 2019. Chronic unpredictable stress promotes cell-specific plasticity in prefrontal cortex D1 and D2 pyramidal neurons. *Neurobiol Stress.* 10:100152. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100152
- Augustinaite S, Kuhn B, 2017. 2-P imaging of mouse visual cortex layer 6 corticothalamic feedback during different behavior states. *International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS), Okinawa*, pp. 282-282. doi: 10.1109/ICIIBMS.2017.8279756.
- Balog J, 2012. Wiederherstellung der okularen Dominanzplastizität bei Mäusen durch soziale Interaktion. Diplomarbeit, Friedrich Schiller Universität Jena.
- Balog J, Matthies U, Naumann L, Voget M, Winter C, Lehmann K, 2014. Social experience modulates ocular dominance plasticity differentially in adult male and female mice. *Neuroimage.* 103:454-461. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.08.040.
- Baltes I, Franken-Hiep K, Glaser T, 2003. Zuclopenthixol. In: *Zuclopenthixol – spezifisch, aber vielseitig*. Steinkopff, Heidelberg, pp 5-7. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-57382-8_2.
- Bannerman DM, Lemaire M, Beggs S, Rawlins JN, Iversen SD, 2001. Cytotoxic lesions of the hippocampus increase social investigation but do not impair social-recognition memory. *Exp Brain Res.* 138:100-9.

- Bannerman DM, Lemaire M, Yee BK, Iversen SD, Oswald CJ, Good MA, Rawlins JN, 2002. Selective cytotoxic lesions of the retrohippocampal region produce a mild deficit in social recognition memory. *Exp Brain Res.* 142:395-401.
- Baroncelli L, Sale A, Viegi A, Maya-Vetencourt JF, De Pasquale R, Baldini S, Maffei L, 2010. Experience-dependent reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Exp. Neurol.* 226, 100–109.
- Baroncelli L, Maffei L, Sale A, 2011. New perspectives in amblyopia therapy on adults: a critical role for the excitatory/inhibitory balance. *Front Cell Neurosci.* 2011;5:25. Epub 2011 Nov 24.
- Baroncelli L, Bonaccorsi J, Milanese M, Bonifacino T, Giribaldi F, Manno I, Cenni MC, Berardi N, Bonanno G, Maffei L, Sale A, 2012. Enriched experience and recovery from amblyopia in adult rats: Impact of motor, social and sensory components. *Neuropharmacology.* 62: 2388–2397.
- Bartolomucci A, Palanza P, Gaspani L, Limiroli E, Panerai AE, Ceresini G, Poli MD, Parmigiani S, 2001. Social status in mice: behavioral, endocrine and immune changes are context dependent. *Physiol Behav.* 73:401-10.
- Bean NJ, Conner R, 1978. Central hormonal replacement and home-cage dominance in castrated rats. *Horm Behav.* 11:100-9.
- Bear MF, Cooper LN, Ebner FF, 1987. A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science.* 237:42-8.
- Bear MF, Rittenhouse CD, 1999. Molecular basis for induction of ocular dominance plasticity. *J Neurobiol.* 41:83-91.
- Becker EA, Marler CA, 2015. Postcontest blockade of dopamine receptors inhibits development of the winner effect in the California mouse (*Peromyscus californicus*). *Behav Neurosci.* 129:205-13. doi: 10.1037/bne0000043.
- Bell R, Hobson H, 1994. 5-HT_{1A} receptor influences on rodent social and agonistic behavior: a review and empirical study. *Neurosci Biobehav Rev.* 18:325-38.
- Benaroya-Milshtein N, Hollander N, Apter A, Kukulansky T, Raz N, Wilf A, Yaniv I, Pick CG, 2004. Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *Eur J Neurosci.* 20:1341-7.
- Bergan JF, Ro P, Ro D, Knudsen EI, 2005. Hunting increases adaptive auditory map plasticity in adult barn owls. *J Neurosci.* 25:9816-20.

- Berger B, Thierry AM, Tassin JP, Moyne MA, 1976. Dopaminergic innervation of the rat prefrontal cortex: a fluorescence histochemical study. *Brain Res* 106:133–145
- Bertuzzi S, Hindges R, Mui SH, O'Leary DD, Lemke G, 1999. The homeodomain protein *vax1* is required for axon guidance and major tract formation in the developing forebrain. *Genes Dev.* 13: 3092-3105.
- Beurdeley M, Spatazza J, Lee HH, Sugiyama S, Bernard C, Di Nardo AA, Hensch TK, Prochiantz A, 2012. *Otx2* binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex. *J Neurosci.* 32:9429-37. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0394-12.2012.
- Bicks LK, Koike H, Akbarian S, Morishita H, 2015. Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Front Psychol.* 6:1805. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01805.
- Björklund A, Dunnett SB, 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 30:194-202.
- Blanchard DC, Spencer RL, Weiss SM, Blanchard RJ, McEwen B, Sakai RR, 1995. Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates. *Psychoneuroendocrinology.* 20:117-34.
- Boekhoudt L, Wijbrans EC, Man JHK, Luijendijk MCM, de Jong JW, Van der Plasse G, Vanderschuren LJMJ, Adan RAH, 2018. Enhancing excitability of dopamine neurons promotes motivational behaviour through increased action initiation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 28:171-184. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.11.005.
- Bonhoeffer T, Grinvald A, 1996. Optical imaging based on intrinsic signals: the methodology. In *Brain Mapping: The Methods* (A. W. Toga und J. C. Mazziotta, Editoren), pp. 55-97. Academic Press, San Diego, USA.
- Bonin V, Histed MH, Yurgenson S, Reid RC, 2011. Local diversity and fine-scale organization of receptive fields in mouse visual cortex. *J Neurosci.* 31):18506-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2974-11.2011.
- Boyce WT, 2004. Social stratification, health, and violence in the very young. *Ann N Y Acad Sci.* 1036:47-68.
- Broadhurst PL, 1959. A confirmation of the Yerkes-Dodson law and its relationship to emotionality in the rat. *Acta Psychologica,* 15:604-604.

- Bronson FH, Eleftheriou Be, 1965. Relative effects of fighting on bound and unbound corticosterone in mice. *Proc Soc Exp Biol Med.* 118:146-9.
- Buchholzer ML, Klein J, 2002. NMDA-induced acetylcholine release in mouse striatum: role of NO synthase isoforms. *J Neurochem.* 82:1558-60.
- Cabelli RJ, Shelton DL, Segal RA, Shatz CJ, 1997. Blockade of endogenous ligands of trkB inhibits formation of ocular dominance columns. *Neuron.* 19:63-76.
- Cang J, Kalatsky VA, Löwel S, Stryker MP, 2005a. Optical imaging of the intrinsic signal as a measure of cortical plasticity in the mouse. *Vis Neurosci.* 22: 685-691.
- Cang J, Rentería RC, Kaneko M, Liu X, Copenhagen DR, Stryker MP, 2005b. Development of precise maps in visual cortex requires patterned spontaneous activity in the retina. *Neuron.* 48:797-809.
- Cansler HL, Maksimova MA, Meeks JP, 2017. Experience-Dependent Plasticity in Accessory Olfactory Bulb Interneurons following Male-Male Social Interaction. *J Neurosci.* 37:7240-7252. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1031-17.2017.
- Canto CB, Wouterlood FG, Witter MP, 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast.* 2008:381243. doi: 10.1155/2008/381243.
- Carruthers EL, Halkin SL, King TR, 1997. Are mouse “barbers” dominant to their cage mates? *Anim Behav Soc Abstr:* P41
- Carter-Dawson LD, LaVail MM, 1979. Rods and cones in the mouse retina. I. Structural analysis using light and electron microscopy. *J Comp Neurol.* 188:245-62.
- Carulli D, Pizzorusso T, Kwok JC, Putignano E, Poli A, Forostyak S, Andrews MR, Deepa SS, Glant TT, Fawcett JW, 2010. Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity. *Brain.* 133:2331-47. doi: 10.1093/brain/awq145. Epub 2010 Jun 20.
- Caviness VS Jr, Yorke CH Jr, 1976. Interhemispheric neocortical connections of the corpus callosum in the reeler mutant mouse: a study based on anterograde and retrograde methods. *J Comp Neurol.* 170:449-59.
- Caviness VS Jr, Frost DO, 1980. Tangential organization of thalamic projections to the neocortex in the mouse. *J Comp Neurol.* 194:335-67.

- Chae CH, Jung SL, An SH, Park BY, Kim TW, Wang SW, Kim JH, Lee HC, Kim HT, 2014. Swimming exercise stimulates neuro-genesis in the subventricular zone via increase in synapsin I and nerve growth factor levels. *Biol Sport*. 31:309-14. doi: 10.5604/20831862.1132130.
- Charles T, Garten Jr, 1976. Relationships Between Aggressive Behavior and Genic Heterozygosity in the Oldfield Mouse, *Peromyscus polionotus*. *Society for the Study of Evolution*. Vol. 30, No. 1 59-72. DOI: 10.2307/2407672
- Chen P, Hong W, 2018. Neural Circuit Mechanisms of Social Behavior. *Neuron*. 98:16-30. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.026.
- Colas-Zelin D, Light KR, Kolata S, Wass C, Denman-Brice A, Rios C, Szalk K, Matzel LD, 2012. The imposition of, but not the propensity for, social subordination impairs exploratory behaviors and general cognitive abilities. *Behav Brain Res* 232(1): 294-305.
- Coleman JE, Law K, Bear MF, 2009. Anatomical origins of ocular dominance in mouse primary visual cortex. *Neuroscience*. 161:561-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.045.
- Collins CE, Lyon DC, Kaas JH, 2005. Distribution across cortical areas of neurons projecting to the superior colliculus in new world monkeys. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 285:619-27.
- Cooke SF, Bear MF, 2014. How the mechanisms of long-term synaptic potentiation and depression serve experience-dependent plasticity in primary visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 369:20130284. doi: 10.1098/rstb.2013.0284.
- Cooper MA, Clinard CT, Morrison KE, 2015. Neurobiological mechanisms supporting experience-dependent resistance to social stress. *Neuroscience*. 291:1-14. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.072.
- Cordero MI, Sandi C, 2007. Stress amplifies memory for social hierarchy. *Front Neurosci*. 1:175-84. doi: 10.3389/neuro.01.1.1.013.2007.
- Covington HE 3rd, Lobo MK, Maze I, Vialou V, Hyman JM, Zaman S, LaPlant Q, Mouzon E, Ghose S, Tamminga CA, Neve RL, Deisseroth K, Nestler EJ, 2010. Antidepressant effect of optogenetic stimulation of the medial prefrontal cortex. *J Neurosci*. 30:16082-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1731-10.2010.

- Creer DJ, Romberg C, Saksida LM, Van Praag H, Bussey TJ, 2010. Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:2367-72. doi: 10.1073/pnas.0911725107.
- Cruz-Martín A, El-Danaf RN, Osakada F, Sriram B, Dhande OS, Nguyen PL, Callaway EM, Ghosh A, Huberman AD, 2014. A dedicated circuit links direction-selective retinal ganglion cells to the primary visual cortex. *Nature.* 507:358-61. doi: 10.1038/nature12989.
- Cudeiro J, Sillito AM, 2006. Looking back: corticothalamic feedback and early visual processing. *Trends Neurosci.* 29:298-306.
- Daw NW, Sato H, Fox K, Carmichael T, Gingerich R, 1991. Cortisol reduces plasticity in the kitten visual cortex. *J Neurobiol.* 22:158-68.
- De Boer SF, Koolhaas JM, 2017. The Neurobiology of Offensive Aggression. University of Groningen. Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Chapter: Corticosterone. 387-392. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.00382-5>
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M, 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 19:269-301.
- Deaner RO, Khera AV, Platt ML, 2005. Monkeys pay per view: adaptive valuation of social images by rhesus macaques. *Curr Biol.* 15:543-8.
- Derks NA, Krugers HJ, Hoogenraad CC, Joëls M, Sarabdjitsingh RA, 2016. Effects of Early Life Stress on Synaptic Plasticity in the Developing Hippocampus of Male and Female Rats. *PLoS One.* 11:e0164551. doi: 10.1371/journal.pone.0164551.
- Descarries L, Lemay B, Doucet G, Berger B, 1987. Regional and laminar density of the dopamine innervation in adult rat cerebral cortex. *Neuroscience.* 21:807-24.
- Desjardins JK, Fernald RD, 2008. How do social dominance and social information influence reproduction and the brain? *Integr Comp Biol.* 48:596-603. doi: 10.1093/icb/icn089.
- Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM, 1992. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus.* 2:421-30.
- Dong J, Zhao J, Lin Y, Liang H, He X, Zheng X, Sui M, Zhuang Z, Yan T, 2018. Exercise improves recognition memory and synaptic plasticity in the prefrontal cortex for rats modelling vascular dementia. *Neurol Res.* 40:68-77. doi: 10.1080/01616412.2017.1398389.

- Douglas RJ, Martin KA, 2009. Inhibition in cortical circuits. *Curr Biol.* 19:R398-402. doi: 10.1016/j.cub.2009.03.003.
- Dräger UC, 1974. Autoradiography of tritiated proline and fucose transported transneuronally from the eye to the visual cortex in pigmented and albino mice. *Brain Res.* 82:284-92.
- Dräger UC, 1975. Receptive fields of single cells and topography in mouse visual cortex. *J Comp Neurol.* 160:269-90.
- Dräger UC, Hubel DH, 1975. Responses to visual stimulation and relationship between visual, auditory, and somatosensory inputs in mouse superior colliculus. *J Neurophysiol.* 38:690-713.
- Dräger UC, 1978. Observations on monocular deprivation in mice. *J Neurophysiol.* 41: 28-42.
- Dräger UC, Olsen JF, 1980. Origins of crossed and uncrossed retinal projections in pigmented and albino mice. *J Comp Neurol.* 19:383-412.
- Dringenberg HC, Hamze B, Wilson A, Speechley W, Kuo MC, 2007. Heterosynaptic facilitation of in vivo thalamocortical long-term potentiation in the adult rat visual cortex by acetylcholine. *Cereb Cortex.* 17:839-48.
- Dudek SM, Friedlander MJ, 1996. Developmental down-regulation of LTD in cortical layer IV and its independence of modulation by inhibition. *Neuron.* 16:1097-106.
- Duffy KR, Mitchell DE, 2013. Darkness alters maturation of visual cortex and promotes fast recovery from monocular deprivation. *Curr Biol.* 23:382-6. doi: 10.1016/j.cub.2013.01.017.
- Dugatkin LA, Druen M, 2004. The social implications of winner and loser effects. *Proc Biol Sci.* 271 Suppl 6:S488-9.
- Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS, 2008. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res.* 1199:148-58. doi: 10.1016/j.brainres.2007.12.047.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH, 2016. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med.* 22:238-49. doi: 10.1038/nm.4050.
- Ebada ME, Kendall DA, Pardon MC, 2016. Corticosterone and dopamine D2/D3 receptors mediate the motivation for voluntary wheel running in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res.* 311:228-238. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.051.

- Eichenbaum H, Lipton PA, 2008. Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus*. 18:1314-24. doi: 10.1002/hipo.20500.
- Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K, Hölter SM, Blass T, Somel M, Brückner MK, Schreiweis C, Winter C, Sohr R, Becker L, Wiebe V, Nickel B, Giger T, Müller U, Groszer M, Adler T, Aguilar A, Bolle I, Calzada-Wack J, Dalke C, Ehrhardt N, Favor J, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hans W, Hölzlwimmer G, Javaheri A, Kalaydjiev S, Kallnik M, Kling E, Kunder S, Mossbrugger I, Naton B, Racz I, Rathkolb B, Rozman J, Schrewe A, Busch DH, Graw J, Ivandic B, Klingenspor M, Klopstock T, Ollert M, Quintanilla-Martinez L, Schulz H, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Fisher SE, Morgenstern R, Arendt T, de Angelis MH, Fischer J, Schwarz J, Pääbo S, 2009. A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell*. 137:961-71. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.041.
- Espinosa JS, Stryker MP, 2012. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron*. 75:230-49. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.009.
- Fagiolini M, Fritschy JM, Löw K, Möhler H, Rudolph U, Hensch TK, 2004. Specific GABAA circuits for visual cortical plasticity. *Science*. 303:1681-3.
- Fagiolini M, Hensch TK, 2000. Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature*. 404: 183-186.
- Fagiolini M, Pizzorusso T, Berardi N, Domenici L, Maffei L, 1994. Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation. *Vision Res*. 34: 709-720.
- Faguet J, Maranhao B, Smith SL, Trachtenberg JT, 2009. Ipsilateral eye cortical maps are uniquely sensitive to binocular plasticity. *J Neurophysiol*. 101: 855-561.
- Favuzzi E, Marques-Smith A, Deogracias R, Winterflood CM, Sánchez-Aguilera A, Mantoan L, Maeso P, Fernandes C, Ewers H, Rico B, 2017. Activity-Dependent Gating of Parvalbumin Interneuron Function by the Perineuronal Net Protein Brevican. 95:639-655.e10. doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.028.
- Feder Y, Neshet E, Ogran A, Kreinin A, Malatynska E, Yadid G, Pinhasov A, 2010. Selective breeding for dominant and submissive behavior in Sabra mice. *J Affect Disord*. 126:214-22. doi: 10.1016/j.jad.2010.03.018.
- Feldman D, 2003. Ocular dominance plasticity in mature mice. *Neuron*. 38:846-8.

- Felice LJ, Felice JD, Kissinger PT, 1978. Determination of catecholamines in rat brain parts by reverse-phase ion-pair liquid chromatography. *J Neurochem.* 31:1461-5.
- Felix-Ortiz AC, Tye KM, 2014. Amygdala inputs to the ventral hippocampus bidirectionally modulate social behavior. *J Neurosci.* 34:586-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4257-13.2014.
- Ferreira AC, Novais A, Sousa N, Sousa JC, Marques F, 2019. Voluntary running rescues the defective hippocampal neurogenesis and behaviour observed in lipocalin 2-null mice. *Sci Rep.* 2019 9:1649. doi: 10.1038/s41598-018-38140-y.
- Festinger L, 1954. A theory of social comparison processes. *Hum. Relat.* 7:117-140.
- Fitchett AE, Collins SA, Barnard CJ, Cassaday HJ, 2005. Subordinate male mice show long-lasting differences in spatial learning that persist when housed alone. *Neurobiol Learn Mem.* 84:247-51.
- Fitzpatrick D, Itoh K, Diamond IT, 1983. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Neurosci.* 3:673-702.
- Fletcher A, Forster EA, Bill DJ, Brown G, Cliffe IA, Hartley JE, Jones DE, McLenachan A, Stanhope KJ, Critchley DJ, Childs KJ, Middlefell VC, Lanfumey L, Corradetti R, Laporte AM, Gozlan H, Hamon M, Dourish CT, 1996. Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT_{1A} receptor antagonist. *Behav Brain Res.* 73:337-53.
- Forster EA, Cliffe IA, Bill DJ, Dover GM, Jones D, Reilly Y, Fletcher A, 1995. A pharmacological profile of the selective silent 5-HT_{1A} receptor antagonist, WAY-100635. *Eur J Pharmacol.* 281:81-8.
- Fox ME, Studebaker RI, Swofford NJ, Wightman RM, 2015. Stress and Drug Dependence Differentially Modulate Norepinephrine Signaling in Animals with Varied HPA Axis Function. *Neuropsychopharmacology.* 40:1752-61. doi: 10.1038/npp.2015.23.
- Frank MG, Issa NP, Stryker MP, 2001. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron.* 30:275-87.
- Franklin TB, Silva BA, Perova Z, Marrone L, Masferrer ME, Zhan Y, Kaplan A, Greetham L, Verrechia V, Halman A, Pagella S, Vyssotski AL, Illarionova A, Grinevich V, Branco T, Gross CT, 2017. Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit. *Nat Neurosci.* 20:260-270. doi: 10.1038/nn.4470.

- Frenkel MY, Bear MF, 2004. How monocular deprivation shifts ocular dominance in visual cortex of young mice. *Neuron*. 44: 917-923.
- Frischknecht HR, Siegfried B, Waser PG, 1982. Learning of submissive behavior in mice: A new model. *Behav Processes*. 7:235-45. doi: 10.1016/0376-6357(82)90038-9.
- Fuster JM, 2008. *The Prefrontal Cortex*. Academic Press; New York.
- Fuxjager MJ, Forbes-Lorman RM, Coss DJ, Auger CJ, Auger AP, Marler CA, 2010. Winning territorial disputes selectively enhances androgen sensitivity in neural pathways related to motivation and social aggression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:12393-8. doi: 10.1073/pnas.1001394107.
- Gagolewicz PJ, Dringenberg HC, 2016. Age-Dependent Switch of the Role of Serotonergic 5-HT1A Receptors in Gating Long-Term Potentiation in Rat Visual Cortex In Vivo. *Neural Plast*. 2016:6404082. doi: 10.1155/2016/6404082.
- Garrett ME, Nauhaus I, Marshel JH, Callaway EM, 2014. Topography and areal organization of mouse visual cortex. *J Neurosci*. 34:12587-600. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1124-14.2014.
- Gaspar P, Bloch B, Le Moine C, 1995. D1 and D2 receptor gene expression in the rat frontal cortex: cellular localization in different classes of efferent neurons. *Eur J Neurosci*. 7:1050-63.
- Gebauer K, 2007. *Mobbing in der Schule*. Weinheim und Basel: Beltz Verlag, S. 102ff.
- Gesquiere LR, Learn NH, Simao MC, Onyango PO, Alberts SC, Altmann J, 2011. Life at the top: rank and stress in wild male baboons. *Science*. 333:357-60. doi: 10.1126/science.1207120.
- Gilabert-Juan J, Castillo-Gomez E, Guirado R, Moltó MD, Nacher J, 2013. Chronic stress alters inhibitory networks in the medial prefrontal cortex of adult mice. *Brain Struct Funct*. 218:1591-605. doi: 10.1007/s00429-012-0479-1.
- Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Voget M, Willi R, Winter C, Riva MA, Mortensen PB, Feldon J, Schedlowski M, Meyer U, 2013. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science*. 339:1095-9. doi: 10.1126/science.1228261.
- Glazewski S, Giese KP, Silva A, Fox K, 2000. The role of alpha-CaMKII autophosphorylation in neocortical experience-dependent plasticity. *Nat Neurosci*. 3:911-8.

- Godement P, Salaün J, Imbert M, 1984. Prenatal and postnatal development of retinogeniculate and retinocollicular projections in the mouse. *J Comp Neurol.* 230:552-75.
- Goeckner DJ, Greenough WT, Mead WR, 1973. Deficits in learning tasks following chronic overcrowding in rats. *J Pers Soc Psychol.* 28:256-61.
- Gold PE, 2003. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem.* 80:194-210.
- Gonchar Y, Wang Q, Burkhalter A, 2008. Multiple distinct subtypes of GABAergic neurons in mouse visual cortex identified by triple immunostaining. *Front Neuroanat.* 1:3. doi: 10.3389/neuro.05.003.2007.
- Gordon JA, 1997. Cellular mechanisms of visual cortical plasticity: a game of cat and mouse. *Learn Mem.* 4:245-61.
- Gordon JA, Stryker MP, 1996. Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *J Neurosci.* 16: 3274-3286.
- Gould E, Woolley CS, McEwen BS, 1990. Short-term glucocorticoid manipulations affect neuronal morphology and survival in the adult dentate gyrus. *Neuroscience.* 37:367-75.
- Graw J, 2015. *Genetik.* Springer Verlag, 6. Auflage, Heidelberg. Kapitel 15, Genetik und Anthropologie, Visuelle Informationen. S 784.
- Greenwood BN, Foley TE, Le TV, Strong PV, Loughridge AB, Day HE, Fleshner M, 2011. Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res.* 217:354-62. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.005.
- Gregoriou GG, Rossi AF, Ungerleider LG, Desimone R, 2014. Lesions of prefrontal cortex reduce attentional modulation of neuronal responses and synchrony in V4. *Nat Neurosci.* 17:1003-11. doi: 10.1038/nn.3742.
- Greifzu F, Pielecka-Fortuna J, Kalogeraki E, Krempler K, Favaro PD, Schlüter OM, Löwel S, 2014. Environmental enrichment extends ocular dominance plasticity into adulthood and protects from stroke-induced impairments of plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:1150-5. doi: 10.1073/pnas.1313385111.
- Gu Q, 2003. Contribution of acetylcholine to visual cortex plasticity. *Neurobiol Learn Mem.* 80:291-301.

- Guido W, 2018. Development, form, and function of the mouse visual thalamus. *J Neurophysiol.* 120:211-225. doi: 10.1152/jn.00651.2017.
- Guillem K, Bloem B, Poorthuis RB, Loos M, Smit AB, Maskos U, Spijker S, Mansvelder HD, 2011. Nicotinic acetylcholine receptor $\beta 2$ subunits in the medial prefrontal cortex control attention. *Science.* 333:888-91. doi: 10.1126/science.1207079.
- Hanover JL, Huang ZJ, Tonegawa S, Stryker MP, 1999. Brain-derived neurotrophic factor overexpression induces precocious critical period in mouse visual cortex. *J Neurosci.* 19:RC40.
- Harauzov A, Spolidoro M, DiCristo G, De Pasquale R, Cancedda L, Pizzorusso T, Viegi A, Berardi N, Maffei L, 2010. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci.* 30:361-71. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2233-09.2010.
- Hardy MP, Sottas CM, Ge R, McKittrick CR, Tamashiro KL, McEwen BS, Haider SG, Markham CM, Blanchard RJ, Blanchard DC, Sakai RR, 2002. Trends of reproductive hormones in male rats during psychosocial stress: role of glucocorticoid metabolism in behavioral dominance. *Biol Reprod.* 67:1750-5.
- He HY, Hodos W, Quinlan EM, 2006. Visual deprivation reactivates rapid ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *J Neurosci.* 26: 2951-2955.
- He HY, Ray B, Dennis K, Quinlan EM, 2007. Experience-dependent recovery of vision following chronic deprivation amblyopia. *Nat Neurosci.* 10: 1134-1136.
- Hebb DO, 1955. Drives and the CNS. *Psychological Review*, 62:243–254.
- Hendrickson AE, Wilson JR, Ogren MP, 1978. The neuroanatomical organization of pathways between the dorsal lateral geniculate nucleus and visual cortex in Old World and New World primates. *J Comp Neurol.* 182:123-36.
- Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, Stryker MP, Baekkeskov S, Kash SF, 1998. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science.* 282:1504-8.
- Hensch TK, 2004. Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci.* 27: 549-579.
- Hensch TK, 2005. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci.* 6:877-888.
- Hensch TK, Fagiolini M, 2005. Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Prog Brain Res.* 147:115-24.

- Heynen AJ, Bear MF, 2001. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. *J Neurosci.* 21:9801-13.
- Heynen AJ, Yoon BJ, Liu CH, Chung HJ, Hugarir RL, Bear MF, 2003. Molecular mechanism for loss of visual cortical responsiveness following brief monocular deprivation. *Nat Neurosci.* 6: 854-862.
- Higley MJ, Strittmatter SM, 2010. Neuroscience. Lynx for braking plasticity. *Science.* 330:1189-90. doi: 10.1126/science.1198983.
- Hitti FL, Siegelbaum SA, 2014. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature.* 508:88-92. doi: 10.1038/nature13028.
- Hofer SB, Mrsic-Flogel TD, Bonhoeffer T, Hübener M, 2006. Prior experience enhances plasticity in adult visual cortex. *Nat Neurosci.* 9: 127-132.
- Holmes MM, Galea LA, Mistlberger RE, Kempermann G, 2004. Adult hippocampal neurogenesis and voluntary running activity: circadian and dose-dependent effects. *J Neurosci Res.* 76:216-22.
- Holmes A, Wellman CL, 2009. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 33:773-83. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.11.005.
- Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, Maffei L, Tonegawa S, 1999. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell.* 98:739-55.
- Hubel DH, Wiesel TN, 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol.* 160:106-54.
- Hubel DH, Wiesel TN, 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol.* 195:215-43.
- Hubel DH, Wiesel TN, 1970. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol.* 206: 419-436.
- Hubel DH, Wiesel TN, 1972. Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 146:421-50.
- Hübener M, 2003. Mouse visual cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 13:413-20.

- Huberman AD, Manu M, Koch SM, Susman MW, Lutz AB, Ullian EM, Baccus SA, Barres BA, 2008. Architecture and activity-mediated refinement of axonal projections from a mosaic of genetically identified retinal ganglion cells. *Neuron*. 59:425-38. doi: 10.1016/j.neuron.2008.07.018.
- Huberman AD, Niell CM, 2011. What can mice tell us about how vision works? *Trends Neurosci*. 34:464-73. doi: 10.1016/j.tins.2011.07.002.
- Ibuka N, Nihonmatsu I, Sekiguchi S, 1980. Sleep-wakefulness rhythms in mice after suprachiasmatic nucleus lesions. *Waking Sleeping*. 4:167-73.
- Insausti R, Herrero MT, Witter MP, 1997. Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus*. 7:146-83.
- Isaacson JS, Scanziani M, 2011. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron*. 72:231-43. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.027.
- Ishikawa AW, Komatsu Y, Yoshimura Y, 2014. Experience-dependent emergence of fine-scale networks in visual cortex. *J Neurosci*. 34:12576-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1346-14.2014.
- Jacob SN, Nienborg H, 2018. Monoaminergic Neuromodulation of Sensory Processing. *Front Neural Circuits*. 12:51. doi: 10.3389/fncir.2018.00051
- Jaubert-Miazza L, Green E, Lo FS, Bui K, Mills J, Guido W, 2005. Structural and functional composition of the developing retinogeniculate pathway in the mouse. *Vis Neurosci*. 22:661-76.
- Jenks KR, Kim T, Pastuzyn ED, Okuno H, Taibi AV, Bito H, Bear MF, Shepherd JD, 2017. Arc restores juvenile plasticity in adult mouse visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114:9182-9187. doi: 10.1073/pnas.1700866114
- Jeon CJ, Strettoi E, Masland RH, 1998. The major cell populations of the mouse retina. *J Neurosci*. 18:8936-46.
- Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, Ruley HE, Lin SY, Rabah D, Kinet JP, Shin HS, 2010. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nat Neurosci*. 13:482-8. doi: 10.1038/nn.2504.
- Jetz W, Rubenstein DR, 2011. Environmental uncertainty and the global biogeography of cooperative breeding in birds. *Curr Biol*. 21:72-8. doi: 10.1016/j.cub.2010.11.075.

- Ji W, Gămănuț R, Bista P, D'Souza RD, Wang Q, Burkhalter A, 2015. Modularity in the Organization of Mouse Primary Visual Cortex. *Neuron*. 87:632-43. doi: 10.1016/j.neuron.2015.07.004.
- Jiang B, Huang ZJ, Morales B, Kirkwood A, 2005. Maturation of GABAergic transmission and the timing of plasticity in visual cortex. *Brain Res Brain Res Rev*. 50:126-33.
- Jodo E, Katayama T, Okamoto M, Suzuki Y, Hoshino K, Kayama Y, 2010. Differences in responsiveness of mediodorsal thalamic and medial prefrontal cortical neurons to social interaction and systemically administered phencyclidine in rats. *Neuroscience*. 170:1153-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.017.
- Joëls M, 2006. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol Sci*. 27:244-50.
- Kalatsky VA, Stryker MP, 2003. New paradigm for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signal. *Neuron*. 38:529-45.
- Kalogeraki E, Greifzu F, Haack F, Löwel S, 2014. Voluntary physical exercise promotes ocular dominance plasticity in adult mouse primary visual cortex. *J Neurosci*. 34:15476-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2678-14.2014.
- Kalogeraki E, Pielecka-Fortuna J, Hüppe JM, Löwel S, 2016. Physical Exercise Preserves Adult Visual Plasticity in Mice and Restores it after a Stroke in the Somatosensory Cortex. *Front Aging Neurosci*. 8:212.
- Kalogeraki E, Pielecka-Fortuna J, Löwel S, 2017. Environmental enrichment accelerates ocular dominance plasticity in mouse visual cortex whereas transfer to standard cages resulted in a rapid loss of increased plasticity. *PLoS One*. 12:e0186999. doi: 10.1371/journal.pone.0186999.
- Kalsbeek A, Buijs RM, Hofman MA, Matthijssen MA, Pool CW, Uylings HB, 1987. Effects of neonatal thermal lesioning of the mesocortical dopaminergic projection on the development of the rat prefrontal cortex. *Brain Res*. 429:123-32.
- Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Shah, ZH, Tuohimaa P, 2006. Hair barbering in mice: Implications for neurobehavioural research. *Behav Processes* 71: 8-15.
- Kaneko M, Stellwagen D, Malenka RC, Stryker MP, 2008. Tumor necrosis factor-alpha mediates one component of competitive, experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Neuron*. 58:673-80. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.023.

- Kaneko M, Stryker MP, 2014. Sensory experience during locomotion promotes recovery of function in adult visual cortex. *Elife*. 3:e02798. doi: 10.7554/eLife.02798.
- Kang JI, Huppé-Gourgues F, Vaucher E, 2014. Boosting visual cortex function and plasticity with acetylcholine to enhance visual perception. *Front Syst Neurosci*. 8:172. doi: 10.3389/fnsys.2014.00172.
- Kappel S, Hawkins P, Mendl MT, 2017. To Group or Not to Group? Good Practice for Housing Male Laboratory Mice. *Animals (Basel)*. 7. pii: E88. doi: 10.3390/ani7120088
- Kar F, Whiting MJ, Noble DWA, 2017. Dominance and social information use in a lizard. *Anim Cogn*. 20:805-812. doi: 10.1007/s10071-017-1101-y.
- Kaschube M, 2014. Neural maps versus salt-and-pepper organization in visual cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 24:95-102. doi: 10.1016/j.conb.2013.08.017.
- Katz LC, 1999. What's critical for the critical period in visual cortex? *Cell*. 99:673-6.
- Kätzel D, Zemelman BV, Buetfering C, Wölfel M, Miesenböck G, 2011. The columnar and laminar organization of inhibitory connections to neocortical excitatory cells. *Nat Neurosci*. 14:100-7. doi: 10.1038/nn.2687.
- Kerschensteiner D, Guido W, 2017. Organization of the dorsal lateral geniculate nucleus in the mouse. *Vis Neurosci*. 34:E008. doi: 10.1017/S0952523817000062.
- Kim IJ, Zhang Y, Meister M, Sanes JR, 2010. Laminar restriction of retinal ganglion cell dendrites and axons: subtype-specific developmental patterns revealed with transgenic markers. *J Neurosci*. 30:1452-62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4779-09.2010.
- Kim Y, Venkataraju KU, Pradhan K, Mende C, Taranda J, Turaga SC, Arganda-Carreras I, Ng L, Hawrylycz MJ, Rockland KS, Seung HS, Osten P, 2015. Mapping social behavior-induced brain activation at cellular resolution in the mouse. *Cell Rep*. 10:292-305. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.014.
- Kingsbury L, Huang S, Wang J, Gu K, Golshani P, Wu YE, Hong W, 2019. Correlated Neural Activity and Encoding of Behavior across Brains of Socially Interacting Animals. *Cell*. 178:429-446.e16. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.022.
- Kirkwood A, Bear MF, 1994. Hebbian synapses in visual cortex. *J Neurosci*. 14:1634-45.

- Kitt CA, 1994. Cholinergic innervation of mouse forebrain structures. *J Comp Neurol.* 341:117-29.
- Klein JT, Shepherd SV, Platt ML, 2009. Social attention and the brain. *Curr Biol.* 19:R958-62. doi: 10.1016/j.cub.2009.08.010.
- Koda K, Ago Y, Cong Y, Kita Y, Takuma K, Matsuda T, 2010. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *J Neurochem.* 114:259-70. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06750.x.
- Koh JB, Wong JS, 2017. Survival of the Fittest and the Sexiest: Evolutionary Origins of Adolescent Bullying. *J Interpers Violence.* 32:2668-2690. doi: 10.1177/0886260515593546.
- Koike H, Ibi D, Mizoguchi H, Nagai T, Nitta A, Takuma K, Nabeshima T, Yoneda Y, Yamada K, 2009. Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice. *Behav Brain Res.* 202:114-21. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.028.
- Kolb B, Mychasiuk R, Muhammad A, Li Y, Frost DO, Gibb R, 2012. Experience and the developing prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109 Suppl 2:17186-93. doi: 10.1073/pnas.1121251109.
- Kolbe T, Palme R, Tichy A, Rüllicke T, 2015. Lifetime Dependent Variation of Stress Hormone Metabolites in Feces of Two Laboratory Mouse Strains. *PLoS One.* 10:e0136112. doi: 10.1371/journal.pone.0136112.
- Kondo S, Yoshida T, Ohki K, 2016. Mixed functional microarchitectures for orientation selectivity in the mouse primary visual cortex. *Nat Commun.* 7:13210. doi: 10.1038/ncomms13210.
- Konkle AT, Kentner AC, Baker SL, Stewart A, Bielajew C, 2010. Environmental-enrichment-related variations in behavioral, biochemical, and physiologic responses of Sprague-Dawley and Long Evans rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 49:427-36.
- Kozorovitskiy Y, Gould E, 2004. Dominance hierarchy influences adult neurogenesis in the dentate gyrus. *J Neurosci.* 24:6755-9.
- Kuhlman SJ, Olivas ND, Tring E, Ikrar T, Xu X, Trachtenberg JT, 2013. A disinhibitory microcircuit initiates critical-period plasticity in the visual cortex. *Nature.* 501:543-6. doi: 10.1038/nature12485.

- Kura K, Broom M, Kandler A, 2016. A Game-Theoretical Winner and Loser Model of Dominance Hierarchy Formation. *Bull Math Biol.* 78:1259-90. doi: 10.1007/s11538-016-0186-9.
- Ladd GW, Ettekal I, Kochenderfer-Ladd B, 2017. Peer Victimization Trajectories From Kindergarten Through High School: Differential Pathways for Children's School Engagement and Achievement? *Journal of Educational Psychology.* American Psychological Association, Vol. 109, No. 6, 826 – 841 <http://dx.doi.org/10.1037>.
- Lambe EK, Picciotto MR, Aghajanian GK, 2003. Nicotine induces glutamate release from thalamocortical terminals in prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 28:216-25.
- Langford DJ, Crager SE, Shehzad Z, Smith SB, Sotocinal SG, Levenstadt JS, Chanda ML, Levitin DJ, Mogil JS, 2006. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science.* 312:1967-70.
- LaVail JH, Nixon RA, Sidman RL, 1978. Genetic control of retinal ganglion cell projections. *J Comp Neurol.* 182:399-421.
- Lefort S, Gray AC, Turrigiano GG, 2013. Long-term inhibitory plasticity in visual cortical layer 4 switches sign at the opening of the critical period. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110:E4540-7. doi: 10.1073/pnas.1319571110.
- Lehmann J, Schneider J, McPherson S, Murphy DE, Bernard P, Tsai C, Bennett DA, Pastor G, Steel DJ, Boehm C, 1987. CPP, a selective N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type receptor antagonist: characterization in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 240:737-46.
- Lehmann K, Löwel S, 2008. Age-dependent ocular dominance plasticity in adult mice. *PLoS One.* 3: e3120.
- Lehmann K, 2010. Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Entwicklungsplastizität von assoziativen und primärsensorischen Kortexgebieten. Habilitationsschrift, Friedrich Schiller-Universität Jena.
- Leppelsack HJ, 2009. Critical periods in bird song learning. *Acta Otolaryngol Suppl.* 429:57-60.
- Leshner AI, Korn SJ, Mixon JF, Rosenthal C, Besser AK, 1980. Effects of corticosterone on submissiveness in mice: some temporal and theoretical considerations. *Physiol Behav.* 24:283-8.

- Leung C, Cao F, Nguyen R, Joshi K, Aqrabawi AJ, Xia S, Cortez MA, Snead OC 3rd, Kim JC, Jia Z. Activation of Entorhinal Cortical Projections to the Dentate Gyrus Underlies Social Memory Retrieval. *Cell Rep.* 23:2379-2391. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.073.
- Li S, Cullen WK, Anwyl R, Rowan MJ, 2003. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci.* 6:526-31.
- Liang B, Zhang L, Barbera G, Fang W, Zhang J, Chen X, Chen R, Li Y, Lin DT, 2018. Distinct and Dynamic ON and OFF Neural Ensembles in the Prefrontal Cortex Code Social Exploration. *Neuron.* 100:700-714.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.043.
- 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.* 40:657-71.
- Lien AD, Scanziani M, 2013. Tuned thalamic excitation is amplified by visual cortical circuits. *Nat Neurosci.* 16:1315-23. doi: 10.1038/nn.3488.
- Ling C, Schneider GE, Jhaveri S, 1998. Target-specific morphology of retinal axon arbors in the adult hamster. *Vis Neurosci.* 15:559-79.
- Lo SQ, Sng J, Augustine GJ, 2017. Defining a critical period for inhibitory circuits within the somatosensory cortex. *Sci Rep.* 7:7271. doi: 10.1038/s41598-017-07400-8.
- Lombaert N, Hennes M, Gilissen S, Schevenels G, Aerts L, Vanlaer R, Geenen L, Van Eeckhaut A, Smolders I, Nys J, Arckens L4, 2018. 5-HTR2A and 5-HTR3A but not 5-HTR1A antagonism impairs the cross-modal reactivation of deprived visual cortex in adulthood. *Mol Brain.* 11:65. doi: 10.1186/s13041-018-0404-5.
- Long SY, 1972. Hair-nibbling and whisker-trimming as indicators of social hierarchy in mice. *Anim Behav* 20: 10–12.
- Lou AR, Madsen KH, Paulson OB, Julian HO, Prause JU, Siebner HR, Kjaer TW, 2011. Monocular visual deprivation suppresses excitability in adult human visual cortex. *Cereb Cortex.* 21:2876-82. doi: 10.1093/cercor/bhr082.
- Low RJ, Gu Y, Tank DW, 2014. Cellular resolution optical access to brain regions in fissures: imaging medial prefrontal cortex and grid cells in entorhinal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:18739-44. doi: 10.1073/pnas.1421753111.

- Lüscher C, Malenka RC, 2012. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 4. pii: a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710.
- #Maffei A, Lambo ME, Turrigiano GG, 2010. Critical period for inhibitory plasticity in rodent binocular V1. *J Neurosci.* 30:3304-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5340-09.2010.
- Maggio N, Segal M, 2007. Striking variations in corticosteroid modulation of long-term potentiation along the septotemporal axis of the hippocampus. *J Neurosci.* 27:5757-65.
- Maggio N, Segal M, 2009. Differential modulation of long-term depression by acute stress in the rat dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci.* 29:8633-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1901-09.2009.
- Maggio N, Segal M, 2012. Steroid modulation of hippocampal plasticity: switching between cognitive and emotional memories. *Front Cell Neurosci.* 6:12. doi: 10.3389/fncel.2012.00012.
- Malatynska E, Goldenberg R, Shuck L, Haque A, Zamecki P, Crites G, Schindler N, Knapp RJ, 2002. Reduction of submissive behavior in rats: a test for antidepressant drug activity. *Pharmacology* 64:8– 17.
- Malenka RC, Bear MF, 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 44:5-21.
- Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A, 1997. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94: 14826-14831.
- Mangini NJ, Pearlman AL 1980. Laminar distribution of receptive field properties in the primary visual cortex of the mouse. *J Comp Neurol.* 193:203-22.
- Manzaneque JM, Navarro JF, 1999. An ethopharmacological assessment of the effects of zuclopenthixol on agonistic interactions in male mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 21:11-5.
- Marashi V, Barnekow A, Ossendorf E, Sachser N, 2003. Effects of different forms of environmental enrichment on behavioral, endocrinological, and immunological parameters in male mice. *Horm Behav.* 43:281-92.
- Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C, 2004. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci.* 5:793-807.

- Marshel JH, Garrett ME, Nauhaus I, Callaway EM, 2011. Functional specialization of seven mouse visual cortical areas. *Neuron*. 72:1040-54. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.004.
- Martínez-Sanchis S, Arnedo MT, Salvador A, Moya-Albiol L, González-Bono E, 2003. Effects of chronic administration with high doses of testosterone propionate on behavioral and physiological parameters in mice with differing basal aggressiveness. *Aggressive Behav* 29: 173-189. <https://doi.org/10.1002/ab.10050>
- Masland RH, 2001. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci*. 4:877-86.
- Mathes WF, Nehrenberg DL, Gordon R, Hua K, Garland T Jr, Pomp D, 2010. Dopaminergic dysregulation in mice selectively bred for excessive exercise or obesity. *Behav Brain Res*. 210:155-63. doi: 10.1016/j.bbr.2010.02.016.
- Matthies U, Balog J, Lehmann K, 2013. Temporally coherent visual stimuli boost ocular dominance plasticity. *J Neurosci*. 33:11774-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4262-12.2013.
- Matzel LD, Kolata S, Light K, Sauce B, 2017. The tendency for social submission predicts superior cognitive performance in previously isolated male mice. *Behav Processes*. 134:12-21. doi: 10.1016/j.beproc.2016.07.011.
- Maya-Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, De Pasquale R, O'Leary OF, Castrén E, Maffei L, 2008. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 320: 385-388.
- Maya-Vetencourt JF, Tiraboschi E, Spolidoro M, Castrén E, Maffei L, 2011. Serotonin triggers a transient epigenetic mechanism that reinstates adult visual cortex plasticity in rats. *Eur J Neurosci*. 33: 49-57. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07488.x.
- Mazur A, Booth A, 1998. Testosterone and dominance in men. *Behav Brain Sci*. 21:353-63; discussion 363-97.
- McEwen BS, Morrison JH, 2013. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*. 79:16-29. doi: 10.1016/j.neuron.2013.06.028.
- McKittrick CR, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR, 1995. Serotonin receptor binding in a colony model of chronic social stress. *Biol Psychiatry*. 37:383-93.
- McKittrick CR, Magariños AM, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR, 2000. Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *Synapse*. 36:85-94.

- McKlveen JM, Morano RL, Fitzgerald M, Zoubovsky S, Cassella SN, Scheimann JR, Ghosal S, Mahbod, Packard, Myers B, Baccei ML, Herman JP, 2016. Chronic Stress Increases Prefrontal Inhibition: A Mechanism for Stress-Induced Prefrontal Dysfunction. *Biol Psychiatry*. 80:754-764. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.03.2101.
- Meijer JH, Robbers Y, 2014. Wheel running in the wild. *Proc Biol Sci*. 281. pii: 20140210. doi: 10.1098/rspb.2014.0210.
- Métin C, Godement P, Imbert M, 1988. The primary visual cortex in the mouse: receptive field properties and functional organization. *Exp Brain Res*. 69:594-612.
- Miczek KA, de Boer SF, 2009. Aggressive, Defensive, and Submissive Behavior. *The Behavior of the Laboratory Rat: a Handbook With Tests*. DOI:10.1093/acprof:oso/9780195162851.003.0032
- Mihara T, Mensah-Brown K, Sobota R, Lin R, Featherstone R, Siegel SJ, 2017. Amygdala activity associated with social choice in mice. *Behav Brain Res*. 332:84-89. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.040.
- Millan MJ, Di Cara B, Dekeyne A, Panayi F, De Groote L, Sicard D, Cistarelli L, Billiras R, Gobert A, 2007. Selective blockade of dopamine D(3) versus D(2) receptors enhances frontocortical cholinergic transmission and social memory in rats: a parallel neurochemical and behavioural analysis. *J Neurochem*. 100:1047-61.
- Niell CM, Stryker MP, 2008. Highly selective receptive fields in mouse visual cortex. *J Neurosci*. 28:7520-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0623-08.2008.
- Ming GL, Song H, 2005. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 28:223-50.
- Miura H, Ozaki N, Shirokawa T, Isobe K, 2008. Changes in brain tryptophan metabolism elicited by ageing, social environment, and psychological stress in mice. *Stress*. 11:160-169.
- Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Tabira T, 2002. Chronic stress impairs rotarod performance in rats: implications for depressive state. *Pharmacol Biochem Behav*. 71:79-84.
- Moberg GP, 2000. Biological response to stress: Implications for animal welfare. In: Moberg, G.P. and Mench, J.A., Eds., *The Biology of Animal Stress: Basic Principle and Implications for Animal Welfare*, CABI Publishing, London, 1-21. doi:10.1079/9780851993591.0001

- Moncek F, Duncko R, Johansson BB, Jezova D, 2004. Effect of environmental enrichment on stress related systems in rats. *J Neuroendocrinol.* 16:423-31.
- Morishita H, Miwa JM, Heintz N, Hensch TK, 2010. Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science.* 330:1238-40. doi: 10.1126/science.1195320.
- Mrsic-Flogel TD, Hofer SB, Ohki K, Reid RC, Bonhoeffer T, Hübener M, 2007. Homeostatic regulation of eye-specific responses in visual cortex during ocular dominance plasticity. *Neuron.* 54:961-72.
- Muir-Robinson G, Hwang BJ, Feller MB, 2002. Retinogeniculate axons undergo eye-specific segregation in the absence of eye-specific layers. *J Neurosci.* 22:5259-64.
- Murugan M, Jang HJ, Park M, Miller EM, Cox J, Taliaferro JP, Parker NF, Bhave V, Hur H, Liang Y, Nectow AR, Pillow JW, Witten IB, 2017. Combined Social and Spatial Coding in a Descending Projection from the Prefrontal Cortex. *Cell.* 171:1663-1677.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.002.
- Navakkode S, Chew KCM, Tay SJN, Lin Q, Behnisch T, Soong TW, 2017. Bidirectional modulation of hippocampal synaptic plasticity by Dopaminergic D4-receptors in the CA1 area of hippocampus. *Sci Rep.* 7:15571. doi: 10.1038/s41598-017-15917-1.
- Nesher E, Gross M, Lisson S, Tikhonov T, Yadid G, Pinhasov A, 2013. Differential responses to distinct psychotropic agents of selectively bred dominant and submissive animals. *Behav Brain Res.* 236:225-35. doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.040.
- Nesher E, Koman I, Gross M, Tikhonov T, Bairachnaya M, Salmon-Divon M, Levin Y, Gerlitz G, Michaelevski I, Yadid G, Pinhasov A, 2015. Synapsin IIb as a functional marker of submissive behavior. *Sci Rep.* 2015 May 22;5:10287. doi: 10.1038/srep10287.
- Nevitt G, Dittman A, 1998. A new model for olfactory imprinting in salmon. *Integrative Biology* 1:215-223. *The Senses of Fish* pp 109-127, Springer, Dordrecht.
- Newport EL, Bavelier D, Neville HJ, 2001. Critical thinking about critical periods: Perspectives on a critical period for language acquisition. In E. Dupoux (Ed.), *Language, brain, and cognitive development: Essays in honor of Jacques Mehler* (pp. 481-502). Cambridge, MA, US: The MIT Press.

- Nguyen HN, Huppé-Gourgues F, Vaucher E, 2015. Activation of the mouse primary visual cortex by medial prefrontal subregion stimulation is not mediated by cholinergic basalo-cortical projections. *Front Syst Neurosci.* 9:1. doi: 10.3389/fnsys.2015.00001. eCollection
- Noudoost B, Moore T, 2011. Control of visual cortical signals by prefrontal dopamine. *Nature.* 474:372-5. doi: 10.1038/nature09995.
- Nishimura LM, Boegman RJ, 1990. N-methyl-D-aspartate-evoked release of acetylcholine from the medial septum/diagonal band of rat brain. *Neurosci Lett.* 115:259-64.
- Novick AM, Forster GL, Hassell JE, Davies DR, Scholl JL, Renner KJ, Watt MJ, 2015. Increased dopamine transporter function as a mechanism for dopamine hypoactivity in the adult infralimbic medial prefrontal cortex following adolescent social stress. *Neuropharmacology.* 97:194-200. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.05.032.
- O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM, 2007. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behav Brain Res.* 176:362-6.
- Ohki K, Reid RC, 2007. Specificity and randomness in the visual cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 17:401-7.
- Okada R, Fujiwara H, Mizuki D, Araki R, Yabe T, Matsumoto K, 2015. Involvement of dopaminergic and cholinergic systems in social isolation-induced deficits in social affiliation and conditional fear memory in mice. *Neuroscience.* 299:134-45. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.064.
- Okuyama T, Kitamura T, Roy DS, Itohara S, Tonegawa S, 2016. Ventral CA1 neurons store social memory. *Science.* 353:1536-1541.
- Olsen SR, Bortone DS, Adesnik H, Scanziani M, 2012. Gain control by layer six in cortical circuits of vision. *Nature.* 483:47-52. doi: 10.1038/nature10835.
- Olsson IA, Sherwin CM, 2006. Behaviour of laboratory mice in different housing conditions when allowed to self-administer an anxiolytic. *Lab Anim.* 40: 392-399.
- Olweus D, 1978. *Aggression in Schools: Bullies and Whipping Boys.* Washington, DC: Hemisphere.
- Olweus D, 1991. Bully/victim problems among schoolchildren: Basic facts and effects of a school based intervention program. In D. J. Pepler & K. H. Rubin (Eds.), *The development and*

- treatment of childhood aggression (pp. 411-448). Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Oyegbile TO, Marler CA, 2005. Winning fights elevates testosterone levels in California mice and enhances future ability to win fights. *Horm Behav.* 48:259-67.
- Pak W, Hindges R, Lim YS, Pfaff SL, O'Leary DD, 2004. Magnitude of binocular vision controlled by islet-2 repression of a genetic program that specifies laterality of retinal axon pathfinding. *Cell.* 119:567-78.
- Paneri S, Gregoriou GG, 2017. Top-Down Control of Visual Attention by the Prefrontal Cortex. Functional Specialization and Long-Range Interactions. *Front Neurosci.* 11:545. doi: 10.3389/fnins.2017.00545.
- Pantazatos SP, Yanagihara TK, Zhang X, Meitzler T, Hirsch J, 2012. Frontal-occipital connectivity during visual search. *Brain Connect.* 2:164-75. doi: 10.1089/brain.2012.0072.
- Parikh V, Sarter M, 2008. Cholinergic mediation of attention: contributions of phasic and tonic increases in prefrontal cholinergic activity. *Ann N Y Acad Sci.* 1129:225-35. doi: 10.1196/annals.1417.021.
- Park SW, Jang HJ, Cho KH, Kim MJ, Yoon SH, Rhie DJ, 2012. Developmental Switch of the Serotonergic Role in the Induction of Synaptic Long-term Potentiation in the Rat Visual Cortex. *Korean J Physiol Pharmacol.* 16:65-70. doi: 10.4196/kjpp.2012.16.1.65.
- Park MJ, Seo BA, Lee B, Shin HS, Kang MG, 2018. Stress-induced changes in social dominance are scaled by AMPA-type glutamate receptor phosphorylation in the medial prefrontal cortex. *Sci Rep.* 8:15008. doi: 10.1038/s41598-018-33410-1.
- Paulsen O, Moser EI, 1998. A model of hippocampal memory encoding and retrieval: GABAergic control of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 21:273-8.
- Pavlidis C, Nivón LG, McEwen BS, 2002. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus.* 12:245-57.
- Paxinos G, Franklin K, 2012. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates.* 4th edition. Academic Press.
- Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA, 2007. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:5638-43.

- Peters A, Reisch C, Langemann D, 2018. LTP or LTD? Modeling the Influence of Stress on Synaptic Plasticity. *eNeuro*. 5. pii: ENEURO.0242-17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0242-17.2018.
- Petros TJ, Rebsam A, Mason CA, 2008. Retinal axon growth at the optic chiasm: to cross or not to cross. *Annu Rev Neurosci*. 31:295-315. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125609.
- Petrulis A, Eichenbaum H, 2003. The perirhinal-entorhinal cortex, but not the hippocampus, is critical for expression of individual recognition in the context of the Coolidge effect. *Neuroscience*. 122:599-607.
- Petrulis A, Alvarez P, Eichenbaum H, 2005. Neural correlates of social odor recognition and the representation of individual distinctive social odors within entorhinal cortex and ventral subiculum. *Neuroscience*. 130:259-74.
- Peyron C, Petit JM, Rampon C, Jouvet M, Luppi PH, 1998. Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience*. 82:443-68.
- Pfeiffenberger C, Cutforth T, Woods G, Yamada J, Rentería RC, Copenhagen DR, Flanagan JG, Feldheim DA, 2005. Ephrin-As and neural activity are required for eye-specific patterning during retinogeniculate mapping. *Nat Neurosci*. 8:1022-7.
- Pham TA, Graham SJ, Suzuki S, Barco A, Kandel ER, Gordon B, Lickey ME, 2004. A semi-persistent adult ocular dominance plasticity in visual cortex is stabilized by activated CREB. *Learn Mem*. 11: 738-747.
- Philpot BD, Espinosa JS, Bear MF, 2003. Evidence for altered NMDA receptor function as a basis for metaplasticity in visual cortex. *J Neurosci*. 23:5583-8.
- Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS, 2012. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 76:116-29. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.036.
- Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L, 2002. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 298:1248-51.
- Pizzorusso T, Medini P, Landi S, Baldini S, Berardi N, Maffei L, 2006. Structural and functional recovery from early monocular deprivation in adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:8517-22.

- Ponomarev I, Maiya R, Harnett MT, Schafer GL, Ryabinin AE, Blednov YA, Morikawa H, Boehm SL 2nd, Homanics GE, Berman AE, Lodowski KH, Bergeson SE, Harris RA, 2006. Transcriptional signatures of cellular plasticity in mice lacking the alpha1 subunit of GABAA receptors. *J Neurosci.* 26:5673-83.
- Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G, 2011. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci.* 13:22-37. doi: 10.1038/nrn3138.
- Porciatti V, Pizzorusso T, Maffei L, 1999. The visual physiology of the wild type mouse determined with pattern VEPs. *Vision Res.* 39: 3071-3081.
- Porsche E, Schwan T, 1991. Depression of NMDA-evoked acetylcholine release by endogenous adenosine in striatum slices. *Adv Exp Med Biol.* 287:241-8.
- Prabhu VV, Nguyen TB, Cui Y, Oh YE, Lee KH, Bagalkot TR, Chung YC, 2018. Effects of social defeat stress on dopamine D2 receptor isoforms and proteins involved in intracellular trafficking. *Behav Brain Funct.* 14:16. doi: 10.1186/s12993-018-0148-5.
- Priebe NJ, McGee AW, 2014. Mouse vision as a gateway for understanding how experience shapes neural circuits. *Front Neural Circuits.* 8:123. doi: 10.3389/fncir.2014.00123.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, 2001. *Neuroscience.* 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates. From: Central Projections of Retinal Ganglion Cells.
- Putignano E, Lonetti G, Cancedda L, Ratto G, Costa M, Maffei L, Pizzorusso T, 2007. Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. *Neuron.* 53:747-759.
- Qu C, Ligneul R, Van der Henst JB, Dreher JC, 2017. An Integrative Interdisciplinary Perspective on Social Dominance Hierarchies. *Trends Cogn Sci.* 21:893-908. doi: 10.1016/j.tics.2017.08.004.
- Radley JJ, Rocher AB, Janssen WG, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH, 2005. Reversibility of apical dendritic retraction in the rat medial prefrontal cortex following repeated stress. *Exp Neurol.* 196:199-203.
- Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH, 2006a. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 16:313-20.

- Radley JJ, Arias CM, Sawchenko PE, 2006b. Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *J Neurosci.* 26:12967-76.
- Ranson A, Cheetham CE, Fox K, Sengpiel F, 2012. Homeostatic plasticity mechanisms are required for juvenile, but not adult, ocular dominance plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:1311-6. doi: 10.1073/pnas.1112204109.
- Rasmusson DD, Smith SA, Semba K, 2007. Inactivation of prefrontal cortex abolishes cortical acetylcholine release evoked by sensory or sensory pathway stimulation in the rat. *Neuroscience.* 149:232-41.
- Reese BE, 1988. 'Hidden lamination' in the dorsal lateral geniculate nucleus: the functional organization of this thalamic region in the rat. *Brain Res.* 472:119-37.
- Rhodes JS, Gammie SC, Garland T Jr, 2005. Neurobiology of Mice Selected for High Voluntary Wheel-running Activity. *Integr Comp Biol.* 45:438-55. doi: 10.1093/icb/45.3.438.
- Rittenhouse CD, Shouval HZ, Paradiso MA, Bear MF, 1999. Monocular deprivation induces homosynaptic long-term depression in visual cortex. *Nature.* 397:347-50.
- Robbins TW, 2002. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl).* 163:362-80.
- Roberts EB, Meredith MA, Ramoa AS, 1998. Suppression of NMDA receptor function using antisense DNA block ocular dominance plasticity while preserving visual responses. *J Neurophysiol.* 80:1021-32.
- Sale A, Maya-Vetencourt JF, Medini P, Cenni MC, Baroncelli L, De Pasquale R, Maffei L, 2007. Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition. *Nat Neurosci.* 10:679-81.
- Sale A, Berardi N, Maffei L, 2012. Environmental Influences on Visual Cortex Development and Plasticity. *Visual Cortex - Current Status and Perspectives*, IntechOpen, 295-322. DOI: 10.5772/48522.
- Salmivalli C, Lappalainen M, Lagerspetz KMJ, 1998. Stability and change of behavior in connection with bullying in schools: A two-year follow-up. *Aggressive Behavior*, 24:205-218. doi.org/10.1002/(SICI)1098-2337(1998)24:3<205::AID-AB5>3.0.

- Sanberg CD, Jones FL, Do VH, Dieguez D Jr, Derrick BE, 2006. 5-HT_{1a} receptor antagonists block perforant path-dentate LTP induced in novel, but not familiar, environments. *Learn Mem.* 13:52-62.
- Santana N, Mengod G, Artigas F, 2009. Quantitative analysis of the expression of dopamine D1 and D2 receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 19:849-60. doi: 10.1093/cercor/bhn134.
- Sapolsky RM, 1983. Endocrine aspects of social instability in the olive baboon (*Papio anubis*). *Am J Primatol.* 5:365-379.
- Sapolsky RM, Meaney MJ, 1986. Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res.* 396:64-76.
- Sapolsky RM, 2004. Social status and health in humans and other animals. *Annu. Rev. Anthropol.* 33:393-418
- Sapolsky RM, 2005. The influence of social hierarchy on primate health. *Science.* 308:648-52.
- Sapolsky RM, 2015. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nat Neurosci.* 18:1344-6. doi: 10.1038/nn.4109.
- Sarna JR, Dyck RH, Whishaw IQ, 2000. The Dalila effect: C57BL6 mice barber whiskers by plucking. *Behav Brain Res.* 108:39-45.
- Sato M, Stryker MP, 2008. Distinctive features of adult ocular dominance plasticity. *J Neurosci.* 28:10278-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2451-08.2008.
- Sato TK, Häusser M, Carandini M, 2014. Distal connectivity causes summation and division across mouse visual cortex. *Nat Neurosci.* 17:30-2. doi: 10.1038/nn.3585.
- Sawtell NB, Frenkel MY, Philpot BD, Nakazawa K, Tonegawa S, Bear MF, 2003. NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *Neuron.* 38:977-85.
- Sbragaglia V, Leiva D, Arias A, Antonio García J, Aguzzi J, Breithaupt T, 2017. Fighting over burrows: the emergence of dominance hierarchies in the Norway lobster (*Nephrops norvegicus*). *J Exp Biol.* 220:4624-4633. doi: 10.1242/jeb.165969.
- Schmelzgerät MD, Curtis JT, Aragona BJ, Wang Z, 2006. Dopamin-, Oxytocin- und Vasopressin-Rezeptor-Bindung im medialen präfrontalen Kortex von monogamen und promiskuitiven Wühlmäusen. *Neurosci Lett.* 394:146-51.

- Schmidt RF, Schaible H-G, 2006. Neuro- und Sinnesphysiologie. 5. Auflage, Springer-Verlag, Heidelberg.
- Schuett S, Bonhoeffer T, Hübener M, 2002. Mapping retinotopic structure in mouse visual cortex with optical imaging. *J Neurosci.* 22:6549-59.
- Senzai Y, Fernandez-Ruiz A, Buzsáki G, 2018. Layer-Specific Physiological Features and Interlaminar Interactions in the Primary Visual Cortex of the Mouse. *Neuron.* 101:500-513.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.12.009.
- Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS, 1989. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurol.* 290:213-42.
- Shansky RM, Morrison JH, 2009. Stress-induced dendritic remodeling in the medial prefrontal cortex: effects of circuit, hormones and rest. *Brain Res.* 1293:108-13. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.062.
- Shepherd GM, Svoboda K, 2005. Laminar and columnar organization of ascending excitatory projections to layer 2/3 pyramidal neurons in rat barrel cortex. *J Neurosci.* 25:5670-9.
- Sherwin CM, 1998. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Anim Behav.* 56:11-27.
- Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, Narumiya S, Furuyashiki T, 2018. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol Psychiatry.* 23:1717-1730. doi: 10.1038/mp.2017.177.
- Sisk CL, Lonstein JS, Gore AC, 2013. Critical periods during development: hormonal influences on neurobehavioral transitions across the lifespan. In: Pfaff DW, editor. *Neuroscience in the 21st century.* Springer. pp. 1715–1752.
- Smith PK, Thompson D, 1991. *Practical approaches to bullying.* London, UK: David Fulton Publishers.
- Spackman DH, Riley V, 1978. Corticosterone concentrations in the mouse. *Science.* 200:87.

- Sperk G, Berger M, Hörtnagl H, Hornykiewicz O, 1981. Kainic acid-induced changes of serotonin and dopamine metabolism in the striatum and substantia nigra of the rat. *Eur J Pharmacol.* 74:279-86.
- Sperk G, 1982. Simultaneous determination of serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Neurochem.* 38:840-3.
- Spolidoro M, Sale A, Berardi N, Maffei L, 2009. Plasticity in the adult brain: lessons from the visual system. *Exp Brain Res.* 192:335-41. doi: 10.1007/s00221-008-1509-3.
- Spolidoro M, Baroncelli L, Putignano E, Maya-Vetencourt JF, Viegi A, Maffei L, 2011. Food restriction enhances visual cortex plasticity in adulthood. *Nat Commun.* 2:320. doi: 10.1038/ncomms1323.
- Spritzer MD, Meikle DB, Solomon NG, 2004. The relationship between dominance rank and spatial ability among male meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*). *J Comp Psychol.* 118: 332-9.
- Stanton PK, 1996. LTD, LTP, and the sliding threshold for long-term synaptic plasticity. *Hippocampus.* 6:35-42.
- Stears K, Kerley GI, Shrader AM, 2014. Group-living herbivores weigh up food availability and dominance status when making patch-joining decisions. *PLoS One.* 9:e109011. doi: 10.1371/journal.pone.0109011.
- Stellwagen D, Malenka RC, 2006. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature.* 440:1054-9.
- Sterlemann V, Rammes G, Wolf M, Liebl C, Ganea K, Müller MB, Schmidt MV, 2010. Chronic social stress during adolescence induces cognitive impairment in aged mice. *Hippocampus.* 20:540-9. doi: 10.1002/hipo.20655.
- Stodieck SK, Greifzu F, Goetze B, Schmidt KF, Löwel S, 2014. Brief dark exposure restored ocular dominance plasticity in aging mice and after a cortical stroke. *Exp Gerontol.* 60:1-11. doi: 10.1016/j.exger.2014.09.007.
- Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, Zaslavsky K, Josselyn SA, Lozano AM, 2011. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J. Neurosci.* 31:13469–13484. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3100-11.2011

- Strozik E, Festing MFW, 1981. Whisker trimming in mice. *Lab Anim* 15:309–312.
- Stryker MP, 2006. *Rapid Visualization of Cortical Activity Using Intrinsic Signal Optical Imaging*. Keck Center for Integrative Neuroscience, Department of Physiology, University of California San Francisco.
- Stuss DT, Knight RT, 2002. *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press; New York.
- Sugiyama S, Di Nardo AA, Aizawa S, Matsuo I, Volovitch M, Prochiantz A, Hensch TK, 2008. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell*. 134:508-520.
- Swanson LW, Köhler C, 1986. Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the entire cortical mantle in the rat. *J Neurosci*. 6:3010-23.
- Swearer SM, Song SY, Cary PT, Eagler JW, Mickelson WT, 2001. Psychosocial Correlates in Bullying and Victimization: The Relationship Between Depression, Anxiety, and Bully/Victim Status. *Journal of Emotional Abuse*, 2(2/3), 95-121.
- Taha S, Hanover JL, Silva AJ, Stryker MP, 2002. Autophosphorylation of alphaCaMKII is required for ocular dominance plasticity. *Neuron*. 36:483-91.
- Takesian AE, Hensch TK, 2013. Balancing plasticity/stability across brain development. *Prog Brain Res*. 207:3-34. doi: 10.1016/B978-0-444-63327-9.00001-1.
- Talmi M, Carlier E, Soumireu-Mourat B, 1993. Similar effects of aging and corticosterone treatment on mouse hippocampal function. *Neurobiol Aging*. 14:239-44.
- Teichert M, Bolz J, 2017. Simultaneous intrinsic signal imaging of auditory and visual cortex reveals profound effects of acute hearing loss on visual processing. *Neuroimage*. 159:459-472. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.037.
- Teichert M, Isstas M, Wenig S, Setz C, Lehmann K, Bolz J, 2018a. Cross-modal refinement of visual performance after brief somatosensory deprivation in adult mice. *Eur J Neurosci*. 47:184-191. doi: 10.1111/ejn.13798.
- Teichert M, Isstas M, Zhang Y, Bolz J, 2018b. Cross-modal restoration of ocular dominance plasticity in adult mice. *Eur J Neurosci*. 47:1375-1384. doi: 10.1111/ejn.13944.

- Teichert M, Isstas M, Wieske F, Winter C, Bolz J, 2018c. Cross-modal Restoration of Juvenile-like Ocular Dominance Plasticity after Increasing GABAergic Inhibition. *Neuroscience*. 393:1-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.040.
- Teichert M, Isstas M, Liebmann L, Hübner CA, Wieske F, Winter C, Lehmann K, Bolz J, 2019. Visual deprivation independent shift of ocular dominance induced by cross-modal plasticity. *PLoS One* 14:e0213616
- Thompson Z, Kolb EM, Garland T Jr, 2018. High-runner mice have reduced incentive salience for a sweet-taste reward when housed with wheel access. *Behav Processes*. 146:46-53. doi: 10.1016/j.beproc.2017.11.004.
- Thor DH, Holloway WR, 1982. Social memory of the male laboratory rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 96:1000–1006. doi: 10.1037/0735-7036.96.6.1000
- Torquet N, Marti F, Campart C, Tolu S, Nguyen C, Oberto V, Benallaoua M, Naudé J, Didiene S, Debray N, Jezequel S, Le Gouestre L, Hanneke B, Mariani J, Mourot A, Faure P, 2018. Social interactions impact on the dopaminergic system and drive individuality. *Nat Commun*. 9:3081. doi: 10.1038/s41467-018-05526-5.
- Tropea D, Van Wart A, Sur M, 2009. Molecular mechanisms of experience-dependent plasticity in visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 364:341-55. doi: 10.1098/rstb.2008.0269.
- Turrigiano GG, Nelson SB, 2004. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 5:97-107.
- Tyler CW, Kaitz MF, 1977. Binocular interactions in the human visual evoked potential after short-term occlusion and anisometropia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 16:1070-3.
- Utevsky AV, Platt ML, 2014. Status and the brain. *PLoS Biol*. 12):e1001941. doi: 10.1371/journal.pbio.1001941.
- Valenti O, Grace AA, 2009. Entorhinal cortex inhibits medial prefrontal cortex and modulates the activity states of electrophysiologically characterized pyramidal neurons in vivo. *Cereb Cortex*. 19:658-74. doi: 10.1093/cercor/bhn114.
- Van der Westhuizen D, Solms M, 2015. Social dominance and the Affective Neuroscience Personality Scales. *Conscious Cogn*. 33:90-111. doi: 10.1016/j.concog.2014.12.005.
- Van Groen T, Miettinen P, Kadish I, 2003. The entorhinal cortex of the mouse: organization of the projection to the hippocampal formation. *Hippocampus*. 13:133-49.

- Van Hooser SD, Nelson SB, 2006. The squirrel as a rodent model of the human visual system. *Vis Neurosci.* 23:765-78.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH, 1999. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 2:266-270.
- Vargas-Pérez H, Borrelli E, Díaz JL, 2004. Wheel running use in dopamine D2L receptor knockout mice. *Neurosci Lett.* 366:172-5.
- Vasalauskaite A, Morgan JE, Sengpiel F, 2019. Plasticity in Adult Mouse Visual Cortex Following Optic Nerve Injury. *Cereb Cortex.* 29:1767-1777. doi: 10.1093/cercor/bhy347.
- Vasuta C, Caunt C, James R, Samadi S, Schibuk E, Kannangara T, Titterness AK, Christie BR, 2007. Effects of exercise on NMDA receptor subunit contributions to bidirectional synaptic plasticity in the mouse dentate gyrus. *Hippocampus.* 17:1201-8.
- Vázquez-Borsetti P, Cortés R, Artigas F, 2009. Pyramidal neurons in rat prefrontal cortex projecting to ventral tegmental area and dorsal raphe nucleus express 5-HT_{2A} receptors. *Cereb Cortex.* 19:1678-86. doi: 10.1093/cercor/bhn204
- Villarreal DM, Do V, Haddad E, Derrick BE, 2002. NMDA receptor antagonists sustain LTP and spatial memory: active processes mediate LTP decay. *Nat Neurosci.* 5:48-52.
- Vincent SL, Khan Y, Benes FM, 1993. Cellular distribution of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex. *J Neurosci.* 13:2551-64.
- Voges W, Helmert U, Timm A, Müller R, 2004. Soziale Einflussfaktoren von Morbidität und Mortalität. Sonderauswertung von Daten der Gmünder Ersatzkasse (GEK). Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen.
- Wagor E, Mangini NJ, Pearlman AL 1980. Retinotopic organization of striate and extrastriate visual cortex in the mouse. *J Comp Neurol.* 193:187-202.
- Wang F, Zhu J, Zhu H, Zhang Q, Lin Z, Hu H, 2011. Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex. *Science.* 334:693-7. doi: 10.1126/science.1209951.
- Wang F, Kessels HW, Hu H, 2014. The mouse that roared: neural mechanisms of social hierarchy. *Trends Neurosci.* 37:674-82. doi: 10.1016/j.tins.2014.07.005.

- Wang J, Yuan J, Pang J, Ma J, Han B, Geng Y, Shen L, Wang H, Ma Q, Wang Y, Wang M, 2016. Effects of Chronic Stress on Cognition in Male SAMP8 Mice. *Cell Physiol Biochem.* 39:1078-86. doi: 10.1159/000447816.
- Wang Q, Burkhalter A, 2007. Area map of mouse visual cortex. *J Comp Neurol.* 502:339-57.
- Warden MR, Selimbeyoglu A, Mirzabekov JJ, Lo M, Thompson KR, Kim SY, Adhikari A, Tye KM, Frank LM, Deisseroth K, 2012. A prefrontal cortex-brainstem neuronal projection that controls response to behavioural challenge. *Nature.* 492:428-32. doi: 10.1038/nature11617.
- Washington (DC): National Academies Press (US), 2008. Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals. National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.
- Wass C, Sauce B, Pizzo A, Matzel LD, 2018. Dopamine D1 receptor density in the mPFC responds to cognitive demands and receptor turnover contributes to general cognitive ability in mice. *Sci Rep.* 8:4533. doi: 10.1038/s41598-018-22668-0.
- Watanabe Y, Gould E, McEwen BS, 1992. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.* 588:341-5.
- Watters PA, Martin F, Schreter Z, 1997. Caffeine and cognitive performance: The nonlinear Yerkes-Dodson Law. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental,* 12:249-257.
- Weinstein RS, Wan C, Liu Q, Wang Y, Almeida M, O'Brien CA, Thostenson J, Roberson PK, Boskey AL, Clemens TL, Manolagas SC, 2010. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell.* 9:147-61. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x.
- Werme M, Messer C, Olson L, Gilden L, Thorén P, Nestler EJ, Brené S, 2002. Delta FosB regulates wheel running. *J Neurosci.* 22:8133-8.
- Wheeler L, 1996. Motivation as a determinant of upward comparison. *J. Exp. Soc. Psychol.* 2:27-31
- Wiesel TN, Hubel DH, 1963. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol.* 26: 1003-1017.
- Wiesel TN, Hubel DH, 1965. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurophysiol.* 28, 1029–1040

- Wiesel TN, 1982. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature*. 299:583-91.
- Wilson EO, 1990. *Success and Dominance in Ecosystems: The Case of the Social Insects*. Vol. 2. O. Kinne ed. - 104 pp., 15 figs. Published by Ecology Institute, D-2124 Oldendorf/Luhe. Federal Republic of Germany.
- Winter C, Djodari-Irani A, Sohr R, Morgenstern R, Feldon J, Juckel G, Meyer U, 2009. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 513–524.
- Winterfeld KT, Teuchert-Noodt G, Dawirs RR, 1998. Social environment alters both ontogeny of dopamine innervation of the medial prefrontal cortex and maturation of working memory in gerbils (*Meriones unguiculatus*). *J Neurosci Res.* 52:201-9.
- Woolley CS, Gould E, McEwen BS, 1990. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 531:225-31.
- Xu L, Anwyl R, Rowan MJ, 1997. Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature.* 387:497-500.
- Xu X, Roby KD, Callaway EM, 2010. Immunochemical characterization of inhibitory mouse cortical neurons: three chemically distinct classes of inhibitory cells. *J Comp Neurol.* 518:389-404. doi: 10.1002/cne.22229.
- Xu X, Olivas ND, Ikrar T, Peng T, Holmes TC, Nie Q, Shi Y1, 2016. Primary visual cortex shows laminar-specific and balanced circuit organization of excitatory and inhibitory synaptic connectivity. *J Physiol.* 594:1891-910. doi: 10.1113/JP271891.
- Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A, Goto Y, 2017. The Roles of Dopamine D1 Receptor on the Social Hierarchy of Rodents and Nonhuman Primates. *Int J Neuropsychopharmacol.* 20:324-335. doi: 10.1093/ijnp/pyw106.
- Yang K, Xiong W, Yang G, Kojic L, Taghibiglou C, Wang YT, Cynader M, 2011. The regulatory role of long-term depression in juvenile and adult mouse ocular dominance plasticity. *Sci Rep.* 1:203. doi: 10.1038/srep00203.

- Yang W, Carrasquillo Y, Hooks BM, Nerbonne JM, Burkhalter A, 2013. Distinct balance of excitation and inhibition in an interareal feedforward and feedback circuit of mouse visual cortex. *J Neurosci.* 33:17373-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2515-13.2013.
- Yates D, 2013. Visual processing: eye-opening reorganization. *Nat Rev Neurosci.* 14:309. doi: 10.1038/nrn3501.
- Yau JL, Seckl JR, 2012. Local amplification of glucocorticoids in the aging brain and impaired spatial memory. *Front Aging Neurosci.* 4:24. doi:10.3389/fnagi.2012.00024
- Yeh SR, Fricke RA, Edwards DH., 1996. The effect of social experience on serotonergic modulation of the escape circuit of crayfish. *Science.* 271:366-339.
- Yerkes RM, Dodson JD, 1908. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of Comparative and Neurological Psychology,* 18:459–482.
- Yoon BJ, Smith GB, Heynen AJ, Neve RL, Bear MF, 2009. Essential role for a long-term depression mechanism in ocular dominance plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:9860-5. doi: 10.1073/pnas.0901305106.
- Young JW, Finlayson K, Spratt C, Marston HM, Crawford N, Kelly JS, Sharkey J, 2004. Nicotine improves sustained attention in mice: evidence for involvement of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Neuropsychopharmacology.* 29:891-900.
- Young JW, Crawford N, Kelly JS, Kerr LE, Marston HM, Spratt C, Finlayson K, Sharkey J, 2007. Impaired attention is central to the cognitive deficits observed in alpha 7 deficient mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 17:145-55.
- Zhang S, Xu M, Kamigaki T, Hoang Do JP, Chang WC, Jenvay S, Miyamichi K, Luo L, Dan Y, 2014. Selective attention. Long-range and local circuits for top-down modulation of visual cortex processing. *Science.* 345:660-5. doi: 10.1126/science.1254126.
- Zhang S, Xu M, Chang WC, Ma C, Hoang Do JP, Jeong D, Lei T, Fan JL, Dan Y, 2016. Organization of long-range inputs and outputs of frontal cortex for top-down control. *Nat Neurosci.* 19:1733-1742. doi: 10.1038/nn.4417.
- Zhang J, He ZX, Wang LM, Yuan W, Li LF, Hou WJ, Yang Y, Guo QQ, Zhang XN, Cai WQ, An SC, Tai FD, 2019. Voluntary Wheel Running Reverses Deficits in Social Behavior Induced by Chronic Social Defeat Stress in Mice: Involvement of the Dopamine System. *Front Neurosci.* 13:256. doi: 10.3389/fnins.2019.00256.

- Zhao XH, Kitamura Y, Nomura Y, 1992. Age-related changes in NMDA-induced [3H]acetylcholine release from brain slices of senescence-accelerated mouse. *Int J Dev Neurosci.* 10:121-9.
- Zhao C, Teng EM, Summers RG Jr., Ming GL, Gage FH, 2006. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci* 26:3-11
- Zhou T, Zhu H, Fan Z, Wang F, Chen Y, Liang H, Yang Z, Zhang L, Lin L, Zhan Y, Wang Z, Hu H, 2017. History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science.* 357:162-168. doi: 10.1126/science.aak9726.
- Zhou T, Sandi C, Hu H, 2018. Advances in understanding neural mechanisms of social dominance. *Curr Opin Neurobiol.* 49:99-107. doi: 10.1016/j.conb.2018.01.006.
- Zielinski WJ, Vandenberg JG, 1993. Testosterone and competitive ability in male house mice, *Mus Musculus* - laboratory and field studies. *Anim Behav.* 45:873-891.
- Zink CF, Tong Y, Chen Q, Bassett DS, Stein JL, Meyer-Lindenberg A, 2008. Know Your Place: Neural Processing of Social Hierarchy in Humans. *Neuron.* 58:273-83. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.025.
- Zlatković J, Bernardi RE, Filipović D, 2014. Protective effect of Hsp70i against chronic social isolation stress in the rat hippocampus. *J Neural Transm (Vienna).* 121:3-14. doi: 10.1007/s00702-013-1066-1.

8. Danksagung

Mein größter Dank gilt PD Dr. Konrad Lehmann, der mich bereits im Studium und durch die Diplomarbeit begleitet und sehr engagiert betreut hat. Seine Liebe zur Wissenschaft, verbunden mit einer lustigen und hoch intelligenten Art hat mich inspiriert und dahin gebracht, wo ich heute stehe. Danke, für die unzähligen fachlich informativen und hilfreichen, aber auch witzigen und heilsamen Gespräche. Danke für die Unterstützung in jeglicher Hinsicht, danke für Motivation, Begeisterung, konstruktive Kritik, Geduld und vor allem für das Vertrauen meine Vision zu einem herausragenden Forschungsprojekt umzusetzen, dessen Publikation der krönende Abschluss unserer herausragenden Zusammenarbeit war. Danke, lieber Konrad, für einen großartigen Betreuer.

Ein ganz herzliches Dankeschön an Prof. Dr. Manuela Nowotny für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Vielen Dank, Prof. Dr. Ralf Galuske für die spontane Bereitschaft das Drittgutachten zu erstellen.

Prof. Dr. Jürgen Bolz danke ich für jegliche Unterstützung bei Stipendien, interessante Gespräche, das Interesse an meiner Arbeit und die großzügige Bereitstellung von Arbeitsplatz und Arbeitsmaterial.

Prof. Dr. med. Christine Winter danke ich für die ausgezeichnete Hilfe bei den neurochemischen Analysen.

Meinen Kollegen Marcel Isstas und Dr. Manuel Teichert danke ich ganz herzlich für die hervorragende Tracing-Studie, das hilfreiche Feedback, wichtigen Hinweisen, gemeinsamen Diskussionen und für ein stets angenehmes Arbeitsklima. Elisabeth Meier danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung bei biochemischen Arbeiten und jederzeit tollen, erheiternden Gesprächen.

Sandra Eisenberg danke ich für die ausgezeichnete Pflege der Mäuse.

PD Dr. Volker Wagner danke ich für viele wertvolle Tipps, Gespräche und einem stets offenen Ohr. Danke, dass du mir, so oft es möglich war, den Rücken freigehalten hast, um diese Dissertation zu schreiben.

Ich danke auch ganz herzlich der Graduierten-Akademie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, ohne deren Promotionsstipendium das ganze Projekt überhaupt nicht möglich gewesen wäre und ich mich nicht hätte selbst verwirklichen können.

Auch der Richard-Winter-Stiftung für das Promotionsabschlussstipendium gilt mein gebührender Dank.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen, dass sie immer an mich geglaubt haben, immer hinter mir standen und stets ein offenes Ohr und warme Worte für mich hatten. Danke, Mam und Dad für die unerschütterliche Liebe, die stetige Zuversicht und wertvolle Ratschläge. Danke, dass ihr immer für mich da seid.

Ich danke vor allem meinem Sohn, der mir durch stetige Neugierde, wachsenden Tatendrang und starkem Durchhaltevermögen immer wieder gezeigt hat, dass es sich lohnt dran zu bleiben und nie aufzugeben, selbst wenn es schwer ist. Durch dich weiß ich, dass ich alles schaffen kann und ich stärker bin, als ich es angenommen habe. Danke für die Motivation, James. Danke, dass ich durch dich die Welt neu entdecken und von dir lernen darf. Danke, dass du so bist, wie du bist und danke, dass du da bist.

Ich weiß nun auch, dass selbst durch eine gekonnte Mischung aus Apfelsaft und Milch ein perfekter Hirnschnitt entstehen kann (Abb. 44).

Ich liebe Dich, James!



Abbildung 44: Apfelsaft und Milch. Das Gemisch erinnert an einen Hirnschnitt im Bregma-Level von ca. 1,54 mm bis 0,26 mm. Wissenschaft kennt eben keine Grenzen und fängt schon bei den jüngsten Erdenbewohnern an ♥.

9. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die geltende Promotionsordnung vom September 2019 gelesen und verstanden habe. Daher möchte ich ausdrücklich darauf hinweisen, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe. Die von mir benutzten Hilfen, persönlichen Mitteilungen und Quellen habe ich in der Dissertation angegeben. Ich habe weder Textabschnitte eines Dritten noch eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht worden. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes hat mich mein Betreuer PD Dr. Konrad Lehmann unterstützt. Ich habe weder eine kommerzielle Promotionsvermittlung in Anspruch genommen, noch habe ich Dritten unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten gegeben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die vorliegende Schrift wurde weder mit der gleichen, in wesentlichen Teilen ähnlichen noch mit einer anderen Abhandlung als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung und auch nicht an einer anderen Hochschule bzw. anderen Fakultät als Dissertation eingereicht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation beschriebenen Experimenten habe ich die ethischen Standards und die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in den „Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Friedrich-Schiller-Universität Jena“ niedergelegt sind, eingehalten.

Ort, Datum

Unterschrift