



**Abhängigkeit der visuellen Aufmerksamkeit von einer prägenden Phase für  
das dopaminerge System in der Entwicklung bei *Drosophila melanogaster***

Dissertation

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

Am Fachbereich Biologie der Johannes Gutenberg–Universität Mainz

Jan–Lukas Oepen

geboren in Wiesbaden–Dotzheim

Mainz 2020



Dekan

Prof. Dr. Eckhard Thines

1. Berichterstatter

2. Berichterstatter

Tag der mündlichen Prüfung

18.11.2020



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Aufmerksamkeit .....	1
1.2	Einflüsse des monoaminen Neurotransmitters Dopamin .....	2
1.3	Gestörte Aufmerksamkeit beim Menschen .....	4
1.4	<i>Drosophila melanogaster</i> als Modellorganismus neurobiologischer Forschung .....	7
1.5	Aufmerksamkeit in <i>Drosophila</i> .....	10
1.6	Das <i>Drosophila</i> Gehirn: Der Zentralkomplex .....	11
1.6.1	Funktion und Entwicklung der Pilzkörper .....	13
1.7	Das visuelle System in <i>Drosophila</i> .....	14
1.8	Cryptochrom .....	16
1.9	Zielsetzung .....	18
2	Material und Methoden .....	19
2.1	Fliegenzucht und Behandlung der Fliegen .....	19
2.1.1	Verwendete Stämme .....	19
2.1.2	Fliegenhaltung .....	21
2.2	Lichtstimulation während der Entwicklung mittels LED .....	21
2.3	Temperaturaktivierung dopaminergener Neurone über UAS-TrpA1 .....	24
2.4	Pharmakologische Behandlung von <i>Drosophila melanogaster</i> .....	25
2.5	Verhaltensparadigma zur Analyse visueller Aufmerksamkeit .....	25
2.5.1	Präparation der Fliegen für Verhaltensexperimente im Flugsimulator .....	26
2.5.2	Analyse des Flugverhaltens mittels optischen Flügelschlaganalysators .....	26
2.5.3	Visuelle Programme zur Interstimulus abhängigen Reaktionszeitenmessung .....	28
2.5.4	Aufzeichnung der Messung und Auswertung der Reaktionszeiten .....	28
2.6	Datenanalyse und Statistik .....	31
2.7	Immunhistochemie .....	31
2.7.1	Präparation adulter Fliegengehirne zur histologischen Antikörperfärbung .....	32
2.8	Lichtstimulation und histologische Analyse mittels Dopamin-Tango .....	33
2.9	Konfokale Mikroskopie .....	34

3	Ergebnisse .....	36
3.1	Die Reaktionsgeschwindigkeit ist durch visuelle Hinweise beeinflussbar.....	36
3.2	Eine pharmakologische Beeinträchtigung des Dopaminspiegels hat eine Auswirkung auf die Aufmerksamkeit .....	38
3.2.1	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Behandlung .....	39
3.2.2	3-Iodotyrosin Behandlung .....	41
3.2.3	Relative Anzahl korrekter Entscheidungen bleibt unbeeinträchtigt .....	42
3.3	Rolle dopaminerger Signale auf den Pilzkörper.....	44
3.3.1	Die Inhibition der chemischen Übertragung in $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper wirkt sich negativ auf die visuelle Aufmerksamkeit aus .....	44
3.3.2	<i>Dop1R1</i> RNAi in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper .....	47
3.4	Überaktivierung dopaminerger Neurone während eines kritischen Fensters in der Entwicklung	50
3.4.1	Die temperaturgesteuerte Aktivierung dopaminerger Neurone führt langfristig zu Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit. ....	51
3.4.2	Der Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeit durch temperaturgesteuerte TrpA1 Aktivierung <i>Ddc</i> positiver Neurone lässt sich durch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Gabe entgegenwirken. ....	56
3.5	Überstimulation mit Lichtreizen während eines kritischen Fensters in der Entwicklung .....	58
3.5.1	Überstimulation mit Lichtreizen während unterschiedlichen Phasen in der Entwicklung hat negative Folgen für die visuelle Aufmerksamkeit.....	58
3.5.2	Konstante Lichtstimulation hat keinerlei Effekt.....	62
3.5.3	Durch Lichtstimulation verursachte Defekte lassen sich durch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Gabe verbessern.....	63
3.6	Histologische Analyse der Auswirkungen visueller Überstimulation: DopaminTango.....	64
3.7	Rolle von Cryptochrom bei der visuellen Überstimulation.....	66
4	Diskussion .....	70
4.1	Der Zusammenhang zwischen visueller Aufmerksamkeit im Flug und Reaktionszeit .....	70
4.2	Dopamin und die Pilzkörper.....	73
4.3	Willentliche versus unwillentliche Aufmerksamkeit .....	76
4.4	Ein kritisches Zeitfenster während der Entwicklung für die gesunde Ausbildung neuronaler Aktivität.....	77

4.5	Die Rolle von Cryptochrom bei der durch Überstimulation mit Lichtreizen hervorgerufenen Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit .....	83
5	Zusammenfassung .....	85
6	Summary .....	87
7	Literatur .....	89
8	Verzeichnisse.....	101
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	101
8.2	Tabellenverzeichnis.....	104
9	Anhang .....	106
9.1	Die Reaktionsgeschwindigkeit ist durch visuelle Hinweise beeinflussbar (3.1).....	106
9.2	Eine pharmakologische Beeinträchtigung des Dopaminspiegels hat eine Auswirkung auf die Aufmerksamkeit (3.2) .....	108
9.3	Die Inhibition der chemischen Übertragung in $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper wirkt sich negativ auf die visuelle Aufmerksamkeit aus.....	113
9.4	Dop1R1 RNAi in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper .....	115
9.5	Die temperaturgesteuerte Aktivierung dopaminerger Neurone führt langfristig zu Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.....	120
9.6	Der Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeit durch temperaturgesteuerte TrpA1 Aktivierung <i>Ddc</i> positiver Neurone lässt sich durch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Gabe entgegenwirken. ....	126
9.7	Überstimulation mit Lichtreizen während eines kritischen Fensters in der Entwicklung ...	129
9.8	Histologische Analyse der Auswirkungen visueller Überstimulation: DopaminTango.....	136
9.9	Rolle von Cryptochrom bei der visuellen Überstimulation .....	137
9.10	Beispielhafte Analyse von Reaktionen anhand der Auswertungskriterien (2.5.4) .....	142
10	Danksagung .....	145
11	Lebenslauf .....	146

# 1 Einleitung

## 1.1 Aufmerksamkeit

Öffnen Sie die Augen und sehen Sie sich um. Was nehmen Sie wahr? Welche Aspekte Ihrer Wahrnehmung erscheinen relevant und sind im Bewusstsein präsent? Was ist mit dem Rest? Stellen Sie sich vor, ihr Gehirn müsste zu jedem möglichen Zeitpunkt alle wahrnehmbaren Details gleichzeitig und mit gleicher Wichtigkeit verarbeiten. Das Gesicht und die Stimme des Gesprächspartners hätten den gleichen Stellenwert wie die Oberflächenbeschaffenheit der Tapete oder der kleine dunkle Fleck auf dem Teppich. Das klingt nicht nur anstrengend, sondern würde selbst unser Gehirn mit seinen gut 86 Milliarden Neuronen an die Grenzen seiner Rechenkapazität und –leistung bringen (Herculano-Houzel 2009). Aufmerksamkeit beschreibt die Fähigkeit, die eigene Wahrnehmung auf einen Stimulus oder eine Gruppe von Stimuli in der Umgebung zu konzentrieren, während irrelevante Stimuli ausgeblendet werden (James 1890). Eine Filterung der sensorischen Eingänge auf diese Weise und die Generierung eines Aufmerksamkeitsfokus ermöglicht eine schnellere Reaktion unter Einsparung von neuronaler Rechenkapazität. Verhaltensexperimente konnten zeigen, dass Aufmerksamkeitsphänomene in der Tat zu einer Einsparung von Reaktionszeit führen und die Reaktionsgenauigkeiten im Sinne adäquater Verhaltensantworten erhöhen (Prinzmetal, McCool, und Park 2005). Dabei scheinen willentliche Aufmerksamkeitsmechanismen, die die Wahrnehmung eines Reizes an einem bestimmten Ort im Gegensatz zur restlichen Umgebung oder anderen Objekten hervorheben, sowohl die Genauigkeit (Fehlerrate) als auch Reaktionsgeschwindigkeit zu beeinflussen. Unwillentliche Mechanismen hingegen beeinflussen die Entscheidung, auf welche Reize reagiert werden soll; da in diesem Fall die Wahrnehmung der Reize nicht beeinträchtigt ist, wird hierdurch lediglich die Reaktionsgeschwindigkeit beeinträchtigt, nicht jedoch die Genauigkeit (Prinzmetal, McCool, und Park 2005). Aufmerksamkeit lässt sich dabei in Bezug auf unterschiedliche Sinnesmodalitäten anwenden. Es ist mittlerweile bekannt, dass auf akustischer Ebene bestimmte Frequenzbereiche besonders hervorgehoben werden können. In einem lauten Raum voller Leute kann man bewusst „hinhören“, sich also beispielsweise auf die Stimme seines Gesprächspartners konzentrieren, während man gleichzeitig die restlichen Geräusche vermindert wahrnimmt (Okamoto et al. 2007). Ebenfalls scheinen Aufmerksamkeitsphänomene unterschiedlicher Sinnesmodalitäten zusammen zu wirken, um die Leistung zu erhöhen (Mishra und Gazzaley 2012).

Generell wird unterschieden zwischen sogenannter *Top Down* (von engl.: von oben nach unten) gesteuerter Aufmerksamkeit und *Bottom Up* (von engl.: von unten nach oben) gesteuerter Aufmerksamkeit. *Top Down* gesteuerte Aufmerksamkeit beschreibt die endogen geleitete, zielgerichtete Aufmerksamkeit. Ein Beispiel hierfür wäre etwa eine gesteigerte Aufmerksamkeit für Stimuli, die Nahrungsquellen versprechen, im Falle von Hungerzuständen. Ein weiteres Beispiel ist die erhöhte Aufmerksamkeit für Geräusche oder Bewegungen, falls etwa ein bevorstehender Angriff, etwa durch ein Raubtier, gefürchtet wird. Die *Bottom up* gesteuerte Aufmerksamkeit bezeichnet eine, in Echtzeit erfolgende, Filterung eingehender Signale aufgrund exogen hervorstechender Merkmale. So können



etwa Farb– oder Kontrastunterschiede, Bewegungen oder Größenunterschiede den Fokus der Aufmerksamkeit auf ein bestimmtes Objekt oder einen Bereich im Sichtfeld lenken. Man spricht hierbei von salienten Eigenschaften eines Objektes (Katsuki und Constantinidis 2014).

## 1.2 Einflüsse des monoaminen Neurotransmitters Dopamin

Der modulatorische Neurotransmitter Dopamin ist ein aromatisches Amin aus der Gruppe der Katecholamine. Ein Großteil der Gene, die an dopaminergem Synthese, Sekretion und entsprechenden biochemischen Signalwegen beteiligt sind, sind auch bei *Drosophila* evolutiv hoch konserviert (Yamamoto und Seto, 2014). Die Wirkung von Dopamin wird mit einer Vielzahl an Verhaltensweisen assoziiert. So spielt es unter anderem eine Rolle bei der Bewegungskontrolle, beim Sucht– und Motivationsverhalten, im Belohnungssystem, der Schmerzwahrnehmung, der Regulation von Erregungszuständen, Aufmerksamkeit und Lernen und Gedächtnis (Berridge, Robinson, und Aldridge 2009; Nieoullon 2002; Wenzel et al. 2018). Im Menschen verteilen sich die Signalwege der knapp 400.000 dopaminergen Neurone auf viele Areale des gesamten Gehirns, allerdings befindet sich die Mehrheit der Neurone in Zellclustern zweier distinkter Bereiche des Mittelhirns: Die dopaminergen Neurone der *Substantia nigra* projizieren vornehmlich zu den Basalganglien und sind damit an der Bewegungskontrolle beteiligt. Die dopaminergen Neurone des ventralen tegmentalen Areal (VTA) sekretieren Dopamin im Bereich des *Nucleus accumbens* und des Präfrontalen Cortex und werden größtenteils mit Belohnungssignalen und Motivation assoziiert (Schultz 2007). Die Relevanz dopaminergem Signalgebung wird offensichtlich, wenn man einen Blick auf die Vielzahl assoziierter Erkrankungen und deren teils schwerwiegende Symptome wirft. So kommt es bei der Parkinson–Krankheit früh zu einer Degeneration der dopaminergen Neurone in der *Substantia nigra*, was die für die Krankheit typischen Bewegungsstörungen in Form von Tremores gerade bei ballistischen Bewegungen, Störungen der Balance und Steifheit auslöst (Federoff et al. 2003). Eine Reihe von Impulskontrollstörungen werden mit einer Dysregulation von Dopamin in Verbindung gebracht. Solche Störungen der Impulskontrolle und des Antriebes bei der Parkinson–Krankheit und dem Aufmerksamkeits–Defizit–Syndrom (ADS bzw. ADHS mit vorliegender Hyperaktivität) können auf eine Unterversorgung bestimmter Gehirnareale mit Dopamin zurückgeführt werden. Zwangsstörungen und Trichotillomanie (zwinghaftes Ausreißen von Haaren und Wimpern) hingegen sind assoziiert mit einer dopaminergen Überfunktion (van Velzen et al. 2014). Im Falle von Schizophrenie, einem in Bezug auf Symptome und Ätiologie extrem komplexen Krankheitsbild, scheint eine Dysregulation in beide Richtungen in unterschiedlichen Hirnarealen vorzuliegen. Dabei löst eine hyperaktive dopaminerge Signalgebung unter anderem in mesolimbischen Arealen positive Symptome wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen aus, eine hypoaktive dopaminerge Signalgebung unter anderem im präfrontalen Cortex hingegen löst negative Symptome wie Anhedonie und Antriebslosigkeit aus (Brisch et al. 2014).

Bei Invertebraten spielt Dopamin eine ähnlich zentrale Rolle bei einer Reihe von Verhaltensweisen. So werden Lokomotion und Schlafverhalten über dopaminerge Aktivität reguliert. Eine erhöhte Dopaminwirkung führt in *Drosophila* zu Hyperaktivität und verringertem Tag- und Nachtschlaf, eine verringerte Dopaminwirkung hingegen löst Hypoaktivität und verlängerte Schlafperioden aus (Lebestky et al. 2009; Shang et al. 2011). Zusätzlich beeinflusst Dopamin in *Drosophila* Verhaltensweisen wie das Balz- und Aggressionsverhalten, die Modulation des Erregungsverhaltens nach Aufnahme von Kokain, Nikotin oder Ethanol, das Belohnungssystem sowohl in der Vermittlung aversiver als auch appetitiver Reize und damit Lern- und Gedächtnisprozesse (Alekseyenko et al. 2013; Bainton et al. 2000; Liu et al. 2012; Riemensperger et al. 2011; Waddell 2010; Yamagata et al. 2015; Yamamoto und Seto 2014).

Dopamin und seine Metabolite sind bei Insekten zusätzlich entscheidend mitverantwortlich für Pigmentierung und Sklerotisierung der Cuticula und damit dem Exoskelett. Interessanterweise scheinen die genetischen und daraus resultierenden Stoffwechselgrundlagen für diese cuticulären dopaminergen Prozesse und die für neuronales Dopamin getrennt voneinander zu verlaufen (Riemensperger et al. 2011).

In *Drosophila* besteht das dopaminerge System aus einer geringen Anzahl Neurone (im adulten Gehirn in beiden Hemisphären zusammen ca. 130 Neurone), deren Zellkörper in charakteristischen Clustern im Gehirn angelegt sind (Mao und Davis, 2009). Bereits im Embryo werden sechs distinkte Dopamin positive Zelllinien angelegt (primäre Neurone), die bis zum adulten Stadium bestehen bleiben und während der Larvalphase oder dem frühen Puppenstadium an Zellzahl zunehmen und sich entwickeln. Lediglich einige wenige Neurone, die dem protocerebralen anterior medialen Cluster 1 (PAM1) zuzuordnen sind, entstehen während der Larvalphase als sekundäre Neurone und werden erst während der späten Pupalphase Dopamin positiv (Hartenstein et al. 2017).

Die Synthese von Dopamin erfolgt im Cytoplasma dopaminerger Neurone beginnend mit der Aminosäure L-Phenylalanin. Diese wird von der Phenylalanin-Hydroxylase in L-Tyrosin umgewandelt, welches wiederum durch die Tyrosin-Hydroxylase (TH) zu L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa, Levodopa) umgewandelt wird. Die Reaktion der TH, codiert durch das Gen *pale* (*ple*), stellt dabei den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Synthese dar. Viele Analysen des dopaminergen Systems wurden mit Hilfe von Antikörpern gegen die TH durchgeführt, da aufgrund der geringen Größe des Neurotransmitters eine direkte Färbung schwierig ist (Drobysheva et al. 2008; Hamanaka et al. 2016). Nach diesem Syntheseschritt kann L-Dopa von der Dopa-Decarboxylase (*Ddc*) zu Dopamin decarboxyliert werden (Elsworth und Roth 1997).

Vesikuläre Monoamin Transporter (VMAT) befördern die Dopaminmoleküle in neuronale Vesikel. Während *Drosophila* nur ein Gen für den VMAT besitzt, werden in mammalen neuroendokrinen Zellen VMAT1 und in Neuronen VMAT2 exprimiert. Im klassischen Mechanismus chemischer Synapsen erfolgt nach einer Depolarisation der Präsynapse dopaminerger Neurone eine Ausschüttung des in Vesikeln gespeicherten Dopamins in den synaptischen Spalt. Die Bindung von Dopamin erfolgt

entweder an D1-ähnliche oder D2-ähnliche Rezeptoren. Im Falle von D1-ähnlichen Rezeptoren kommt es über eine G-Protein gekoppelte Signalkaskade zu einer Aktivierung von Signalwegen mit Aktivierung der Adenylylcyclase und Erhöhung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). D2-ähnliche Rezeptoren hingegen inhibieren die Adenylylcyclase und vermindern den cAMP Spiegel. In Säugetieren existieren zwei bekannte Rezeptortypen vom D1-Typ (D1 und D5) und drei vom D2-Typ (D2, D3 und D4). In *Drosophila* sind vom Typ D1 die Rezeptortypen Dop1R1 und Dop1R2 bekannt, sowie der D2-ähnliche D2R. Zusätzlich existiert noch eine für Insekten spezifische Sonderform der Rezeptoren, DopEcR, welche sich sowohl von Dopamin als auch dem Hormon Ecdyson aktivieren lassen (Karam, Jones, und Javitch 2020; Yamamoto und Seto 2014).

Für die dynamische Regulation von Signalen an chemischen Synapsen und die synaptische Homöostase ist es wichtig, die ausgeschütteten Neurotransmitter nach der Ausschüttung wieder aus dem synaptischen Spalt zu entfernen. Dadurch lassen sich ebenfalls bereits synthetisierte Neurotransmitter recyceln und neu verpacken, was dem Körper Energie und Rohstoffe einspart. Diese Wiederaufnahme erfolgt im Fall von Dopamin über transmembrane Dopaminwiederaufnahmetransporter (DAT bzw. dDAT bei *Drosophila*). Zusätzlich kann Dopamin in inaktive Metabolite umgewandelt werden. In *Drosophila* übernimmt diese Aufgabe die Arylalkylamin-N-acetyltransferase (aaNAT), die Dopamin zu N-Acetyldopamin verstoffwechselt. In Säugetieren hingegen wird Dopamin durch die L-Monoaminoxidase (MAO) oxidiert und anschließend weiter abgebaut oder durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT), die eine Methylgruppe an das Catecholamin anhängt, die von S-Adenosyl Methionin aufgenommen wird (Elsworth und Roth 1997; Yamamoto und Seto 2014).

### 1.3 Gestörte Aufmerksamkeit beim Menschen

In den vergangenen Jahren ist die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS, auch als Form ohne Hyperaktivität vorkommend, daher AD(H)S) aufgrund ansteigender Fallzahlen vermehrt in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt (Gawrilow 2016; Göbel et al. 2018). Manche Schätzungen gehen von einer Zunahme bis zu 30% bei Kindern und Jugendlichen in den letzten 20 Jahren aus (Akinbami et al. 2011). Es steht dabei immer wieder die Frage im Raum, ob und inwieweit lediglich eine Verschiebung des Fokus bei der Diagnostik, oder genetische, soziokulturelle bzw. Umweltfaktoren zu diesem Anstieg beitragen. Ein dezidierter Kenntnisgewinn über Ursachen und Mechanismen dieses komplexen Krankheitsbildes ist daher für die Beantwortung solcher Fragestellungen ebenso unerlässlich wie für die angemessene und zielführende Behandlung und Unterstützung Betroffener und deren Angehöriger.

AD(H)S gehört zu einer Gruppe von Verhaltens- und Emotionsstörungen, die ihren Ursprung häufig im Kindes- und Jugendalter begründen (Gawrilow 2016). Dabei sind vor allem Impulskontrolle, Aufmerksamkeit und Selbstregulation beeinträchtigt. Daraus resultieren für die, meistens im Kindes-

und Jugendalter befindlichen, Patienten vor allem im Bereich des schulischen Umfeldes und im sozialen Umgang teils erhebliche Schwierigkeiten.

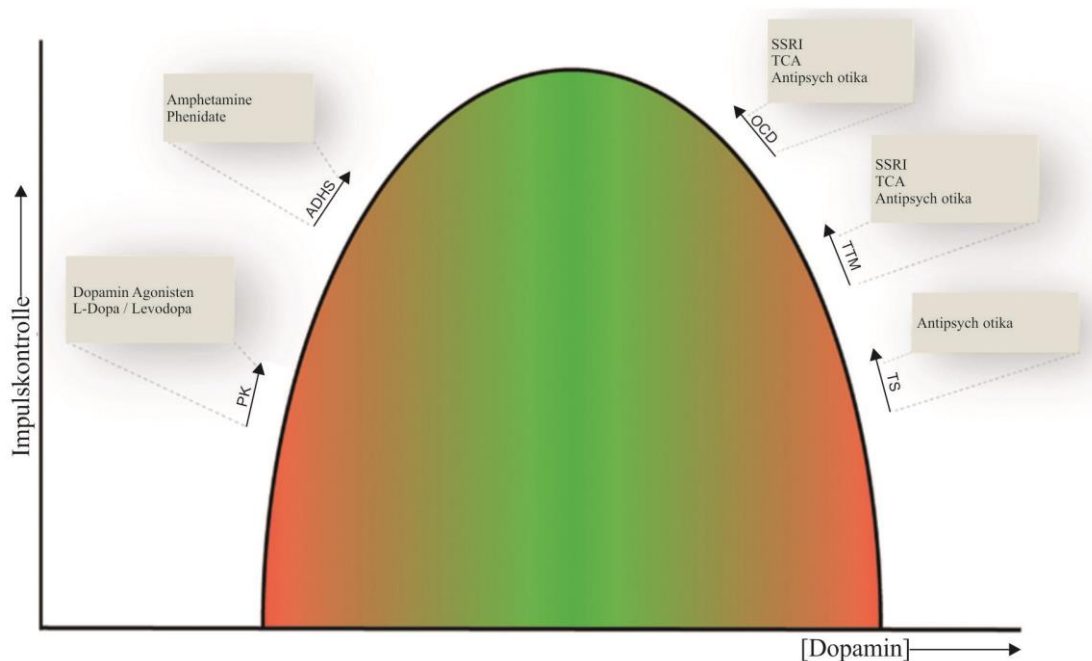
Das von Döpfner und Kollegen 2008 vorgestellte biopsychosoziale Modell versucht, AD(H)S im Sinne eines integrativen Modells zu verstehen: Eine gewisse genetische Prädisposition kann im Zusammenhang mit Umweltfaktoren und dem sozioökonomischen Umfeld zu einer empfundenen Problematik aufgrund impulsiver, unaufmerksamer und unruhiger Verhaltensmuster führen (Döpfner, Banaschewski, und Sonuga-Barke 2008). AD(H)S wird häufiger bei Kindern mit niedrigem sozioökonomischen Status diagnostiziert als bei Kindern mit hohem Status. Man geht mittlerweile von einer genetischen Disposition von etwa 70%–90% aus, da AD(H)S in betroffenen Familien gehäuft auftritt (Schlack et al. 2007). In diesem Zusammenhang konnten betroffene Gene identifiziert werden, die die Funktion des modulatorischen Neurotransmitters Dopamin regulieren. Generell wird bei AD(H)S von einer Unterfunktion dopaminergeer Bereiche ausgegangen, die die Kontrolle bei der Abgrenzung „wichtiger“ gegenüber „unwichtiger“ Reize steuern (Gawrilow 2016). Dadurch ist eine pharmakologische Behandlung entsprechender Patienten mit Medikamenten, die den Dopaminhaushalt positiv regulieren, möglich. Ein Beispiel hierfür ist Methylphenidat (Handelsname: Ritalin) ein Wiederaufnahmehemmer der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin. Die Prävalenz bei Jungen ist ca. um den Faktor 4,8 höher als bei Mädchen, was jedoch auch an einer asymmetrischen Diagnostik liegen könnte. So zeigten Studien, dass die Prävalenz von AD(H)S in klinischen Populationen wesentlich größer ist als in nicht klinischen Populationen. Die Unterrepräsentation von weiblichen AD(H)S Patienten kann auch daran liegen, dass Jungen aufgrund generell gesteigerter motorischer Hyperaktivität wesentlich eher als problematisch empfundenen Verhalten zeigen als ebenfalls betroffene Mädchen. Deren Unaufmerksamkeit wird oft als zurückhaltendes und verträumtes Verhalten fehlinterpretiert und damit nicht adäquat als Symptom von ADS diagnostiziert (Gawrilow 2016). Je nachdem, welche Resilienzfaktoren und Ressourcen (Intelligenz, finanzielle Mittel, Bildungsstand, Charaktereigenschaften, ...) zur Verfügung stehen, fallen die wahrgenommenen Belastungen unterschiedlich aus. Davon ausgehend muss individuell eine passende Behandlungsform, sei es Verhaltenstherapie, Coachingstrategien oder medikamentöse Behandlung, gefunden werden.

Vieles spricht dafür, dass eine AD(H)S Symptomatik mit einer dysregulierten Hirnentwicklung einhergeht. So zeigten sich in einer Studie die Volumina fünf subkortikaler Areale bei Patienten mit diagnostiziertem ADHS als vermindert ausgeprägt im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Hoogman et al. 2017). Eine andere Studie fand in Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomografie an ADHS Patienten einen verringerten Blutfluss zu bestimmten präfrontalen Cortexarealen des Gehirns (Kim et al. 2010). Zur akuten Diagnostik sind solche strukturellen Verfahren im Gegensatz zu klinischen Tests, jedoch immer noch nicht geeignet. Zum einen bilden sie nur eine Momentaufnahme ab, also nicht, wie sich das Gehirn dynamisch in verschiedenen Situationen verhält. Zum anderen beziehen sie sich auf Aussagen zu Populationsmittelwerten, die in Bezug auf ein Individuum nicht zwangsläufig aussagekräftig sein müssen. Die kindliche Entwicklung und der Einfluss etwaiger Umweltfaktoren, wie

die Nutzung moderner Medien (Fernsehen, Mobiltelefon, Computer, u.a.), auf die Ausbildung von Impulskontrollstörungen wird nicht zuletzt in der Öffentlichkeit immer wieder diskutiert. Die Studien hierzu sind jedoch nicht immer eindeutig (Nikkelen et al. 2014). Es gibt jedoch Ansätze, dass nicht normative Einflüsse während kritischen Phasen in der frühen Entwicklung zu anhaltenden Beeinträchtigungen des späteren Nervensystems und daraus resultierender Verhaltensweisen führen können. Es ist seit den ursprünglichen Experimenten 1966 mehrfach gezeigt worden, dass Stress in Form von maternaler Deprivation während der neonatalen Phase in Mäusen und Ratten zu langfristigen Änderungen auf Ebene des Corticosteroid-Haushaltes führt (Holsboer 2000; Levine und Mullins 1966). Dies sorgt selbst später in erwachsenen Tieren für eine erhöhte Anfälligkeit für Stress und eine Neigung zu Depressionsverhalten (Corticosteroidrezeptor-Hypothese von Depressionen). Im Mausmodell zeigte sich, dass eine audiovisuelle Stimulation während dieser Phase zu Beeinträchtigungen des Hirnstoffwechsels und damit einhergehenden späteren Auffälligkeiten bezüglich verschiedener Kurz- und Langzeitgedächtnisse, Aggressions- und Suchtverhalten sowie Hyperaktivität führte (Christakis, Ramirez, und Ramirez 2012; Ravinder et al. 2016). Heutzutage werden Kinder bereits kurz nach der Geburt mit einem breiten Angebot elektronischer Technologie konfrontiert. Im Vergleich zu den Verhältnissen im Jahr 1970, als das Durchschnittsalter für den Beginn von regelmäßigem Fernsehkonsum bei 4 Jahren lag, beginnt dieser für ein typisches Kind heutzutage mit 4 Monaten (Christakis et al. 2018). Es gibt zunehmend Anzeichen dafür, dass dieser neue Umgang mit elektronischen und digitalen Medien im Zusammenhang mit der Ausprägung von AD(H)S und anderen psychischen Erkrankungen in älteren Kindern und Jugendlichen stehen könnte (Montagni, Guichard, und Kurth 2016; Tong, Xiong, und Tan 2016). Psychologische Beobachtungen konnten zeigen, dass ein erhöhter Fernsehkonsum vor allem von besonders hektischen Sendungen mit schnellen Bildfolgen mit einem erhöhten Risiko für Aufmerksamkeitsprobleme im Schulalter einhergingen (Christakis et al. 2004; Zimmerman und Christakis 2007).

Das Auftreten von Komorbiditäten, also weiteren Störungen die gemeinsam mit einem anderen Krankheitsbild auftreten, ist bei AD(H)S eher die Regel als die Ausnahme (Gawrilow 2016). Dies beinhaltet etwa Affektive Störungen (wie Angsterkrankungen, Depression oder Bipolare Störung), Lernstörungen und Störungen des Sozialverhaltens. Die Diagnostik im Falle mehrerer Komorbiditäten Krankheiten gestaltet sich als kompliziert, da eine AD(H)S Symptomatik ebenfalls gehäuft parallel zu Störungen aus dem Bereich der Impulskontrollstörungen mit Beeinträchtigung dopaminerger Hirnfunktionen wie Zwangserkrankungen, Tourette Syndrom oder Schizophrenie aufzutreten scheint, was wiederum die genetische Komponente dieser Krankheiten unterstreicht (Gough und Morrison, 2016; Spencer et al., 1998). Bei AD(H)S wird von einer Unterfunktion dopaminerger Hirnregionen als Ursache der entstandenen Symptomatik ausgegangen. Dagegen sind bei Zwangserkrankungen oder Tourette Syndrom überaktive Bereiche des dopaminergen Systems für entsprechende Symptome verantwortlich. Man geht von einer invertierten U-Form der Dopaminwirkung aus, will heißen eine Abweichung vom optimalen Dopaminspiegel in beide Richtungen wirkt sich negativ auf entsprechende

Verhalten aus (van Velzen et al. 2014) (Abbildung 1). Noch komplexer gestalten sich die Verhältnisse bei Schizophrenie, einer chronischen Erkrankung mit positiven Symptomen, wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen, negativen Symptomen, wie einen Mangel an Antrieb und Motivation, sowie kognitiven Symptomen, wie einer verminderte Leistungsfähigkeit in Aufgaben, die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis involvieren. Als mögliche Ursache kann hier ein Ungleichgewicht der Aktivität dopaminerger D1 und D2 Rezeptoren beobachtet werden. Die vielfältigen Symptome wiederum lassen sich auf unterschiedlich beeinträchtigte Dopaminaktivität in verschiedenen Hirnarealen zurückführen (Durstewitz und Seamans 2008; Shen, Liao, und Tseng 2012).



**Abbildung 1: Umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen Dopaminlevel und Impulskontrolle.** Die Kontrolle von Verhaltensweisen, Impulsen und Bedürfnissen ist von der Dopaminwirkung beeinflusst. Sowohl Abweichungen zu einem erhöhten als auch erniedrigten Dopaminspiegel (rote Bereiche, grün entspricht optimalem Dopaminlevel wirken sich negativ auf die Impulskontrolle aus. Verschiedene Krankheitsbilder werden entweder mit Dysregulation in die eine oder die andere Richtung assoziiert. Es existieren jeweils unterschiedliche Medikamente, die den Dopaminspiegel in die entsprechende Richtung zu einem optimalen Bereich korrigieren können. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung; OCD: Zwangsstörung (engl.: *obsessive-compulsive disorder*); PK: Parkinsonsche Krankheit; SSRI: selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (engl.: *selective serotonin reuptake inhibitors*); TCA: Tricyclische Antidepressiva; TS: Tourette Syndrom; TTM: Trichotillomanie [Abbildung verändert nach (van Velzen et al. 2014); unter Lizenz CC-BY].

#### 1.4 *Drosophila melanogaster* als Modellorganismus neurobiologischer Forschung

Schon seit Thomas Hunt Morgan (1866–1945) im frühen zwanzigsten Jahrhundert anhand von Kreuzungsexperimenten die Struktur von Chromosomen aufklären konnte, gehört die schwarzbäuchige Taufliege, *Drosophila melanogaster*, zu den essentiellen Modellorganismen der biologischen Forschung. Im Jahr 2000 konnte zusätzlich das Genom vollständig sequenziert werden (Adams et al.

2000) Der Genkatalog mit etwa 16.000 Genen beinhaltet 13.733 euchromatische Protein-codierende Gene (Lin et al. 2007). Dabei sind ca. 60% dieser codierenden Gene als Orthologe im humanen Genom vorhanden. Dies ermöglicht eine Vergleichbarkeit sowie Rückschlüsse auf verwandte Mechanismen (Wangler, Yamamoto, und Bellen 2015). Die Haltung ist unkompliziert, kostengünstig und platzsparend, was zusätzlich zu der geringen Generationszeit von etwa zehn Tagen bei 25 °C und einer hohen Nachkommenanzahl einen erheblichen Vorteil gegenüber anderen Modellorganismen bietet (Goldstein und Fyrberg, 1994).

Das Gehirn von *Drosophila* mit seinen ca. 100.000 Neuronen bietet trotz allem ein breites Spektrum an komplexen Verhaltensweisen (McKellar und Wytttenbach, 2017; Zheng et al., 2018). So lassen sich von verschiedenen Lokomotionsverhalten im Laufen und Flug, Orientierungsleistungen, sozialer Interaktion wie Balz- oder Aggression bis hin zur Ausbildung verschiedener Gedächtnisleistungen viele Verhaltensweisen in Experimenten beobachten und analysieren (Chen et al. 2002; Götz 1968; Götz und Wenking 1973; Heisenberg et al. 1985; Kahsai und Zars 2011; Neuser et al. 2008; Siegel und Hall 1979; Strauss und Pichler 1998; Tully et al. 1994; Tully und Quinn 1985).

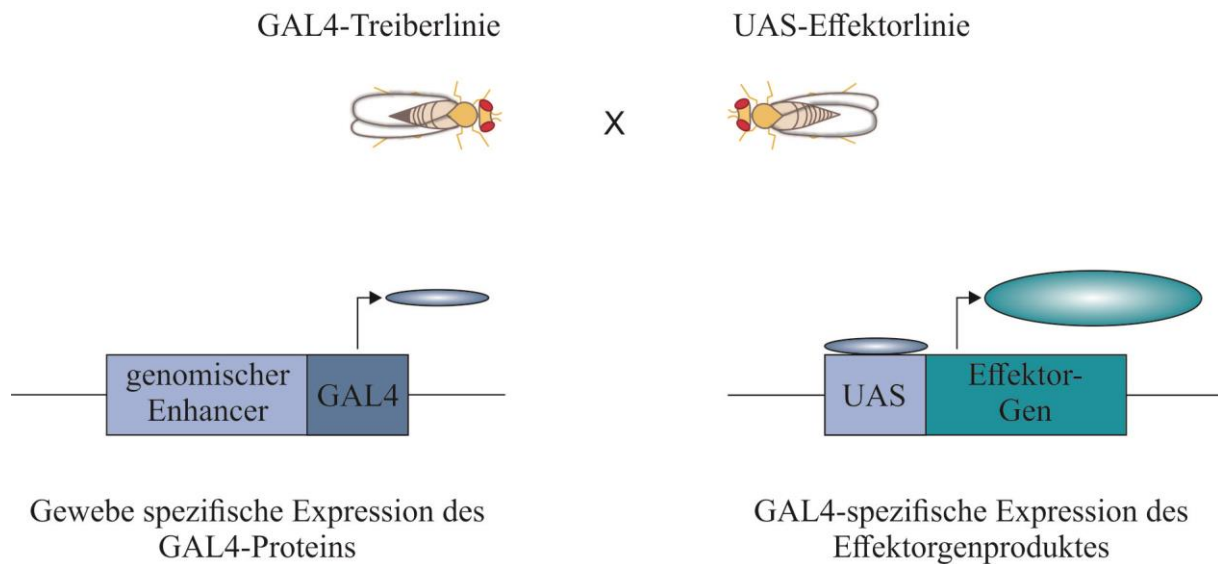
Mit dem „genetischen Schweizer Taschenmesser der *Drosophila* Forschung“, dem GAL4 / UAS System, steht des Weiteren ein vielseitiges Werkzeug für genetische Manipulationen zur Verfügung (Duffy 2002). GAL4, ein ursprünglich aus der Backhefe *Saccharomyces cerevisiae* stammender Transkriptionsfaktor, kann durch Bindung an eine genomische Erkennungssequenz aus der Hefe, der *Upstream Activating Sequence* (UAS, von engl.: vorgelagerte Aktivierungssequenz), die Transkription von Genen induzieren, die dieser UAS nachgeschaltet sind. Brand und Perrimon führten dieses System 1993 in die *Drosophila* Forschung ein, indem sie mittels *Enhancer-Trap* Verfahren (von engl.: Einfangen von Enhancern) GAL4 und UAS Sequenzen mit nachgeschalteten Effektorgenen in das *Drosophila* Genom einbrachten (Brand und Perrimon, 1993). Dabei werden mit Hilfe von transposablen Elementen, die bei Vorhandensein eines Enzyms namens Transposase im Genom translozieren können, die GAL4 Sequenzen quasi zufällig in das Genom der Keimbahn integriert. Integrieren diese GAL4 codierenden Sequenzen nun in eine Region, die unter der regulatorischen Kontrolle eines spezifischen genomischen Enhancers steht, werden diese dort „eingefangen“. Jedes Mal, wenn diese spezifische Genregion transkribiert wird, wird ebenfalls ein GAL4 Protein gebildet. Auf diese Art entstand eine große Anzahl sogenannter GAL4 Treiberlinien mit Expression des GAL4 Proteins in ganz bestimmten Gewebegruppen. Kreuzt man nun eine solche Treiberlinie mit einer sogenannten UAS-Effektorlinie, die an einer bestimmten Stelle im Genom eine UAS Region mit nachliegendem Effektorgen aufweist, erhält man eine F1 Generation, die in durch die GAL4 Treiberlinie vorgegebenem Muster das entsprechende Effektorgen exprimiert (Abbildung 2).

Dieses System wurde 2004 von Groth und Kollegen weiter verfeinert, indem mit Hilfe der aus einem Bakteriophagen stammenden  $\phi$ -C31-Integrase die entsprechenden GAL4 Sequenzen samt Minimalpromotor und spezifischer Enhancerfragmente an genau definierte Stellen des Genoms inseriert

wurden (Groth et al. 2004; Pfeiffer et al. 2008). Das bietet die Vorteile, dass zum einen die Spezifität der entstehenden Muster weiter verbessert werden konnte und eine Reproduzierbarkeit der Linien, die nun nicht mehr auf Zufallsprodukten basierten, ermöglicht wurde. Das Expressionsmuster von GAL4 Linien lässt sich noch weiter eingrenzen, indem mit dem sogenannten split-GAL4 System die Expression auf die überschneidenden Bereiche zweier Linien reduziert wird. Hierzu werden die DNA-Bindedomäne und die Transkriptionsaktivatordomäne des GAL4 Proteins unter der Enhancerkontrolle jeweils verschiedener Linien exprimiert und mit einer Leucin-Zipper Domäne versehen. Dadurch erhält man nur in Zellen, die in beiden Mustern vorkommen, ein funktionales GAL4, welches die Expression des UAS-Effektorgens ermöglicht (Luan et al. 2006). Sollen mehrere Effektoren kombiniert werden, stehen mit dem ähnlich funktionierenden LexA / LexAop System oder dem QUAS System weitere binäre Varianten zur Verfügung (Lai und Lee 2006; Potter und Luo 2011). Durch Verwendung konditional steuerbarer binärer Expressionssysteme wie TARGET (engl.: *temporal and regional gene expression targeting*), bei dem ein temperatursensitives Repressormolekül (GAL80<sup>ts</sup>) die Effektorgenexpression erst bei höheren Temperaturen ermöglicht, lässt sich zusätzlich mit vergleichsweise hoher zeitlicher Auflösung arbeiten (McGuire, Mao, und Davis 2004; McGuire et al. 2003).

Die Bandbreite möglicher Effektoren reicht von fluoreszierenden Markern zur histologischen Analyse, der Expression von wildtypischen Genen für Rettungsexperimente bis hin zur Expression von Neurotoxinen oder Ionenkanälen, mit denen sich die Aktivität bestimmter Populationen von Neuronen gezielt manipulieren lassen (Martín und Alcorta, 2017). TRP Kanäle (engl.: *transient receptor potential*) übernehmen normalerweise eine Rolle bei der Vermeidung noxischer Hitzereize. Exprimiert man solche Kanäle in Neuronen, lassen diese sich aufgrund der temperaturabhängigen Durchlässigkeit für Na<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> Ionen durch externe Temperatursteuerung aktivieren (Hamada et al. 2008; Roessingh und Stanewsky 2017). Im Gegensatz dazu kann die neuronale Aktivität mittels Tetanustoxin inhibiert werden. Die leichte Kette des Tetanustoxins (TeTx<sup>Lc</sup>) unterbindet durch Spaltung von Synaptobrevin die Exocytose synaptischer Vesikel und damit die Übertragung in chemischen Synapsen (Sweeney et al. 1995). Eine weitere interessante Möglichkeit, gezielt Einfluss auf die Expression bestimmter Gene zu nehmen, bietet die Verwendung von Effektorlinien, die die Bildung von RNA-Interferenz Konstrukten (RNAi) ermöglichen. Der Mechanismus der RNA Interferenz dient ursprünglich der Abwehr von Viren und Genregulation unter anderem während der Entwicklung. Palindromisch angeordnete, doppelsträngige RNA wird zunächst von Schnitzenzymen wie Dicer in mehrere, ca. 19 bp–21 bp lange Nukleotide geschnitten. Ein Proteinkomplex, der sogenannte RISC (engl.: *RNA-induced silencing complex*), nimmt diese Fragmente auf, entwindet sie und verwendet sie als Vorlage, um entsprechend passende mRNA (Boten RNA, engl.: *messenger RNA*) Fragmente zu erkennen und abzubauen, wodurch deren Translation verhindert wird. Auf diese Art lassen sich gezielt Genprodukte mittels des GAL4 / UAS Systems herunterregulieren (Heigwer, Port, und Boutros 2018).





**Abbildung 2: Schematische Darstellung des ersten GAL4 / UAS Systems.** Durch die Kontrolle der GAL4 Expression durch einen gewebespezifischen genomischen Enhancer wird in der Treiberlinie ein bestimmtes Expressionsmuster definiert. Kreuzt man nun Tiere dieser Treiberlinie (hier exemplarisch als männliche Tiere dargestellt) mit Tieren einer Effektorlinie, die im Genom eine UAS-Sequenz mit folgendem Effektorgen aufweist, kommt es in den resultierenden F1 Tieren zu einer spezifischen Expression dieses Effektorgenproduktes im Muster der GAL4 Expression.

### 1.5 Aufmerksamkeit in *Drosophila*

Die Analyse von Aufmerksamkeit bei Insekten begann ursprünglich als Nebenprodukt der Erforschung des visuellen Systems (van Swinderen 2011). Das visuelle Feld ist potentiell überladen mit Stimuli, die zur erfolgreichen Navigation mittels aufmerksamkeitsähnlicher Prozesse gefiltert und verarbeitet werden müssen. Die Analyse entsprechender Verhaltensweisen lässt sich in speziell konstruierten Arenen, in denen die Fliegen fixiert fliegen und auf präsentierte visuelle Reize reagieren, besonders gut erforschen (Götz 1980). Im Gegensatz zu akustischer oder olfaktorischer Aufmerksamkeit können visuelle Signale räumlich und zeitlich sehr genau definiert dargestellt werden. So konnte gezeigt werden, dass die Fliegen nicht nur im Sinne eines Hassenstein-Reichardt Bewegungsdetektors Eingangssignale miteinander verrechnen und die Summe in entsprechende Ausgangssignale als Bewegung umsetzen. Präsentiert man den Fliegen etwa im fixierten Flug eine um sie rotierende Landmarke, reagieren sie zunächst mit einer entsprechenden optomotorischen Folgebewegung in die gleiche Richtung. Wird nun eine gegenläufige, zweite Landmarke zeitgleich präsentiert, alterniert das Verhalten zwischen Folgebewegungen auf jeweils eine der Landmarken (Wolf und Heisenberg 1980). Anstatt das gesamte visuelle Feld in eine vorhersagbare Ausgabe zu integrieren, werden ganze Bereiche der Wahrnehmung ignoriert. Die Messung lokaler Feldpotentiale in den optischen Loben ergab, dass bereits auf dieser Ebene die Signale einer Seite inhibiert werden, wenn etwa in beiden Hemisphären gegenläufige optomotorische Flussmuster präsentiert werden (Tang und Juusola 2010). Dabei kann die Aufmerksamkeit sowohl durch die Beschaffenheit der rivalisierenden Reize dirigiert werden, als auch

durch interne Mechanismen gesteuert werden (Miller, Ngo, und van Swinderen 2012). Bereits 1991 konnte gezeigt werden, dass Fliegen in der Lage sind auf visuelle Ziele zu reagieren und Hintergrundsignale auszublenden (Wolf und Heisenberg 1991). Im Laufe der letzten Jahre gelang es Sareen und Kollegen sowie König und Kollegen nähere Erkenntnisse zu selektiver visueller Aufmerksamkeit zu liefern. Wurde eine von zwei simultan und gegenläufig bewegten Landmarken vorher mit einem Hinweisreiz versehen, erhöhte das signifikant die Reaktionswahrscheinlichkeit auf dieser Seite im Falle eines attraktiven Hinweisreizes bzw. für die Gegenseite im Falle eines aversiv wahrgenommenen. Im Sinne einer *Bottom Up* gesteuerten Aufmerksamkeit erfolgt diese Direktion des Aufmerksamkeitsfokus in einem engen zeitlich regulierten Rahmen (Dauer des Aufmerksamkeitsfokus < 5,0s), lässt allerdings eine räumliche Trennung, bei der Hinweisreiz und Zielbewegung nicht an der gleichen Position auftreten, zu (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016a; Sareen, Wolf, und Heisenberg 2011). Als entscheidende neuronale und biochemische Grundlagen rückten dabei das dopaminerge System und die Pilzkörper in den Vordergrund. So zeigten Fliegen mit einer funktionellen Mutation des Dop1R1 Rezeptors (*dumb*<sup>2</sup>) Beeinträchtigungen des aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsverhaltens. Fliegen mit entsprechender Mutation des D2 Rezeptors (*DAMB*) oder des DopEcR hingegen behielten ihr wildtypisches Verhalten. Eine pharmakologische Inhibierung des Dopaminspiegels mittels  $\alpha$ -methyl-DL-Tyrosin ( $\alpha$ MT) beeinflusste die visuelle Aufmerksamkeit ebenso, wie eine genetisch bedingte Erhöhung des Dopaminlevels in Fliegen mit einer Mutation des *fumin* Gens, das für die Codierung des Dopamintransporters verantwortlich ist. Ähnliches zeigte sich nach vollständiger Ablation der Pilzkörper durch Hydroxyureabehandlung während der Larvalentwicklung. Wurde der Dopaminwiederaufnahmetransporter in *fumin* Nullmutanten ausschließlich in den  $\alpha$  /  $\beta$ -Loben der Pilzkörper wieder exprimiert, ließen sich diese Defekte umkehren (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016b). Eine Beteiligung der  $\alpha'$  /  $\beta'$ - sowie der  $\gamma$ -Loben konnte hingegen ausgeschlossen werden. Es bleibt hierbei allerdings zu beachten, dass bei dieser Art der Rettungsexperimente den Dopamintransporter in den Kenyonzellen auf postsynaptischer Seite exprimiert wurden, also nicht an ihrem physiologischen Wirkort. Dennoch reichte dies aus, um die aufgrund der Mutation erhöhten Dopaminspiegel im synaptischen Spalt wieder auf ein für die selektive Aufmerksamkeit angemessenes Maß zu reduzieren.

## 1.6 Das *Drosophila* Gehirn: Der Zentralkomplex

Das Gehirn von *Drosophila* mit seinen ca. 100.000 Neuronen ist im Laufe der Geschichte in verschiedene anatomisch oder funktionell voneinander abgegrenzte Bereiche unterteilt worden. Von diesen sogenannten Neuropilen bilden der Zentralkomplex und die ihn umgebenden Pilzkörper das Hauptaugenmerk wissenschaftlicher Forschung und sind in der Insektenwelt artübergreifend hoch konserviert. Als zentrale Schaltstelle werden hier eingehende sensorische Signale verarbeitet und als Ausgabe zielgerichtete Verhaltensweisen generiert. So zeigen Fliegen mit strukturellen Defekten des

Zentralkomplexes teils erhebliche Beeinträchtigung des Lokomotions- und Navigationsverhaltens (Strauss und Heisenberg 1993). Der Zentralkomplex ist in vier bzw. fünf markante Strukturen eingeteilt, die sich achsensymmetrisch an der Mittellinie des Protocerebrums anordnen: den oberen Zentralkörper oder Ellipsoidkörper (EK), den unteren Zentralkörper oder Fächerförmigen Körper (FK), die beide zusammen auch als Zentralkörper zusammengefasst werden, die Protozerebralbrücke (PB) und die paarig angeordneten Noduli (NO) (Hanesch, Fischbach, und Heisenberg 1989; Ito et al. 2014; Strausfeld 1976). 2018 wurde zusätzlich der asymmetrische Körper als fünftes Neuropil vorgeschlagen (Wolff und Rubin 2018) (Abbildung 3).

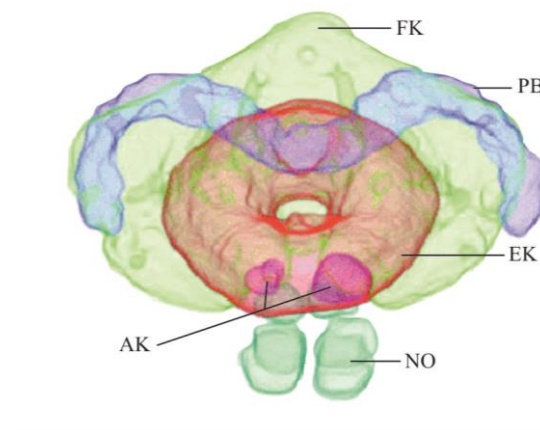
Am weitesten anterior gelegen ist der ZK. Der EK ist mit der ventralen Hälfte leicht nach anterior gekippt, wohingegen die dorsale Hälfte posterior vom FK umschlossen wird. Der EK ist sowohl funktionell als auch anatomisch über verschiedene Treiberlinien weiter in sechs einzelne konzentrische Ringsysteme, radiale Einheiten (sogenannte Sektoren, engl.: *wedges*) oder Subkompartimente entlang der antero-posterioren Achse (Schalen, engl.: *shells*) unterteilt (Omoto et al. 2018; Wolff, Iyer, und Rubin 2015). Die einzelnen Abschnitte übernehmen auf unterschiedliche Weise Aufgaben für visuelle Orientierungs- und Gedächtnisleistungen und stellen eine mögliche neuronale Abbildung eines Kurzzeitarbeitsgedächtnisses und eines Orientierungsgedächtnisses dar (Guo et al. 2015; Green und Maimon 2018; Kuntz, Poeck, und Strauss 2017; Neuser et al. 2008; Ofstad, Zuker, und Reiser 2011; Seelig und Jayaraman 2015). Des Weiteren spielen Neurone des EK eine Rolle bei der Regulation des Schlafverhaltens (Donlea et al. 2018; Guo et al. 2018; Lamaze et al. 2018). Der Fächerförmige Körper ist beteiligt an der visuellen Mustererkennung während des Fluges (Liu et al. 2006; Pan et al. 2009) und der Balzaktivität (Sakai und Kitamoto 2006). Er ist in mindestens neun horizontale Schichten und je nach Interpretation bis zu 16 vertikale Säulen unterteilt (Hanesch, Fischbach, und Heisenberg 1989; Lin et al. 2013; Wolff, Iyer, und Rubin 2015). Eine markante, dorsal gelegene horizontale Schicht des FK ist an der Regulation des Schlafverhaltens beteiligt (Donlea et al. 2018; Donlea, Pimentel, und Miesenböck 2014).

Über die ventral des ZK gelegenen, paarigen Noduli ist bekannt, dass strukturelle Defekte in diesem Neuropil zu Beeinträchtigungen des Laufverhaltens führen (Strauss und Heisenberg 1993). Zusätzlich beeinträchtigt die Aktivität der Noduli eine Seitenpräferenz im Lokomotionsverhalten der Fliegen (Buchanan, Kain, und de Bivort 2015). Pro Hemisphäre sind jeweils drei Noduli angelegt.

Am posterioren Ende des Zentralkomplexes liegt die PB. Sie ist funktionell in 18 Nervenknotten (Glomeruli) unterteilt. Sie reguliert unter anderem die Schrittlänge und gezielte Lokomotion während des Kletterverhaltens (Strauss 2002; Triphan et al. 2010). Des Weiteren scheinen hier gelegene Neurone für die Ausbildung und Funktion des Körpergrößengedächtnisses bei *Drosophila*, der bisher längsten gefundenen Gedächtnisform in *Drosophila*, verantwortlich zu sein (Krause et al. 2019).

Lateral des Zentralkomplexes gelegene akzessorische Strukturen sind über sogenannte Großfeldneurone verknüpft, wohingegen orthogonal dazu angelegte Kleinfeldneurone intrinsisch des Zentralkomplexes

einzelne Neuropile innervieren oder die Kommunikation zwischen diesen entlang der antero-posterioren Achse ermöglichen (Hanesch, Fischbach, und Heisenberg 1989; Young und Armstrong 2010).



**Abbildung 3: Die Neuropile des *Drosophila* Zentralkomplex.** Schematische Darstellung der fünf charakteristischen Neuropile des Zentralkomplexes. AK: Asymmetrischer Körper, EK: Ellipsoidkörper, FK: Fächerförmiger Körper, NO: Noduli, PB: Protocerebralbrücke. [Abbildung verändert nach (Wolff und Rubin 2018); unter Lizenz CC-BY 4.0].

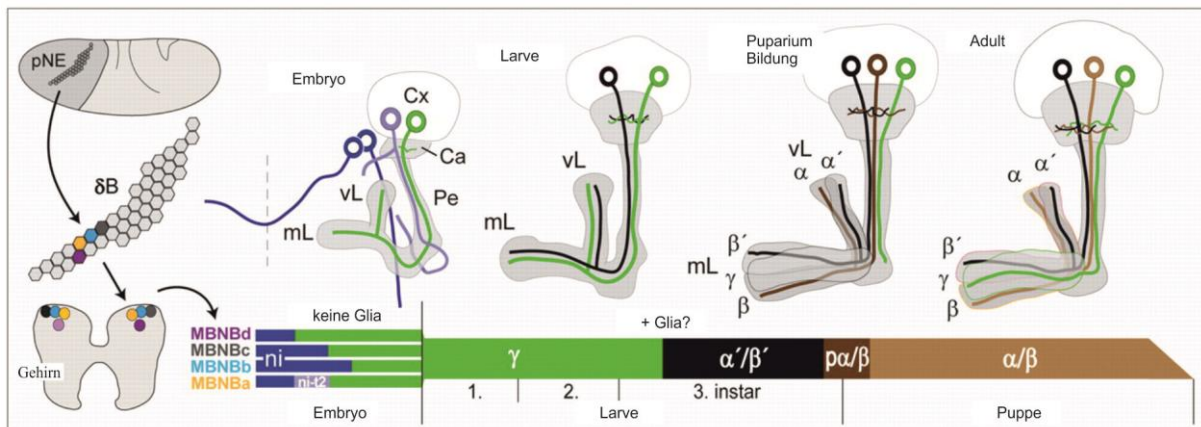
### 1.6.1 Funktion und Entwicklung der Pilzkörper

Ein besonderes Augenmerk in Bezug auf visuelle Aufmerksamkeit wurde in dieser Arbeit unter anderem auf die Rolle der Pilzkörper (PK) gelegt. Dieses bemerkenswerte Neuropil wurde erstmals Mitte des 19. Jahrhunderts in Bienen und Ameisen beschrieben und ist in vergleichbarer Struktur in vielen Arthropoden vorhanden (Dujardin 1850; Strausfeld et al. 1998). Die PK bilden leicht erkennbare, paarige Strukturen, die den Zentralkomplex lateral umgeben. Jeder PK ist in *Drosophila* aus mehr als 2000 intrinsischen Neuronen, sogenannten Kenyonzellen, aufgebaut. Deren Dendriten formen die posterior gelegenen Calyces, die Axone die nach anterior führenden Pedunkel, wo sie in die fünf verschiedenen Loben verzweigen (die vertikalen  $\alpha$ - und  $\alpha'$ -Loben sowie die horizontalen  $\beta$ - und  $\beta'$ - und  $\gamma$ -Loben) (Tanaka, Tanimoto, und Ito 2008; Technau und Heisenberg 1982) (Abbildung 3).

Gebildet werden die Kenyonzellen aus jeweils vier Neuroblasten (NB) pro Hemisphäre, die erst einen embryonalen und larvalen PK ausbilden mit Neuronen der  $\alpha'$ -,  $\beta'$ - und  $\gamma$ -Loben, der während der Pupalentwicklung umgebildet wird und mit Ausbildung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben schließlich seine fünf distinkten Lobensysteme aufweist (Kunz et al. 2012) (Abbildung 4).

Die PK sind lediglich zwei Synapsen von den olfaktorischen Rezeptoren auf den Antennen entfernt, was eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung olfaktorischer Signale nahelegt. In der Tat sind sie essentiell für olfaktorische Gedächtnisbildung (de Belle und Heisenberg 1994; Heisenberg et al. 1985; Kim, Lee, und Han 2007; Krashes et al. 2007). Allerdings wurde zusätzlich eine Beteiligung der PK an Aktivitäts-, Flug- und Lokomotionsverhalten gefunden (Erber, Homberg, und Gronenberg 1987).

Ebenso scheinen sie das Schlafverhalten zu regulieren (Joiner et al. 2006; Pitman et al. 2006). Im Zusammenhang dieser Arbeit ist besonders interessant, dass die PK eine Rolle beim Treffen von Entscheidungen in Situationen mit widersprüchlichen Signalen zu spielen scheinen sowie bei Inhibitionskontrolle und visuellen Aufmerksamkeitsprozessen (Heisenberg 2003; Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016b; Liu et al. 1999; Tang und Guo 2001).



**Abbildung 4: Entwicklung der Pilzkörperneurone vom Embryo bis zum adulten Nervensystem.** Aus vier individuelle Vorläuferzellen der mitotischen  $\delta B$ -Domäne des proencephalischen Neuroderm (pNE) bilden sich die Neuroblasten Tochterzellen des Pilzkörpers (MBNBa–d). Während der Larvalphase bilden sich die Neurone der späteren  $\alpha'$ -,  $\beta'$ - und  $\gamma$ -Loben. Die  $\gamma$ -Neurone werden während der Pupalentwicklung umstrukturiert, nach Formation der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Neurone. Während der Pupalphase entsteht die spätere Struktur der fünf charakteristischen Lobensysteme im adulten Tier. Ca: Calyx, Cx: Cortex, mL: mediale Loben, Pe: Pedunkel, vL: ventrale Loben. [Abbildung verändert nach (Kunz et al. 2012); unter Lizenz CC-BY 4.0].

### 1.7 Das visuelle System in *Drosophila*

Die Rezeption visueller Reize erfolgt bei *Drosophila melanogaster* über die, im Verhältnis zum gesamten Kopf, sehr großen Komplexaugen. Aufgebaut aus jeweils 700 einzelnen Ommatidien ermöglichen sie ein horizontales Sehfeld von etwa  $320^\circ$  (Heisenberg und Wolf, 1984). Wie alle zweiflügeligen Insekten (Dipteren), besitzen sie neuronale Superpositionsaugen anstelle von Appositionsaugen. Hierbei sind die peripheren Retinulazellen R1–R6 einzeln angeordnet um die übereinander zentral liegenden Zellen R7 und R8. Die so in unterschiedlichen optischen Achsen angeordneten Fotorezeptoren eines einzelnen Ommatidiums entsprechen den optischen Achsen von Fotorezeptoren benachbarter Ommatidien. Eine neuronale Verschaltung dieser parallel angeordneten Zellen ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung bei gleichzeitiger guter Lichtausbeute (Kirschfeld 1967).

Die Bewegungsdetektion erfolgt in *Drosophila* nach dem Modell des 1956 von Werner Reichardt und Bernhard Hassenstein entwickelten elementaren Bewegungsdetektors (Hassenstein und Reichardt

1956). Danach werden Bewegungen wahrgenommen indem visuelle Elemente des Komplexauges so miteinander verschaltet werden, dass es zu einer richtungssensitiven Verstärkung des Signales kommt, je nach Geschwindigkeit des Objektes und Abstand der entsprechenden Rezeptoren. Sowohl für den fixierten Flug als auch das Laufverhalten fixierter Tiere konnte bisher die Gültigkeit des elementaren Bewegungsdetektors nachgewiesen werden (Buchner 1976; Götz 1965). Die Retinulazellen R1 bis R6 gewährleisten diese Bewegungsdetektion und projizieren auf die Monopolarzellen der Laminarschichten L1 und L2 (Heisenberg und Buchner 1977). Die erste messbare Antwort bei Patch-Clamp Messungen der Fotorezeptorzellen auf Lichtreize tritt dabei bei Aufzuchtbedingungen von 25 °C erst 82 h nach Formation des Pupariums auf. Eine messbare Antwort mit nicht invasiven Methoden wie dem Elektroretinogramm ist sogar erst 87 h nach der Pupariumformation möglich (Hardie et al. 1993). Am Beginn der Fototransduktionskaskade, die Lichtreize letztendlich in elektrische Nervenimpulse übersetzt, stehen sogenannte Rhodopsine in den Fotorezeptoren. Diese G-Protein gekoppelten Moleküle, die über sieben Transmembrandomänen verankert werden, sind kovalent mit einem lichtsensitiven Chromophor verbunden, genannt Retinal. Die Absorption von Photonen führt zu einer Isomerisierung des Retinal, welche eine Konformationsänderung des Rhodopsins zu Metarhodopsin und dadurch bedingter Aktivierung der G-Protein gekoppelten Signalkaskade (Britt et al. 1993; Devary et al. 1987; Kiselev und Subramaniam 1994). Bemerkenswert ist hierbei die im Vergleich zu anderen Sinnen einzigartige Sensitivität. Ein einziges Photon reicht aus, um eine Signalkaskade mit einer großen Zahl beteiligter unterschiedlicher Fototransduktionsproteinen auszulösen (Nikolic et al. 2010). Viele Tiere sind dabei mit mehreren unterschiedlichen Rhodopsinen ausgestattet, um dynamisch einen ganzen Bereich von Wellenlängenbereichen detektieren zu können. In *Drosophila* existieren sechs sehr gut beschriebene Rhodopsine mit spezifischen Absorptionsspektren (Rh1–Rh6). Rh1, Rh2 und Rh5 sind hierbei sensitiv für blaues Licht (Absorptionsmaxima von 486, 418 und 442 nm), Rh6 ist sensitiv für grünes Licht (Absorptionsmaximum von 515 nm) und Rh3 und Rh4 sind in der Lage, Licht aus dem UV Spektrum zu detektieren (Absorptionsmaxima von 331 und 355 nm) (Salcedo et al. 1999). Zusätzlich zu Unterschieden in Sensitivität bestimmter Wellenlängenbereiche, sind die Rhodopsine auch an unterschiedlichen Stellen exprimiert. Rh2 kommt dabei in den dorsalen Ocelli vor, einer primitiven Augenform gängig in vielen Invertebraten. Die äußeren Fotorezeptorzellen der Ommatidien, R1 bis R6, exprimieren das vorrangige Rhodopsin Rh1. Die distalen inneren Fotorezeptorzellen R7 exprimieren entweder Rh3 oder Rh4 wohingegen die proximalen inneren Fotorezeptorzellen R8 entweder Rh5 oder Rh6 exprimieren (Behnia und Desplan 2015; Chou et al. 1999; Rister, Desplan, und Vasilias 2013). Dabei verteilen sich zwei unterschiedliche Zusammensetzungsformen von Ommatidien in bestimmtem Verhältnis über das Komplexauge. Die Ommatidien vom Typ *pale* (von engl.: bleich) enthalten Rh3 in R7 und Rh5 in R8, wohingegen die Ommatidien vom Typ *yellow* (von engl.: gelb) Rh4 in R7 und Rh6 in R8 enthalten. Das Verhältnis, in dem diese beiden Typen zufällig über das Komplexauge verteilt sind, beträgt dabei 30% *pale* zu 70% *yellow*. (Chou et al. 1996). Interessanterweise scheint die Expression von Rhodopsinen jedoch nicht auf die Komplexaugen und

Ocelli limitiert zu sein. Generell scheinen Rhodopsine unter anderem eine Rolle bei weiteren Signaltransduktionskaskaden, wie etwa in den Antennen oder bei der Temperaturwahrnehmung, zu spielen (Senthilan et al. 2012; Shen et al. 2011). Gemeinsam mit Cryptochrom sind sie zudem elementarer Bestandteil vielfältiger Photoentrainmentprozesse der inneren Uhr, indem sie Schrittmachersysteme sensitiv für Lichtbedingungen der Umwelt machen (Hanai und Ishida 2009; Hofbauer und Buchner 1989; Rieger, Stanewsky, und Helfrich-Förster 2016; Schlichting et al. 2014). Versuche, in denen Fliegen ohne alle Rhodopsine Rh1 bis Rh6 und ohne Cryptochrom dennoch auf Lichteinflüsse in Form einer Aktivitätsverminderung am Morgen reagierten, auch wenn das Entrainment der inneren Uhr nicht mehr funktionierte, legten das Vorhandensein eines weiteren Rhodopsins nahe (Helfrich-Förster et al. 2001). Tatsächlich wurde mit der vollständigen Sequenzierung des *Drosophila* Genoms aufgrund der Sequenzähnlichkeit zu den anderen Rhodopsinen, das Gen *CG5638*, später Rhodopsin 7 (Rh7) genannt, identifiziert. Rh7 scheint eine altertümliche Art von Rhodopsin zu sein, das in vielen Arthropoden Spezies konserviert und in anderen verloren gegangen ist. Es besitzt fast alle Eigenschaften eines funktionellen visuellen Proteins, besitzt jedoch andere genomische und strukturelle Eigenschaften im Vergleich zu den übrigen Rhodopsinen (Senthilan und Helfrich-Förster 2016). Studien konnten zeigen, dass Rh7 in der Lage ist, die Funktion von Rh1 für die strukturelle Integrität der Rhabdomere zu ersetzen, nicht jedoch die Aktivierung der Fototransduktionskaskade, da ihm ein G-Protein aktivierendes Motiv in der dritten cytoplasmatischen Schleife fehlt (Grebler et al. 2017).

## 1.8 Cryptochrom

Das UV Licht sensitive Photopigment Cryptochrom (CRY), das der Gruppe der Flavoproteine zugeordnet wird, absorbiert Licht der Wellenlängen von 300 nm bis 500 nm mit Absorptionsmaxima bei 450 nm und 365 nm, wodurch es unter anderem als UV- bzw. Blaulichtrezeptor fungieren kann (Baik et al. 2019; Ozturk et al. 2011). Es ist mit einer Reihe von physiologischen Prozessen assoziiert. Erstmals wurde es in der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) unter der Bezeichnung HY4 identifiziert, wo es eine Sensitivität für blaues Licht am Hypokotyl vermittelte (Ahmad und Cashmore 1993). In Pflanzen wird CRY eine Funktion bei Wachstums- und photoperiodischen Blütenprozessen zugesprochen (Yang et al. 2017). In *Drosophila* war es bisher vor allem als nonvisuelles Photopigment im Fokus der Forschung, wobei es eine Feinabstimmung der inneren Uhr in Anpassung an die tageszyklischen Lichtbedingungen in der Umwelt ermöglicht (Michael et al. 2017; Yoshii et al. 2008). Während in Vertebraten ein lichtunabhängiger Typ II auf die innere Uhr wirkt konnte in *Drosophila* gezeigt werden, dass Licht kurzer Wellenlängen eine Konformationsänderung im C-Terminus des Typ I CRY bewirkt und dadurch eine Bindung an *Timeless* (TIM) induziert. TIM und *Period* (PER) sind zwei essentielle Bestandteile der inneren molekularen Uhr, deren Level aufgrund negativer Rückkopplungsschleifen über den Tag hin oszillieren. Eine Bindung von aktiviertem CRY an TIM führt zum Abbau von TIM, sodass keine Dimere aus PER und TIM entstehen, die ihre Transkription hemmen könnten. Es pausiert diese Oszillation, wodurch die zirkadiane Rhythmik an die Tageslänge angepasst wird (Busza et al.

2004; Ceriani et al. 1999; Dissel et al. 2004; Gegeer et al. 2010; Ozturk et al. 2013). Eine Expression von CRY konnte in *Drosophila* bisher eindeutig in Pdf-Neuronen, DN1p-Neuronen, DN3-Neuronen, LNd-Neuronen, den Antennen, dem R4 Ringsystem des Ellipsoidkörpers sowie den R7 und R8 Photorezeptorzellen gezeigt werden (Yoshii et al. 2008). Zusätzlich wird eine Rolle von CRY in *Drosophila* als Magnetsensor diskutiert, jedoch konnte dafür kein Beweis *in vivo* erbracht werden (Gegeer et al. 2008; Mendel 2020). Eine Beteiligung der Blaulichtsensitivität von CRY an direkter neuronaler Aktivität konnten Folge und Kollegen anhand der „*large lateral ventral arousal neurons*“ (ILNvs, von engl.: große laterale ventrale Erregungsneurone) nachweisen. Diese Neurone erhöhten ihre Feuerrate sowie ihr Ruhemembranpotential als Antwort auf Lichtpulse, die dem CRY Absorptionsspektrum entsprachen, nicht jedoch bei Wellenlängen größer 550nm. Dies traf ebenfalls auf *glass60j* Fliegen zu, denen alle Photorezeptoren fehlten. Wurde CRY ektopisch in normalerweise CRY negativen Neuronen exprimiert, zeigten auch diese eine entsprechende Reaktion auf die Lichtpulse (Fogle et al. 2011).



## 1.9 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, am Modellorganismus *Drosophila melanogaster* grundlegende neuronale Mechanismen und Strukturen, die an der Funktion visueller Aufmerksamkeit beteiligt sind, aufzuklären. Ein Kenntnisgewinn darüber sollte im Rückschluss auf eventuell verwandte Mechanismen des menschlichen Gehirns zum genaueren Verständnis von Krankheitsbildern des Impulskontrollspektrums dienen. Auch wenn die Gehirne und neuronalen Grundlagen von Insekten und Menschen in Teilen sehr verschieden sind, gibt es auch über Speziesgrenzen hinweg hoch konservierte Bestandteile und Möglichkeiten, gewonnene Kenntnisse aus Modellorganismen auf Fragestellungen im Menschen zu übertragen (Strausfeld und Hirth 2013). Die bisherigen Erkenntnisse von König und Kollegen, die eine Beteiligung der dopaminergen Signalgebung im Bereich der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper nahelegten, sollen durch weitere Experimente, unter anderem mit RNAi basierten Methoden, bestätigt und weiter ausgebaut werden. Dazu wurde ein verändertes Flugparadigma zur präzisen Messung der Reaktionszeiten entwickelt. Zusätzlich sollte die Beteiligung spezifischer dopaminergener Neurone an den Mechanismen der visuellen Aufmerksamkeit im Flug untersucht werden sowie mit einer pharmakologischen Beeinflussung des Dopaminspiegels die Dosisabhängigkeit der Aufmerksamkeit nachgewiesen werden. Vor dem Hintergrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen Stimulation durch Umwelteinflüsse und der späteren Ausprägung psychischer Erkrankungen wie AD(H)S sollte ebenfalls ein Fokus auf eine gestörte Entwicklung während eines kritischen Zeitfensters und daraus resultierender Spätfolgen gelegt werden. Zum einen sollte hierzu durch die Expression temperatursensitiver TrpA1 Kanäle in dopaminergen Neuronen die Auswirkungen einer zeitlich determinierten Aktivierung während der Entwicklung auf das spätere Verhalten im Flug analysiert werden. In Versuchen mit einem optomotorischen Flussmuster Labyrinth zeigten so behandelte Fliegen anhaltende Abweichungen vom wildtypischen Verhalten (Calcagno et al. 2013; Ferguson et al. 2017). Zusätzlich sollte mit Hilfe einer Lichtstimulationsarena geprüft werden, ob in *Drosophila* eine nicht normative Reizung während eines kritischen Zeitfensters in der Entwicklung zu einem erhöhten Risiko für Störungen der Aufmerksamkeit führt, wie es in Mäusen gezeigt wurde und für Menschen vermutet wird (Christakis, Ramirez, und Ramirez 2012).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Fliegenzucht und Behandlung der Fliegen

Im Folgenden sind die Bedingungen, unter denen die Fliegen gehalten und aufgezogen wurden, aufgeführt sowie die, je nach Versuch verwendeten, unterschiedlichen Fliegenstämme. Für Teile der Versuche war es notwendig, die ursprünglichen Aufzuchtparameter, wie Temperatur oder zusätzliche äußere Stimuli, zu verändern.

#### 2.1.1 Verwendete Stämme

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Fliegenstämme sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Liste der verwendeten *Drosophila melanogaster* Stämme.** Angegeben sind zusätzlich die Lokalisation der genetischen Veränderungen auf den Chromosomen, Bezugsquelle sowie zugehörige Referenzen. *Bloomington Drosophila Stock Center (BDSC)*. *Johannes Gutenberg–Universität Mainz (JGU Mainz)*.

Stamm	Chromo- somen	Bezugsquelle / Bestandsnummer	Referenz
Canton special (CS)		AG Strauß, IDN, JGU Mainz	(Benzer 1967)
$w^{[*]}, w^{[m]}, c739\text{-GAL4}, \text{GAL80}^{\text{ts}}$	I; II	Tim Hermanns, AG Strauß, IDN, JGU Mainz	(Yang et al. 1995)
$w^{[*]}, w^{[m]}, Ddc\text{-GAL4}$	I; II	BDSC #7010	(Haywood, Saunders, und Staveley 2002)
$\frac{w^{[m]}, elav^{c155} - \text{GAL4}}{Y}$	I	BDSC #458	
$w^{[1118]}, w^{[m]}, R61H03\text{-GAL4}$	I; III	BDSC #39280	(Xie et al. 2018)
$w^{[1118]}, w^{[m]}, R71D01\text{-p65.AD}; w^{[m]}, R58F02\text{-GAL4.DBD} \{MB301B\text{-splitGAL4}\}$	I; II; III	BDSC #68311	(Aso et al. 2014)
UAS $TeTx^{lc}$	II	Scholz, Henrike	(Scholz et al. 2000; Sweeney et al. 1995)
UAS $shi^{[ts1]}.K; IV$	III	BDSC #44222	

UAS <i>TrpA1(B).K</i>	II	BDSC #26263	(Hamada et al. 2008)
UAS <i>Dop1R1</i> RNAi	II	BDSC #62193	(Perkins et al. 2015)
UAS <i>Dop1R1</i> RNAi	III	BDSC #31765	(Perkins et al. 2015)
UAS <i>Dop1R1</i> RNAi	III	BDSC #55239 (nur Anhang)	(Perkins et al. 2015)
UAS <i>Cry</i> RNAi	II	BDSC #25859	
$\frac{\text{LexAop-rCD2::RFP;UAS - mCD8::GFP}}{\text{CyO}};$ <u>UAS Dop1R1 Tango</u> TM3, <i>Sb</i>	II; III	Ursprünglich BDSC #68234	(Inagaki et al. 2012)
$\frac{\text{LexAop-rCD2::RFP;UAS - mCD8::GFP}}{\text{CyO}};$ TM3, <i>Sb</i> TM6B, <i>Tb</i>	II; III	BDSC #67093	
$\frac{\text{Pm. D}}{\text{CyO}^+ \text{ TM6B,Tb}}$	II; III	BDSC #9493	

Zur Kreuzung von GAL4 und UAS Linien wurden die Tiere kurz mittels CO<sub>2</sub> induzierter Narkose immobilisiert und nach Geschlecht getrennt. Frisch geschlüpfte, noch unverpaarte Weibchen der einen Linie (erkennbar an der hellen Färbung und dem Mekonium, einem Abfallprodukt des pupalen Metabolismus, das sich als dunkler Punkt auf dem Abdomen abzeichnet) mit Männchen der anderen in ein frisches Anzuchttröhrchen überführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden Weibchen der UAS Linien mit Männchen der GAL4 Linien verpaart. Um zu vermeiden, dass die parentale Generation (G<sub>0</sub>) sich mit der ersten Filialgeneration (F<sub>1</sub>) vermischt, wurden die G<sub>0</sub> Tiere etwa alle drei Tage in ein neues Kunststofftröhrchen überführt. Die Linie BDSC #68234 wurde nach dem Kreuzungsschema in Tabelle 2 gekreuzt.

**Tabelle 2: Kreuzungsschema zur Erstellung der Dopamin TANGO Reporterlinie.** Aus der ursprünglichen Linie mit dem UAS-TANGO Konstrukt (BDSC #68234) und einer Doppelbalancerlinie (BDSC #9493) sowie einer Reporterlinie für die LexA abhängige RFP und UAS abhängige GFP Expression (BDSC #67093) wurde in drei Schritten die fertige Linie gekreuzt. Diese enthielt dann sowohl das UAS-TANGO Konstrukt als auch ein LexAop reguliertes RFP Gen sowie ein UAS-GFP Konstrukt.

Schritt 1		
Generation	BDSC #9493	BDSC #68234
G0	♀ $w^{[*]}, \frac{Pm}{CyO}, \frac{D}{TM6B,Tb}; IV$	♂ $\frac{w}{Y}, II; \frac{UAS Dop1R1 Tango}{TM6c,SbTb}; IV$
Verwendete F1	♂ $\frac{w[*]}{Y}, \frac{Pm}{II}; \frac{UAS Dop1R1 Tango}{TM6B,Tb}; IV$	
Schritt 2		
Generation	BDSC #9493	Aus Schritt 1
G0	♀ $w^{[*]} \frac{Pm}{CyO}, \frac{D}{TM6B,Tb}; IV$	♂ $\frac{w[*]}{Y}, \frac{Pm}{II}; \frac{UAS Dop1R1 Tango}{TM6B,Tb}; IV$
Verwendete F1	♂ $\frac{w[*]}{Y}, \frac{Pm}{CyO}; \frac{UAS Dop1R1 Tango}{TM6B,Tb}; IV$	
Schritt 3		
Generation	BDSC #67093	Aus Schritt 2
G0	♀ $w^{[*]}, \frac{LexAop-rCD2::RFP; UAS - mCD8::GFP}{CyO}; \frac{TM3,Sb}{TM6B,Tb}; IV$	♂ $\frac{w[*]}{Y}, \frac{Pm}{CyO}; \frac{UAS Dop1R1 Tango}{TM6B,Tb}; IV$
Verwendete F1	♂/♀ $\frac{w[*]}{Y} / w^{[*]}; \frac{LexAop-rCD2::RFP; UAS - mCD8::GFP}{CyO}; \frac{UAS Dop1R1 Tango}{TM3,Sb}; IV$	

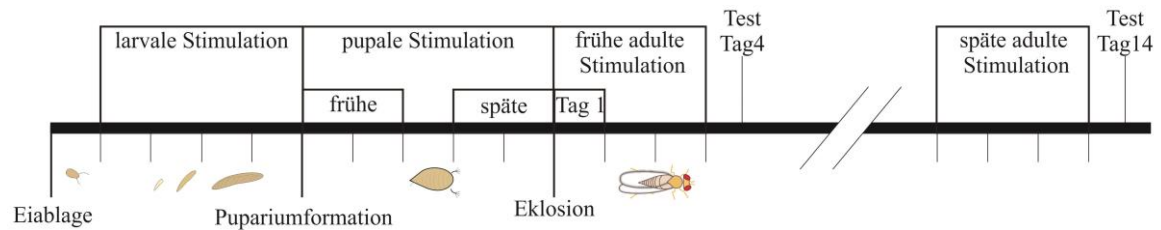
### 2.1.2 Fliegenhaltung

Die Fliegen wurden in Kunststoffröhrchen mit einem Durchmesser von 3,5 cm und einer Höhe von 8 cm gehalten, welche zu etwa einem Viertel mit Standard Futterbrei (bestehend aus Wasser, Maisgries, Malzextrakt, Zuckerrübensirup, Bierhefepulver, Sojamehl, Agar-Agar und Nipagin) befüllt waren. Zur besseren Feuchtigkeitsverteilung wurde ein Filterpapierstreifen (2 cm x 4 cm x 0,2 cm; K-TK e.K., Retzstadt, Deutschland) in den Brei gesteckt, welcher zur Vorbeugung von Pilzwachstum mit 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (Nipagin) getränkt war. Zusätzlich waren die Filterstreifen mit frischer Hefelösung beträufelt worden, um die Eiablage der Weibchen zu fördern (Billeter und Wolfner 2018). Verschluss wurden die Röhrchen mit Milben-undurchlässigen, feinporigen Schaumstoffstopfen (Firma K-TK e.K., Retzstadt, Deutschland). Die Aufzucht erfolgt in 25 °C bzw. 18 °C Klimakammern mit einer konstanten relativen Luftfeuchte von 60% und einem Hell-/ Dunkelrhythmus von 14 h / 10 h. Die Aufzuchtröhrchen wurden wöchentlich (bei 25 °C) bzw. alle zwei Wochen (bei 18 °C) in neue Röhrchen überführt, um eine Übervölkerung bzw. Futtermangel zu verhindern.

### 2.2 Lichtstimulation während der Entwicklung mittels LED

Die Lichtstimulation erfolgte in den Anzuchtröhrchen, die in einer Polystyrolarena (Ø 12,5 cm) platziert wurden. Die Arena war ausgekleidet mit einem LED Band (12 V, Länge=~160 cm, B.K. Licht GmbH

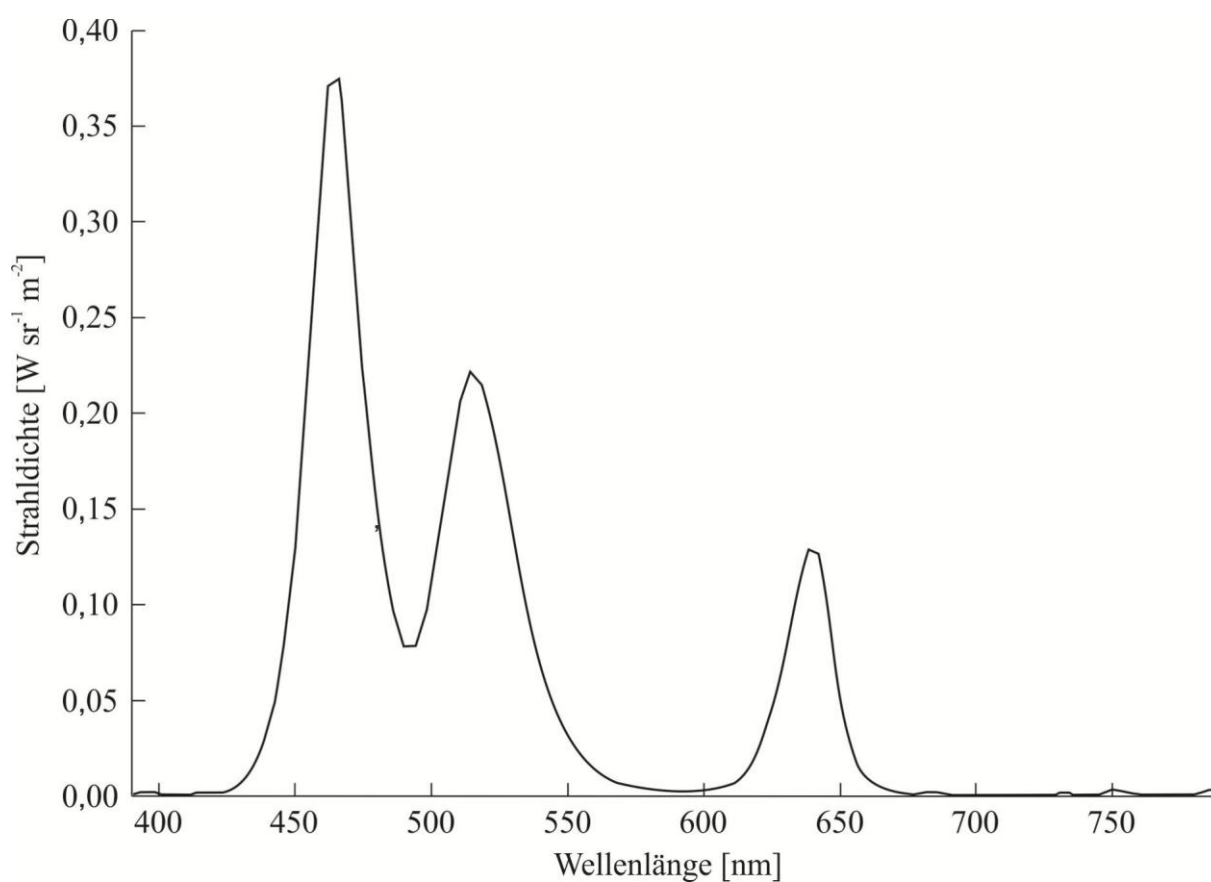
& Co. KG, München, Deutschland). Die Stimulation erfolgte in pseudorandomisierten 15 Minuten Intervallen für 7 h täglich mit einer Frequenz von 5 Hz. Die entsprechenden Stimulationsprotokolle sind in Tabelle 3 aufgeführt und in Abbildung 5 grafisch dargestellt. Die von den LEDs emittierten Wellenlängen sind in Abbildung 6 angegeben. Für die Auftrennung des Zeitraumes während der Pupalphase wurden für die frühe Stimulation abends sämtliche Puppen aus dem Ansatzglas entfernt und anschließend für zwei Tage stimuliert. Die ersten Tiere, die aus diesen Ansätzen anschließend im 25 °C Klimaschrank schlüpften wurden im Alter von vier Tagen getestet. Für die späte pupale Stimulation wurden Ansatzgläser, in denen bereits Fliegen geschlüpft waren, für zwei Tage stimuliert und dabei die zwischendurch geschlüpften Tiere jeweils verworfen. Die nach zwei Tagen Stimulation geschlüpften Tiere wurden anschließend ebenfalls im Alter von vier Tagen getestet. Die Fliegen aus Versuchen mit Cryptochrom RNAi wurden am Tag 1 nach der Eklosion stimuliert und im Alter von zwei bis vier Tagen getestet.



**Abbildung 5: Übersicht der verschiedenen Stimulationszeiträume.** Die Fliegen wurden zu verschiedenen Zeiten während der larvalen, pupalen oder adulten Phasen mit 5 Hz Lichtreizen stimuliert und entweder an Tag 4 oder Tag 14 nach der Eklosion getestet. Während der Pupalphase wurde die Stimulation noch genauer aufgetrennt in frühe pupale Stimulation (während der ersten beiden Tage nach Pupariumformation) und späte pupale Stimulation (während der letzten beiden Tage vor der Eklosion).

**Tabelle 3: Protokolle für die Überstimulation und Tests im Flugsimulator.** Angegeben sind die genauen Zeitpunkte, zu denen die einzelnen Versuchsgruppen optisch stimuliert wurden, die daraus resultierende Gesamtdauer der Stimulation und der Zeitpunkt des Reaktionstests im Flugsimulator.

Gruppe	Zeitpunkt der Stimulation	Gesamtdauer	Test im Flugsimulator
Larvale Stimulation	~ 24 h bis 120 h (Tag 2 bis Tag 5) nach Eiablage	28 h (an 4 Tagen)	Tag 4 nach Eklosion
Pupale Stimulation gesamt	~ 120 h bis 240 h (Tag 5 bis Tag 10) nach Eiablage	35 h (an 5 Tagen)	Tag 4 nach Eklosion
Frühe pupale Stimulation	~ 120 h bis 168 h (Tag 6 und Tag 7) nach Eiablage	14 h (an 2 Tagen)	Tag 4 nach Eklosion
Späte pupale Stimulation	~ 192 h bis 240 h (Tag 9 und Tag 10) nach Eiablage	14 h (an 2 Tagen)	Tag 4 nach Eklosion
Frühe adulte Stimulation	0 h bis 72 h (Tag 1 bis Tag 3) nach Eklosion	21 h (an 3 Tagen)	Tag 4 nach Eklosion
Erster Tag nach Eklosion	0 h bis 24 h (Tag 1) nach Eklosion	7 h (an 1 Tag)	Tag 4 nach Eklosion
Späte adulte Stimulation	216 h bis 288 h (Tag 11 bis Tag 13) nach Eklosion	21 h (an 3 Tagen)	Tag 14 nach Eklosion



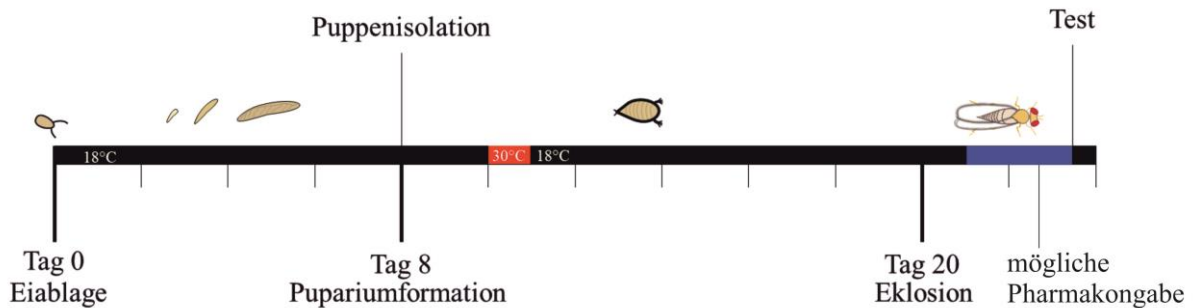
**Abbildung 6: Wellenlängenspektrum der zur Lichtstimulation verwendeten LEDs.** Abgebildet ist die jeweilige Strahlendichte (in  $\text{W sr}^{-1} \text{m}^{-2}$ ) für einzelne Wellenlängenbereiche (in nm). Es sind deutlich drei Maxima zu erkennen, die aufgrund der Zusammensetzung des gesamten von der LED abgestrahlten Lichts aus drei einzelnen farbigen LEDs (blau, rot, grün) zu Stande kommen.

### 2.3 Temperaturaktivierung dopaminergener Neurone über UAS-TrpA1

Für die Versuche mit TrpA1-abhängiger Temperaturaktivierung wurden Fliegen, die ein UAS-TrpA1 Konstrukt trugen, gekreuzt mit *Ddc*-GAL4 (~220 Neurone per Hemisphäre, davon 26 bis 29 serotonerge Neurone und ~ 200 nicht serotonerge Neurone, von denen bis zu 75 pro Hemisphäre, wahrscheinlich jedoch wesentlich weniger, dopaminerg sein können (Li et al. 2000; Sitaraman et al. 2008)), R61H03-GAL4 (dopaminerge Neurone der Cluster PAL[~3], PPL2ab [~2-4], PPL2c [~2], PPM1 [~1], PPM2 [~6-7] und PPM3 [~1-2] (Xie et al. 2018)) und MB301B-GAL4 (split GAL4 Linie mit wenigen dopaminergen Zellen pro Hemisphäre, die die  $\beta$ - und  $\beta'$ -Loben der Pilzkörper innervieren (Aso et al. 2014)).

Die Aufzucht der F1 Fliegen erfolgte bei 18 °C. Am Tag der Pupariumformation wurden frische Puppen vom Rand der Zuchtgläser abgesammelt und in kleine Anzuchtgläser überführt. Die isolierten Fliegen wurden zwei Tage nach dieser Separation für 24 h bei 30 °C inkubiert. Der Test im Flugsimulator

erfolgte am dritten Tag nach Eklosion. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die Fliegen wieder bei 18 °C gehalten (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Entwicklungsablauf der Fliegen während der Aufzucht bei 18 °C und Ablauf der neuronalen Temperaturaktivierung mittels exprimierter TrpA1 Kanäle.** Am Tag der Pupariumformation wurden die frisch verpuppten Fliegen in ein neues Gefäß überführt und 48 h später für 24 h bei einer Temperatur von 30 °C inkubiert (roter Bereich), um die Neurone, in denen mittels GAL4 / UAS System TrpA1 Kanäle exprimiert wurden, zu aktivieren. Bis zum Tag des Testens im Flugsimulator (Tag 4) wurden die Tiere wieder bei einer Temperatur von 18 °C gehalten. In den Versuchen mit L-Dopa Gabe nach TrpA1 Aktivierung wurden die Tiere ab dem zweiten Tag nach der Eklosion bis zum Test auf Lösung mit dem Pharmakon gehalten (blauer Bereich).

#### 2.4 Pharmakologische Behandlung von *Drosophila melanogaster*

Um den Einfluss eines veränderten Dopaminspiegels auf Verhaltensweisen von *Drosophila melanogaster* zu analysieren, wurde den Fliegen verschiedene Konzentrationen der Dopaminvorstufe L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (CAS Nr. 59-92-7; Produkt Nr. D9628; L-Dopa, Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, Vereinigte Staaten) bzw. des Dopaminsyntheseinhibitors 3-Iodotyrosin (CAS Nr. 70-78-0; 3-IT, Produkt Nr.: I8250; Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, Vereinigte Staaten) verfüttert. Hierzu wurden die Fliegen, wenn nicht anders beschrieben, für den zweiten und dritten Tag nach Eklosion in kleine Polystyrolröhrchen (Durchmesser 2,1 cm, Höhe 6,3 cm) überführt (Abbildung 7). Der Boden der Röhrchen war mit einer Lage Filterpapier bedeckt, welche mit 0,2 ml der Pharmakonlösung getränkt wurde. Die getesteten Konzentrationen (0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1,0 mg/ml, 2,5 mg/ml für 3-IT; 0,5 mg/ml, 1,0 mg/ml, 2,5 mg/ml für L-Dopa) waren in 5%iger Saccharoselösung gelöst. Zusätzlich waren die Lösungen mit Patentblau V Natriumchlorid (CAS Nr. 20262-76-4; Produkt Nr. 21605; PBV, Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, Vereinigte Staaten) versetzt (eine Spatelspitze auf 10 ml Lösung). Eine erfolgte Aufnahme der Lösungen konnte später aufgrund der Blaufärbung der Abdomina der Fliegen verifiziert werden.

#### 2.5 Verhaltensparadigma zur Analyse visueller Aufmerksamkeit

Die visuelle Aufmerksamkeit wurde anhand der Reaktionszeiten im stationären Flug getestet. Es wurde das Verhalten der Fliegen bei der Präsentation bewegter Landmarken analysiert. Die Messungen



erfolgten dabei unter Bedingungen mit offenem Regelkreis, also ohne eine Möglichkeit der Fliegen, die visuellen Signale während des Testens selbst zu beeinflussen.

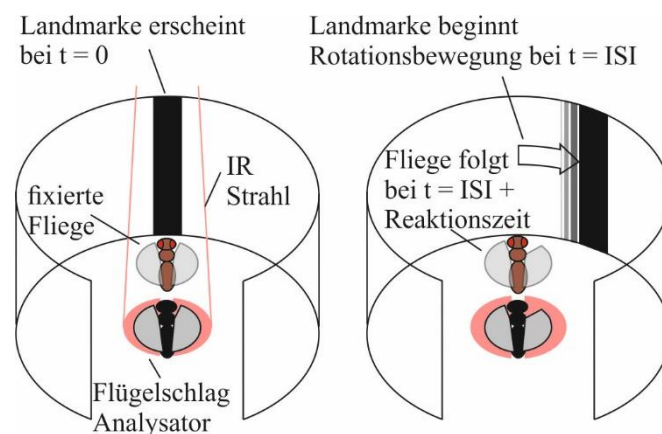
### 2.5.1 Präparation der Fliegen für Verhaltensexperimente im Flugsimulator

Zur Befestigung der Fliegen für die Flugexperimente wurden zunächst dreieckige Haken aus Kupferdraht ( $\varnothing$  0,35 mm, Conrad Electronic SE, Hirschau, Deutschland) hergestellt, indem der Draht um einen entsprechend geformten Messingstab gewickelt und abgeschnitten wurde. Zur Befestigung der Drähte an den Fliegen wurden diese zunächst bei 2 °C bis 4 °C kälteanästhesiert und mit einem kleinen Gewicht (Gewicht 2,2 g) auf dem Abdomen beschwert. Mittels eines Mikromanipulators wurde anschließend der Kupferdraht mit einem Tropfen UV härtenden Loctite Glasklebers (Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf, Deutschland) zwischen Kopf und Thorax positioniert und mit einem UV-Licht Puls von 30,0s fixiert (Teklite UCL-300 UV curing unit mit zusätzlichem Wärmeschutzfilter im Strahlengang). Im Anschluss wurden die Fliegen für 3 h–5 h in kleinen Polystyrolröhrchen (Durchmesser 2,1 cm, Höhe 6,3 cm) mit passendem, bodenbedeckendem Filterpapier und einigen Tropfen Wasser aufbewahrt, damit die Tiere sich erholen und an die Kupferdrähte gewöhnen konnten. Für diese Versuche wurden, wie im Einzelnen angegeben, weibliche und auch männliche Fliegen verwendet.

### 2.5.2 Analyse des Flugverhaltens mittels optischen Flügelschlaganalysators

Um das Verhalten im stationären Flug von *D. melanogaster* zu analysieren, wurde ein optischer Flügelschlaganalysator, wie von Karl Götz 1987 beschrieben, verwendet (Götz 1987) (Abbildung 8). Für die Experimente wurden die Tiere nach vorangegangener Präparation (2.5.1) an einer mit Parafilm verstärkten Klammer, die wiederum an einem 30 cm langen Metallstab befestigt war, angebracht. Diese wurde anschließend so in der Mitte eines Infrarotstrahls über zwei Fotodetektorplatten positioniert, dass die Fliegen frontal auf 0 ° Azimuth der Arena ausgerichtet waren. Die Signale der Flügelschläge ergaben sich aufgrund der Schatten, die die Flügel während unterschiedlicher Phasen des Flügelschlages auf die Fotodetektorplatten warfen. Die Flügel wurden von einem gemeinsamen Flugmotor bewegt, können aber über Steuermuskeln davon getrennt werden. Der Flügel auf der Kurveninnenseite wird früher ausgekoppelt, wohingegen der der Außenseite bis zur untersten Position schlägt, wo er keinen Schatten mehr wirft. Im Aufschlag wird der innere Flügel wieder an den Flugmotor gekoppelt und beide laufen synchron zum oberen Umkehrpunkt, wo die Flügelblätter zusammenschlagen. Die Position der Fliege im Analysator wurde dabei so eingestellt, dass sich auf dem Oszilloskop ein charakteristisches Signal ergab, dass die Phasen des Flügelschlages erkennbar widerspiegeln. Programme zur visuellen Reizung der Fliege wurden über den Computer gestartet und von einem Monitor mit einer Bildwiederholrate von 120 Hz (*Synmaster 2233 RZ, Samsung, Seoul, Südkorea*) über insgesamt 6232

Lichtleiterkabel auf ein zylindrisches Panorama um die fixierte Fliege auf eine Sichtfläche von  $+/- 150^\circ$  projiziert (Roeleke 2011). Die Lichtleiterkabel sind in einem Abstand von jeweils 0,51 mm zueinander angebracht. Der Durchmesser der Arena beträgt 144 mm, auf der Rückseite befindet sich, zur Einsicht in die Apparatur, eine 65 mm große Lücke, was etwa  $60^\circ$  entspricht. In Anbetracht dessen, dass die Fliegen posterior einen blinden Bereich von etwa  $40^\circ$  aufweisen (Heisenberg und Wolf, 1984), ist bei den Versuchen zu beachten, dass größere Bewegungen hinter dem offenen Teil des Zylinders noch wahrgenommen werden können und daher vermieden werden sollten (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Schematische Darstellung des Flügelschlaganalysators und der verwendeten Verhaltensprogramme.** Die Fliegen wurden an einem Haken aus Kupferdraht befestigt so in der Mitte eines Infrarotstrahls befestigt, dass die Schatten ihrer Flügel auf darunter angebrachte Fotodetektorplatten fielen. Aufgrund der Differenz zwischen linker und rechter Flügelschlagamplitude beim Steuern im Flug ließ sich die Reaktion der Fliege aufzeichnen und analysieren. Ausgewertet wurde die Zeit bis zum Einsetzen eines korrekten Folgeverhaltens der Tiere auf eine zum Zeitpunkt  $t=0$  erscheinende Landmarke, die sich nach dem Ablauf eines Interstimulus-Intervalls (ISI) mit einer Geschwindigkeit von  $150^\circ/\text{s}$  um  $\Delta\phi=30^\circ$  entweder im Uhrzeigersinn oder gegen den Uhrzeigersinn bewegte.

Die gemessenen Amplituden und die Frequenz der Flügelschläge wurden in einem Flügelschlaganalysator (MPI für biologische Kybernetik, Tübingen, Deutschland) verarbeitet und auf einem Oszilloskop (*HM203-6*, HAMEG Instruments GmbH, Mainhausen, Deutschland) dargestellt. Eine am Bildschirm oberhalb der Lichtleiter angebrachte Fotodiode (weiß, 3,2 V LED-5-1000W, Conrad Electronic SE, Hirschau, Deutschland) erfasste Signale der präsentierten Reizprogramme (jeweils spezifisch für das Erscheinen und die Bewegung der vertikalen Landmarken), damit später eine Synchronisation der Signale mit den gemessenen Reaktionen möglich war. Die Signale der Fotodiode wurden zusätzlich mit einem Differenzverstärker um den Faktor 10 amplifiziert (AC/DC Differential AMplifier Model 3000, AM Systems Inc., Sequim WA, USA). Mit einem Analog-zu-Digital Wandler (*Data acquisition-DAQ; USB-1280FS*, Measurement Computing, Norton VA, USA) wurden die so ermittelten analogen Spannungswerte digitalisiert und über eine USB Verbindung an den Computer

übermittelt. Dort konnten sie anschließend mit der Software DasyLab Version 11 (*National Instruments*, Austin TX, USA) verarbeitet werden.

### 2.5.3 Visuelle Programme zur Interstimulus abhängigen Reaktionszeitenmessung

Die visuellen Reizprogramme, die vom Bildschirm über die Lichtleiter in die Arena übertragen wurden, wurden mit Hilfe von Microsoft Powerpoint 2013 oder Microsoft Powerpoint 2016 (*Microsoft*, Redmond WA, USA) erstellt und als wmv-Videodateien abgespeichert. Wiedergegeben wurden diese mit dem Freeware Programm Media Player Classic-Home Cinema (64-bit Version 1.7.8).

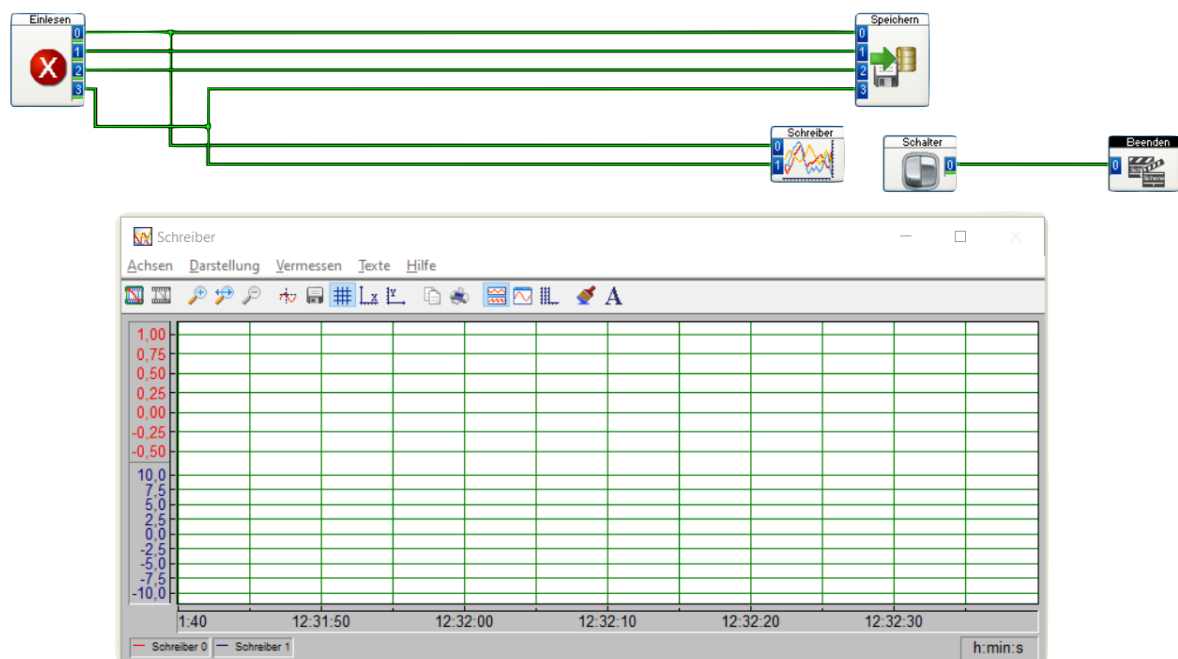
Für die Analyse der visuellen Aufmerksamkeit im stationären Flug wurden die Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen analysiert, nachdem ihnen schnelle Bewegungen eines oder eines von zwei schwarzen vertikalen Balken präsentiert wurden. Hierbei erschien in der Arena bei  $\varphi_0=0^\circ$ , nachdem zunächst nur für 5,0s ein weißer Hintergrund gezeigt worden war, ein schwarzer vertikaler Balken mit einer Breite von  $20^\circ$ . Nach einem entsprechenden Inter-Stimulus-Interval (ISI) von 0,0s, 0,5s, 2,0s, 4,0s oder 6,0s erfolgte eine schnelle Bewegung um  $\Delta\varphi=30^\circ$  mit einer Geschwindigkeit von  $150^\circ/\text{s}$  (Dauer 0,2s) und anschließender Rückkehr zur ursprünglichen Position bei  $\varphi_0=0^\circ$  mit einer Geschwindigkeit von  $20^\circ/\text{s}$  (Dauer 1,5s). Für die Versuche mit dem kompletten Spektrum an ISI von 0,0s bis 6,0s (Programm A) erfolgten hierbei jeweils sechs Bewegungen nach rechts und links (insgesamt zwölf pro ISI) in einer pseudorandomisierten Reihenfolge, insgesamt 60 Bewegungen pro Testdurchlauf. Bei den späteren Versuchen wurden nur noch die ISI 0,0s, 0,5s und 4,0s analysiert (Programm B), jeweils zehn Bewegungen nach rechts und links (insgesamt 20 pro ISI), insgesamt ebenfalls 60 Bewegungen pro Testdurchlauf. Für die Versuche zur fehlgeleiteten Aufmerksamkeit, waren durchgehend zwei symmetrisch bei  $\varphi_0 = + / - 40^\circ$  positionierte schwarze vertikale Balken mit einer Breite von  $20^\circ$  präsentiert. In pseudorandomisierter Abfolge bewegte sich jeweils eine dieser beiden Landmarken in gleicher Weise wie bei Programm A und B entweder ohne vorangegangenen Hinweisreiz oder mit vorangegangenen Hinweisreiz in Form von einem 5 Hz Flicker der Landmarke für 1,0s; die Hinweisreize erfolgten entweder auf derselben, korrekten Seite der sich später bewegenden Landmarke oder auf der gegenüberliegenden, falschen Seite. Für jede Seite erfolgten insgesamt 10 Bewegungen.

### 2.5.4 Aufzeichnung der Messung und Auswertung der Reaktionszeiten

Das Schaltbild für die Messung während der Flugversuche mit offenem Regelkreis ist in Abbildung 9 dargestellt. Es enthielt die folgenden Moduleinheiten und Funktionen:

- ❖ „Einlesen“: Eingangsmodul für die digitalisierten Daten des Flügelschlaganalysators mit folgenden Kanälen:

- Kanal 0: Differenz der Flügelschlagamplituden (linker–rechter Flügel)
- Kanal 1: Amplitude einzelner linker Flügel
- Kanal 2: Flügelschlagfrequenz
- Kanal 3: Signal Fotodiode (kodierte Phasen der visuellen Programme)
- ❖ „Schreiber“: Empfängt und visualisiert die Daten der Kanäle 0 und 3 zur Echtzeit Überprüfung des Flugverhaltens
- ❖ „Schalter“ und „Beenden“: Ein-/ Ausschalter, steuert das Aktionsmodul zum Beenden der Messung.
- ❖ „Speichern“: Speichert die Signale im ASCII Format zur anschließenden Auswertung.

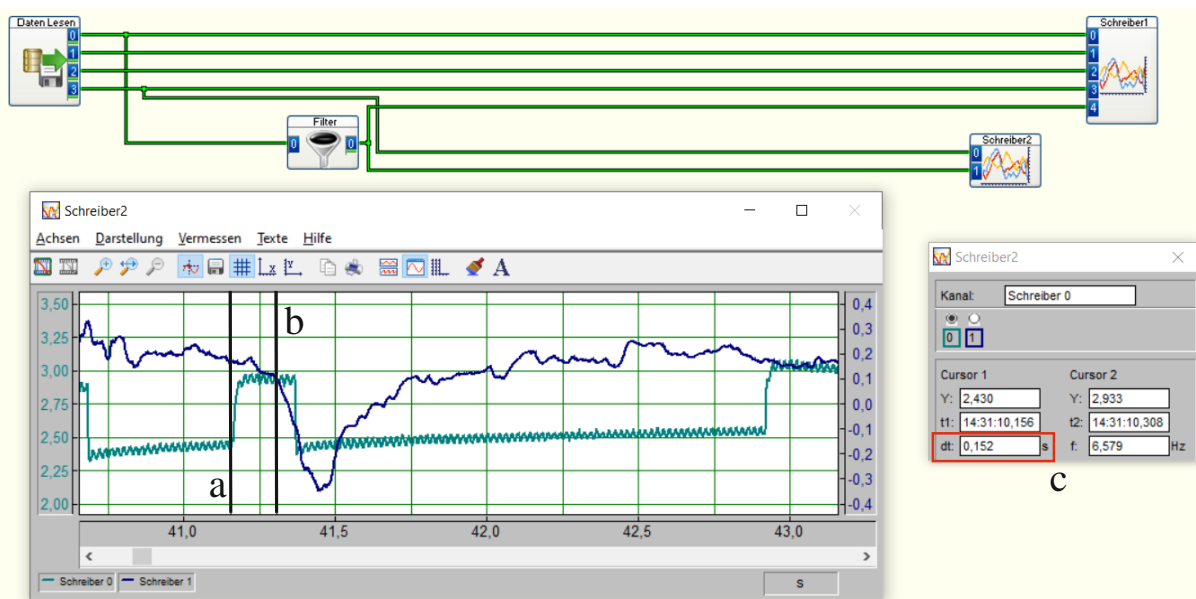


**Abbildung 9: Schaltbild zur Aufzeichnung der Flugspuren im Flugsimulator.** Über das Modul „Einlesen“ werden die digitalisierten Daten des Flügelschlaganalysators über eine USB-Schnittstelle empfangen. Die Differenz der Amplituden (linker–rechter Flügel, Kanal 0) sowie das Signal der Fotodiode (Kanal 4) werden während der Messung über das Modul „Schreiber“ visualisiert. Über einen Schalter lässt sich mittels des „Beenden“ Moduls die Messung beenden. Die Daten werden im ASCII Format über das Modul „Speichern“ vorübergehend zur Auswertung gesichert.

Mit dem Schaltbild „Auswertung“ wurde die Reaktionszeit der Fliege nach Beginn der schnellen Bewegungen der Balken nach rechts oder links ausgewertet (Abbildung 10). Dabei waren folgende Module und Funktionen enthalten:

- ❖ „Daten Lesen“: Die in den ASCII Dateien gespeicherten Rohdaten wurden geladen und am Ausgang des Moduls weitergegeben mit folgenden Kanälen:
  - Kanal 0: Differenz der Flügelschlagamplituden (linker–rechter Flügel)

- Kanal 1: Amplitude einzelner linker Flügel
- Kanal 2: Flügelschlagfrequenz
- Kanal 3: Signal der Fotodiode (kodiert Phasen der visuellen Programme)
- ❖ Schreiber1: Empfängt und visualisiert die Rohdaten des „Daten Lesen Moduls“
- ❖ Filter: Verrechnet das Signal von Kanal 0 mit einem 5 Hz Tiefpass Butterworth Filter erster Ordnung
- ❖ Schreiber2: Empfängt und visualisiert das gefilterte Signal von Kanal 0 und das Signal der Fotodiode von Kanal 3



**Abbildung 10: Schaltbild zur Auswertung der Flugspuren.** Die Daten aus den gespeicherten ASCII Dateien wurden über das Modul „Daten Lesen“ geladen. Alle Kanäle wurden zunächst im Rohformat auf dem „Schreiber1“ visualisiert, die Differenz der Amplituden (Signal linker Flügel–Signal rechter Flügel, Kanal 0) wurde mit einem 30 Hz Tiefpass Butterworth Filter verrechnet und zusammen mit dem Signal der Fotodiode (Kanal 3) auf dem Schreiber2 abgebildet. Im Schreiberfenster ist eine beispielhafte Reaktion auf eine Linksbewegung der Landmarke nach einem ISI von 0,5s dargestellt. Erkennbar ist die schnelle Folgebewegung der Fliege nach Beginn der Bewegung (Messfühler bei a) in Form einer deutlichen Verringerung des blauen Signals (Messfühler bei b) nach 152 ms (ablesbar bei c).

Der Beginn der Bewegung war hierbei erkennbar anhand des Signals der am Bildschirm angebrachten Fotodiode. Gewertet wurde eine Reaktion, wenn sie nach den nachfolgenden Kriterien deutlich erkennbar in die richtige Richtung ablief und innerhalb des Zeitraumes von 40 ms bis 1700 ms nach Beginn der Landmarkenbewegung erfolgte. Eine Reaktion erfüllte das Kriterium für eine positive Wertung, wenn dabei eine Steigung von mindestens  $dY = 0,2 \text{ mV/s}$  auftrat und sie eine Amplitudengröße von  $A = 15 * V$  aufwies, wobei V der Varianz des ungefilterten Signals während einer Dauer von 2,0s vor dem Einsetzen der Bewegung entsprach. Weitere Beispiele für die Analyse von Reaktionen anhand dieser Kriterien sind im Anhang 9.10 aufgeführt. Für die Versuche zur Interstimulus abhängigen Reaktionszeiterfassung wurden für jedes ISI aus bis zu zwölf (Programm A) bzw. 20

(Programm B) möglichen Reaktionen einer Fliege ein medianer Wert gebildet. So ergab sich ein Datensatz mit einem medianen Zeitwert für jede Fliege bei jedem ISI.

## 2.6 Datenanalyse und Statistik

Die Daten wurden mit der Software DasyLab Version 11 (*National Instruments*, Austin TX, USA) ausgewertet und in Microsoft Excel 2010 (Ver. 14.0.7237.5000) übertragen. Aus allen Reaktionszeiten, die für jedes ISI bei einer Fliege ausgewertet wurden, wurde zunächst eine mediane Reaktionszeit berechnet. Aus den medianen Reaktionszeiten aller Fliegen konnte anschließend ein Datensatz zur weiteren Analyse gebildet werden.

Die grafische Darstellung und statistische Auswertung erfolgte mit der Software Statistica (Version 8.0, Statsoft Inc. Tulsa, Oklahoma, Vereinigte Staaten). Zunächst wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk Tests auf Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Bei  $p \geq 0,05$  wurde von einer Normalverteilung ausgegangen und im Folgenden ein t-Test bzw. gepaarter t-Test durchgeführt. Im Fall, dass keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U Test für ungepaarte bzw. der Wilcoxon Paarvergleichstest für gepaarte Daten angewandt.

Die Signifikanzgrenzen sind wie folgt angegeben: Bei  $0,05 > p \geq 0,01$  lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Daten vor (\*), bei  $0,01 > p \geq 0,001$  ein hoch signifikanter Unterschied (\*\*), bei  $0,001 > p$  ein höchst signifikanter Unterschied (\*\*\*). Für  $p \geq 0,05$  wurde von keinem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen (n.s.).

Die Darstellung erfolgte in Form von Boxplots. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQA), wobei die untere Boxgrenze das 25% Quartil markiert und die obere Boxgrenze das 75% Quartil. Die Fehlerbalken kennzeichnen im unteren Bereich das 5% Quantil, im oberen das 95% Quantil. Ein dicker horizontaler Balken innerhalb der Box definiert den Median.

## 2.7 Immunhistochemie

Mit Hilfe immunhistologischer Verfahren lassen sich Proteinstrukturen innerhalb von Gewebepreparaten visualisieren und analysieren. In der vorliegenden Arbeit wurden adulte Gehirne als Ganzes entnommen (engl.: *whole mount* Präparation) und mittels indirekter Antikörperfärbung präpariert. Die Proteine von Interesse (im Folgenden als Antigene bezeichnet) werden dabei zunächst mit einem primären Antikörper markiert, indem das Paratop des Antikörpers an das über seine Tertiärstruktur definierte Epitop des Antigens bindet. Die Bindung kommt dabei aufgrund hydrophober und elektrostatischer Wechselwirkungen zustande. Handelt es sich bei dem Antikörper um einen monoklonalen Antikörper, wird dabei nur ein einziges, gleichartiges Epitop gebunden (da alle Antikörper von Zellkulturen, die aus demselben Ursprungsklon generiert wurden, entstammen).

Polyklonale Antikörper hingegen bestehen aus einer Mischung von Antikörpern, die unterschiedliche Epitope eines Antigens erkennen können. Der primäre Antikörper besitzt neben den Bindestellen für das Antigen eine Fc-Region (engl.: *Fragment crystallizable*), die als Epitop für einen zweiten Antikörper dient. Dieser ist spezifisch für das Wirtstier, in dem der entsprechende primäre Antikörper generiert wurde, und mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. An die Fc-Region eines einzelnen primären Antikörpers können mehrere sekundäre Antikörper binden, wodurch sich die Intensität des Signals potenziert (Ramos-Vara JA. 2005).

### 2.7.1 Präparation adulter Fliegengehirne zur histologischen Antikörperfärbung

Die Präparation der Fliegengehirne erfolgte in eiskalter phosphatgepufferter Salzlösung (engl.: *phosphate-buffered saline*, PBS). Hierzu wurden die Gehirne mit fein geschliffenen Pinzetten aus der Kopfkapsel der Fliege herausgelöst und von den Tracheen befreit. Anschließend wurden die Gehirne in einem 1,5 ml Reaktionsgefäß (Safe-Lock Tubes 1,5 ml, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) mit 500 µl PBS auf Eis gesammelt und dann in 5%igem Paraformaldehyd (PFA) fixiert. Die Fixation erfolgte für 15 min bei Raumtemperatur (RT). Alle folgenden Schritte erfolgten, wenn nicht anders angegeben, mit 700 µl der Reagenzien. Zunächst wurden, jeweils 5 min lang, zwei Waschschrte mit PBS bei RT durchgeführt. Dann erfolgte für 20 min das Blocken unspezifischer Bindestellen mit 5% Pferdeserum (Normal Horse Serum Blocking Solution, S-2000, VECTOR Laboratories, Burlingame, Kalifornien, Vereinigte Staaten) in PBS + 0,2% Triton X-100 (0,2% PBTx). Die Inkubation mit primärem Antikörper (Tabelle 4) erfolgte, verdünnt in 5% Pferdeserum in 0,2% PBTx, für zwei bis drei Tage bei 4 °C auf einem Schüttler (Kombischüttler Typ KL 2, Edmund Bühler GmbH, Bodelshausen, Deutschland).

Danach wurde der Überstand des Reaktionsgefäßes abgenommen und die Gehirne für 3 mal 20 min mit 0,2% PBTx bei RT gewaschen. Anschließend erfolgte die Inkubation mit sekundärem Antikörper (Tabelle 4) verdünnt in 5% Pferdeserum in 0,2% PBTx für zwei bis drei Tage bei 4 °C.

Am letzten Tag der Präparation wurde der Überstand des Reaktionsgefäßes abgenommen und die Gehirne zwei Mal 10 min mit 0,2% PBTx bei RT gewaschen. Darauf erfolgte ein fünf-minütiger Waschschrte in PBS (RT), woraufhin die Gehirne in Vectashield Antifade Mounting Medium (VECTOR Laboratories, Burlingame, Kalifornien, Vereinigte Staaten) mit Silikon Abstandshaltern (SecureSeal Imaging Spacers, SS8X9 8–9 mm Durchmesser ID X 0,12 mm Tiefe, Grace Bio-Labs, Bend, Oregon, Vereinigte Staaten) auf Objektträgern (76 X 26 X 1 mm, geschnitten, ohne Matrand, Marienfeld GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen, Deutschland) positioniert wurden. Das Vectashield diente hierbei sowohl als Schutz vor einem Ausbleichen der Fluoreszenzfarbstoffe als auch zum Aufklaren des Gewebes. Abschließend wurde jedes Präparat mit einem Deckgläschen (*Precision Cover Glasses thickness* NO. 1,5 H, 18 X 18 mm, Marienfeld GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen,

Deutschland) und klarem Nagellack versiegelt. Bis zum Scannen der Präparate am konfokalen Mikroskop wurden die Objektträger dunkel bei 4 °C gelagert.

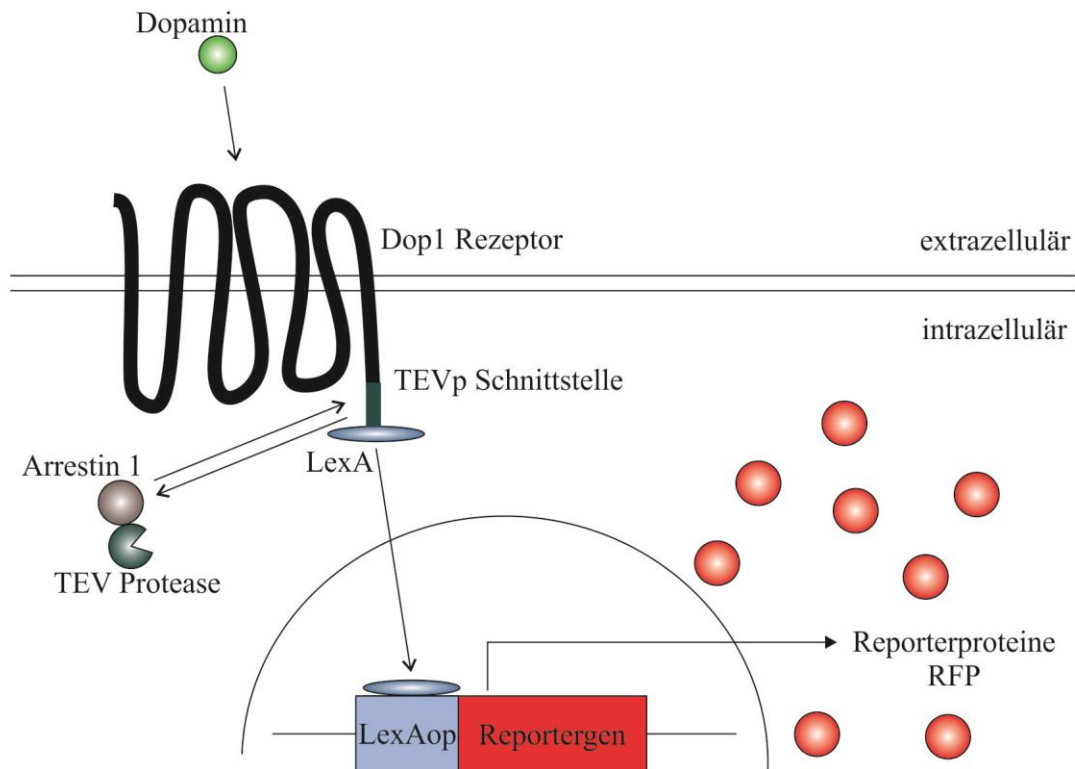
**Tabelle 4: Übersicht der verwendeten primären und sekundären Antikörper.** Zusätzlich sind Wirtstier, Firma und Katalognummer sowie verwendete Verdünnungen angegeben.

Antikörper	Wirtstier	Firma, Katalognummer	Verdünnung
Primäre Antikörper			
$\alpha$ -GFP	Huhn	Aves Labs, GFP-1020	1 : 1000
$\alpha$ -mCherry	Ziege	SICGEN, AB0040-200	1 : 200
$\alpha$ -FasII	Monoklonal Maus	DSHB, 1D4	1 : 100
Sekundäre Antikörper			
$\alpha$ -chicken A488	Esel	Sigma-Aldrich, AB4600031	1 : 1000
$\alpha$ -goat Cy3	Esel	Dianova, 705-165-147	1 : 1000
$\alpha$ -mouse Cy5	Esel	Jackson Immuno Research Labs 715-175-150	1 : 1000

## 2.8 Lichtstimulation und histologische Analyse mittels Dopamin-Tango

Mittels des temperatursensitiven GAL4 Repressors GAL80 wurde im Muster von c739-GAL4 das Dopamin-TANGO Reportersystem in den  $\alpha$  /  $\beta$ -Kenyonzellen des Pilzkörpers exprimiert (Inagaki et al. 2012). Hierbei wird ein modifizierter Dop1 Rezeptor künstlich exprimiert, der über eine aus dem Tabakätzvirus (TEV, von engl.: *tobacco edge virus*) stammende Signalkaskade den Transkriptionsfaktor letztendlich zu einer an die Dopaminsignalgebung gekoppelten Expression eines Reporterproteins, in diesem Fall *Red Fluorescent Protein* (RFP, von engl.: rot fluoreszierendes Protein) führt. An den Rezeptor wurde kovalent über eine spezifische Schnittstelle für die Tabakätzvirus Protease (TEVp) der bakterielle Transkriptionsfaktor LexA gebunden. Nach Bindung von Dopamin an den Rezeptor erfolgt eine Konformationsänderung und Rekrutierung der an Arrestin1 gebundenen Protease, wodurch diese die Schnittstelle durchtrennen kann. Nach Abtrennen des Transkriptionsfaktors kann dieser an der entsprechenden genomischen Bindestelle LexAop im Nukleus die Expression des nachgeschalteten RFP Gens induzieren. Die Fliegen wurden bei 18 °C aufgezogen und einen Tag vor der Eklosion für 24 h auf 30 °C überführt, um eine Expression des UAS-getriebenen Dopamin-Tango-Systems zu bewirken. Am ersten Tag nach der Eklosion erfolgte die Stimulation in der LED Arena (2.2) für 24 h bzw. Haltung im Klimaschrank bei 25 °C ohne Stimulation für die Kontrollgruppe. Am zweiten Tag nach der Eklosion wurden die Gehirne entnommen und immunhistologisch präpariert (2.7.1). Für die Analyse des Dopaminsignals in älteren Tieren erfolgte die Phase mit 24 h auf 30 °C am Tag 10 nach der Eklosion, die und die histologische Präparation an Tag 12 nach der Eklosion. Die älteren Tiere wurden ebenfalls vorher am ersten Tag nach der Eklosion für 24 h stimuliert.





**Abbildung 11: Schematische Funktionsweise des Dopamin TANGO Reportersystems.** Grundlage bildet ein modifizierter Dop1 Rezeptor, der etwa mit Hilfe des GAL4 Systems ektopisch in Zellen exprimiert werden kann. Bindet ein Dopaminmolekül an die extrazelluläre Bindedomäne des Rezeptors, wird intrazellulär über Arrestin1 eine Protease aus dem Tabakätzvirus (von engl.: *tobacco edge virus*, TEV) rekrutiert. Diese durchtrennt eine spezifische Schnittstelle und setzt so den kovalent gebundenen bakteriellen Transkriptionsfaktor LexA frei. Nach Bindung von LexA an der genomischen Bindesequenz LexAop im Nukleus erfolgt anschließend die Expression des Reporterproteins RFP.

## 2.9 Konfokale Mikroskopie

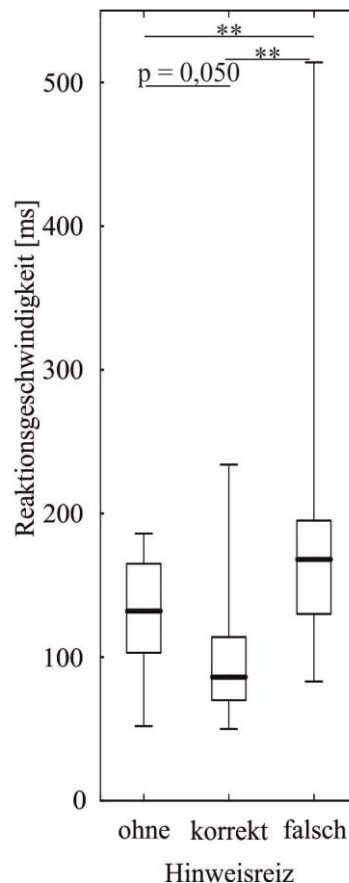
Die Fluoreszenzsignale in den präparierten Gehirnen wurde mit einem konfokalen Laser Scanning Mikroskop (TCS SP8, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) erfasst. Verwendet wurden hierbei ein Argon-Laser (Ausgangsstärke 20), ein diodengepumpter Festkörperlaser (*Diode Pumped Solid State-Laser*, DPSS), ein Helium-Neon-Laser (HeNe) sowie zwei Detektoren (Photomultiplier [PMT] 1 und PMT 2) und drei Objektive (10x, 20x mit Glycerin, 63x mit Glycerin). Falls nicht anders angegeben, erfolgte die Aufnahme der Bilder mit der Software LasX (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) mit einer Bildauflösung von 1024 x 1024 Pixeln, einer Aufnahme Frequenz von 600 Hz und zwei Wiederholungen pro Bild. Die Einzelschichtdicke betrug 0,75 µm für Aufnahmen mit 10-facher Vergrößerung und 0,33 µm für Aufnahmen mit 20-facher und 63-facher Vergrößerung. Die weitere Bildbearbeitung wurde mit dem Programm ImageJ (Version 1.52P) und CorelDRAW 2018 (Version 20.1.0.708) vorgenommen.

Für die quantitative Analyse der Signale der Dopamin-Tango Kreuzungen (2.8) wurden jeweils 10 Bilder (bei 20x Vergrößerung) bzw. 20 Bilder (bei 63x Vergrößerung) gestapelt, die ein Signal auf Höhe der Gabelung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lobus des Pilzkörpers beinhalten. Die Bilder wurden vorher mit den bereits angegebenen Spezifikationen des konfokalen Mikroskops bei gleicher Intensität der Laser aufgenommen. An dieser Stelle wurde eine konzentrische Zielregion (ROI, engl.: *region of interest*) definiert und dort jeweils für den GFP und den RFP Kanal eine aufsummierte mittlere Pixelintensität errechnet, jeweils unabhängig für die rechte und die linke Hälfte des Gehirns. So konnten die Intensitäten des GFP Kanals statistisch gegeneinander verglichen werden, um zu starke generelle Abweichungen der Färbungen auszuschließen und anschließend die Intensität des RFP Kanals, für jedes einzelne Gehirn normiert auf die Intensität des GFP Kanals, zu analysieren.

### 3 Ergebnisse

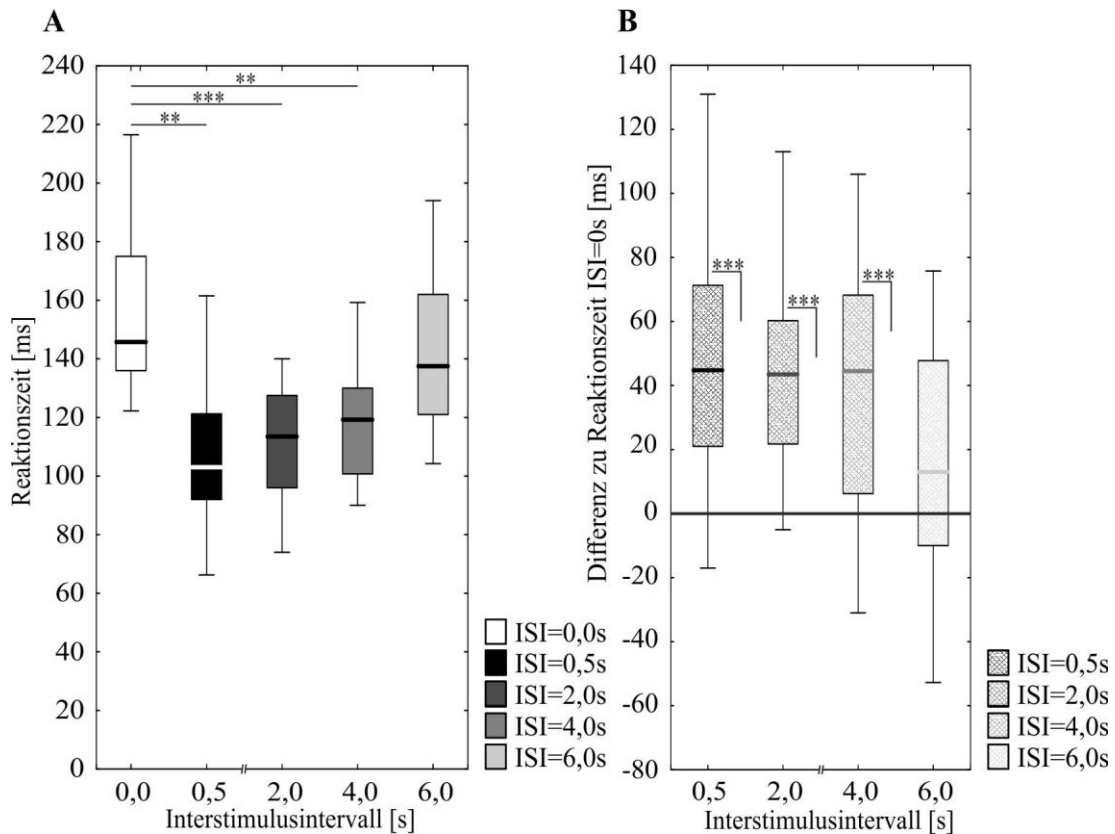
#### 3.1 Die Reaktionsgeschwindigkeit ist durch visuelle Hinweise beeinflussbar

Sowohl Sareen und Kollegen als auch König und Kollegen konnten zeigen, dass durch visuelle Hinweisreize das Verhalten von *Drosophila* bei Folgebewegungen auf sich bewegende Landmarken beeinflusst werden kann (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016a; Sareen, Wolf, und Heisenberg 2011). Mit Hinblick auf die Relevanz von Aufmerksamkeit als Mechanismus zur Verringerung von Reaktionszeit, wurde zunächst der Zusammenhang zwischen Hinweisreizen und Reaktionszeiten analysiert. Dazu wurden drei Gruppen von Fliegen mit jeweils N=15 Fliegen mit dem Programm zur fehlgeleiteten Aufmerksamkeit getestet (2.5.3). Es zeigte sich, dass ein irreführender Hinweisreiz zu einer signifikanten Verschlechterung der Reaktionszeit führte. Die Fliegen zeigten auf eine schnelle Bewegung einer von zwei Landmarken, die bei  $\varphi=+45^\circ$  bzw.  $\varphi=-45^\circ$  angezeigt wurden und mit  $150^\circ/\text{s}$  um  $\Delta\varphi=30^\circ$  entweder im Uhrzeigersinn oder gegen den Uhrzeigersinn bewegt wurden, eine schnelle syndirektionale Folgebewegung während der ersten 200 ms nach Beginn der Bewegung. Wurde die Landmarke, die sich später auch bewegte, direkt vor der Bewegung mit einem Hinweisreiz (5 Hz Flicker für 1,0s) versehen, führte dies zu einer im Median tendenziellen Verringerung der Reaktionszeit (Abbildung 12 korrekt,  $p=0,05059$ ). Ein Hinweisreiz auf die Landmarke, die später nicht bewegt wurde, führte hingegen zu einer signifikanten Vergrößerung der Reaktionszeit (Abbildung 12 falsch). Die Fliegen reagierten höchst signifikant schneller bei einem Hinweisreiz auf der korrekten Seite im Vergleich zu einem irreführenden Hinweisreiz.



**Abbildung 12: Die Reaktionsgeschwindigkeit bis zu Folgebewegungen im stationären Flug lässt sich durch externe Reize beeinflussen.** Dargestellt sind die Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen bei syndirektionalen Folgebewegungen auf einen von zwei auswärts rotierenden vertikalen Balken im Flug (Anfangsposition der Landmarken bei  $\varphi=+45^\circ$  bzw.  $\varphi=-45^\circ$ , Auswärtsbewegung um  $\Delta\varphi=30^\circ$  entweder im Uhrzeigersinn oder gegen den Uhrzeigersinn). Dabei verlängerte sich die Reaktionszeit, wenn der Landmarkenbewegung ein irreführender Hinweisreiz auf der Seite der nicht bewegten Landmarke voranging („falsch“, Hinweisreiz 5 Hz Flicker für 1s vor Bewegung). Alle Gruppen N=15 Fliegen. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung: Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQA), wobei die untere Boxgrenze das 25% Quartil markiert und die obere Boxgrenze das 75% Quartil. Die Fehlerbalken kennzeichnen im unteren Bereich das 5% Quantil, im oberen das 95% Quantil. Ein dicker horizontaler Balken innerhalb der Box definiert den Median. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 5) zu entnehmen.

Für die Experimente mit nur einem vertikalen Balken und Programm A wurde den Fliegen ein Hinweisreiz in Form des Erscheinens der Landmarke bei  $\varphi=0^\circ$  präsentiert, die sich im Anschluss nach Ablauf eines bestimmten Interstimulus Intervalls (ISI=0,0s; 0,5s; 2,0s; 4,0s; 6,0s) schnell um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn bewegte (Geschwindigkeit  $\vec{\omega} = 150^\circ/\text{s}$ ). Die Reaktionszeit verringerte sich im Vergleich zu einer Bewegung ohne vorher erfolgtem Hinweisreiz (ISI=0,0s) für die Intervalle von 0,5s, 2,0s und 4,0s. Nach einem ISI von 6,0s bestand keine signifikante Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit mehr (Abbildung 13).



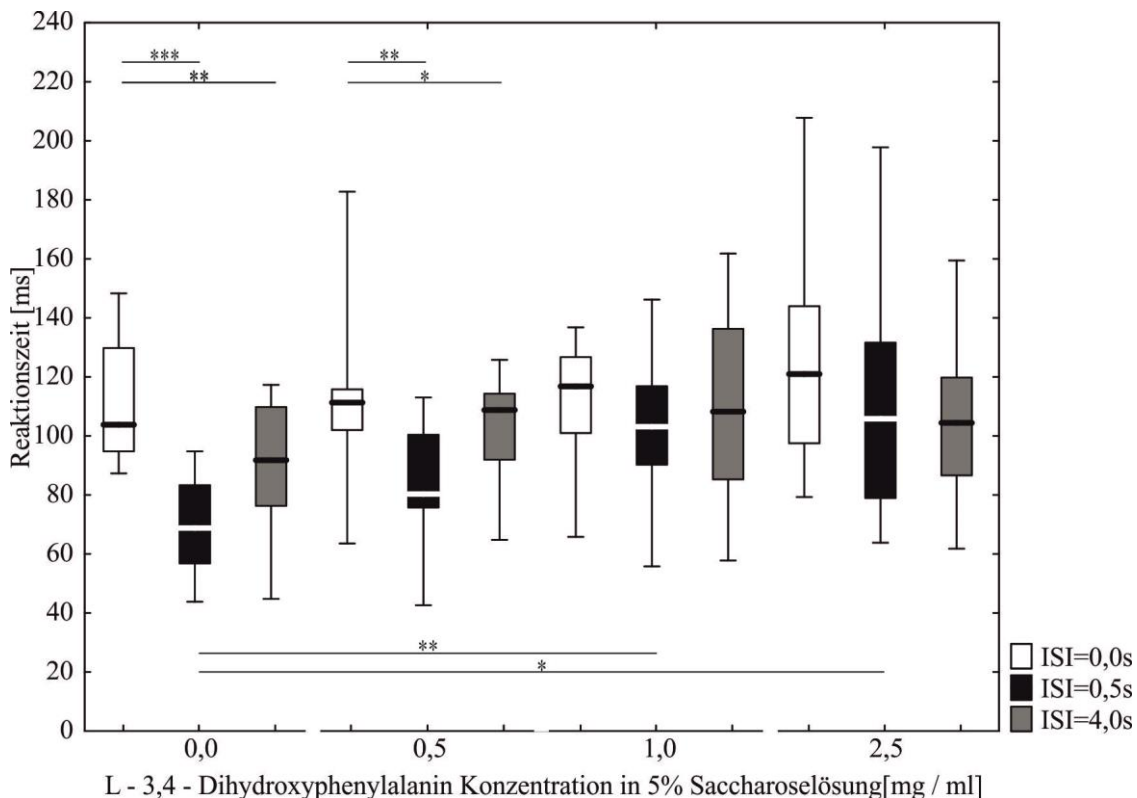
**Abbildung 13: Die Reaktionszeit von *Drosophila melanogaster* ändert sich in Abhängigkeit von der Länge eines Interstimulus-Intervalls (ISI).** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar. Erschien die Landmarke im Vorfeld dieser Bewegung und blieb immobil für ein ISI von bis zu vier Sekunden, verringerte sich die Reaktionszeit. Jede Gruppe N=20 Fliegen. B: Die Differenz zwischen der Reaktionszeit bei ISI=0,0s und den einzelnen ISI von 0,5s, 2,0s und 4,0s ist höchst signifikant größer als 0. Im Median lag die Differenz an Reaktionszeit (im Folgenden als Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bezeichnet) bei 40 ms. Bei einem ISI von 6,0s bestand kein signifikanter Unterschied mehr. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediandarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 6 und Tabelle 7) zu entnehmen.

### 3.2 Eine pharmakologische Beeinträchtigung des Dopaminspiegels hat eine Auswirkung auf die Aufmerksamkeit

Um zu analysieren, welche Auswirkungen eine pharmakologisch induzierte Beeinträchtigung des Dopaminspiegels auf die visuelle Aufmerksamkeit hat, wurden die Tiere mit dem visuellen Programm B getestet, nachdem ihnen zwei Tage lang entweder L-3,4-Dihydroxyphenylalanin oder 3-Iodotyrosin in verschiedenen Konzentrationen verabreicht worden war.

### 3.2.1 L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Behandlung

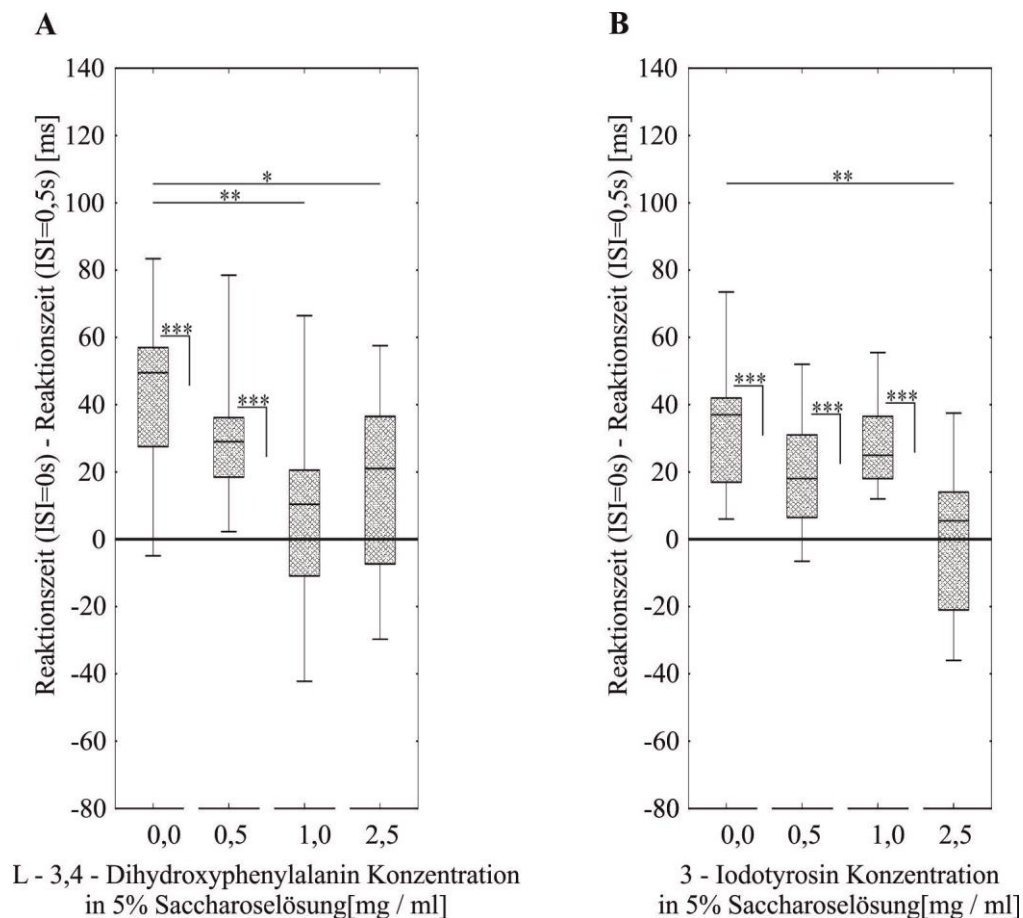
War den Tieren vor dem Testen für zwei Tage lang eine Lösung mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin verabreicht worden, verlangsamt sich die Reaktionszeit in Abhängigkeit der eingesetzten Konzentration. Ohne Pharmakon zeigen die Fliegen eine höchst signifikante Verringerung der Reaktionszeit gegenüber der Reaktionszeit ohne Vorwarnung (ISI=0,0s), sowohl für ein ISI von 0,5s als auch von 4,0s. Bei 0,5 mg/ml verabreichtem Pharmakon reagieren die Fliegen noch nicht signifikant langsamer als ohne Pharmakon (kein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionszeiten bei ISI=0,5s bzw. ISI=4,0s), allerdings ist kein Unterschied zwischen der Reaktionszeit bei ISI=0,0s und ISI=4,0s mehr erkennbar. Ab einer höheren Konzentration von 1,0 mg/ml bzw. 2,5 mg/ml sind die Tiere (sowohl bei ISI=0,5s als auch ISI=4,0s) nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit zu verringern, sie reagieren höchst signifikant (bei 2,5 mg/ml) bzw. hoch signifikant (bei 1,0 mg/ml) langsamer als ohne Pharmakon. Die generelle Reaktionszeit war durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin nicht beeinflusst, es bestanden keine Unterschiede im Vergleich der Reaktionszeiten mit einem ISI von 0,0s (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Die aufmerksamkeitsbedingte Reaktionsgeschwindigkeit von *Drosophila* im Flug nach zweitägiger Behandlung mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin nimmt mit zunehmender Konzentration ab.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Den Tieren wurde für zwei Tage vor dem Versuch eine bestimmte Menge L-3,4-Dihydroxyphenylalanin verabreicht. Ab einer Konzentration von 1,0 mg/ml des Pharmakons gelöst in 5%iger Saccharoselösung sind die Tiere nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit zu verbessern. Die Reaktionszeiten fallen trotz eines ISI von 0,5s länger aus, als im Kontrollfall ohne Pharmakon (0,0 mg/ml).

N=15 (0,0 mg/ml), 13 (0,5 mg/ml), 15 (1,0 mg/ml), 12 (2,5 mg/ml). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediendarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 10) zu entnehmen.

Betrachtet man die reine Verringerung der Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s, so erkennt man deutlich einen signifikanten bzw. hoch signifikanten Unterschied zur Kontrolle ohne Pharmakon unterhalb einer Konzentration von 1,0 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Abbildung 15A). Ab dieser Konzentration besteht ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied des Zugewinns an Reaktionsgeschwindigkeit mehr.

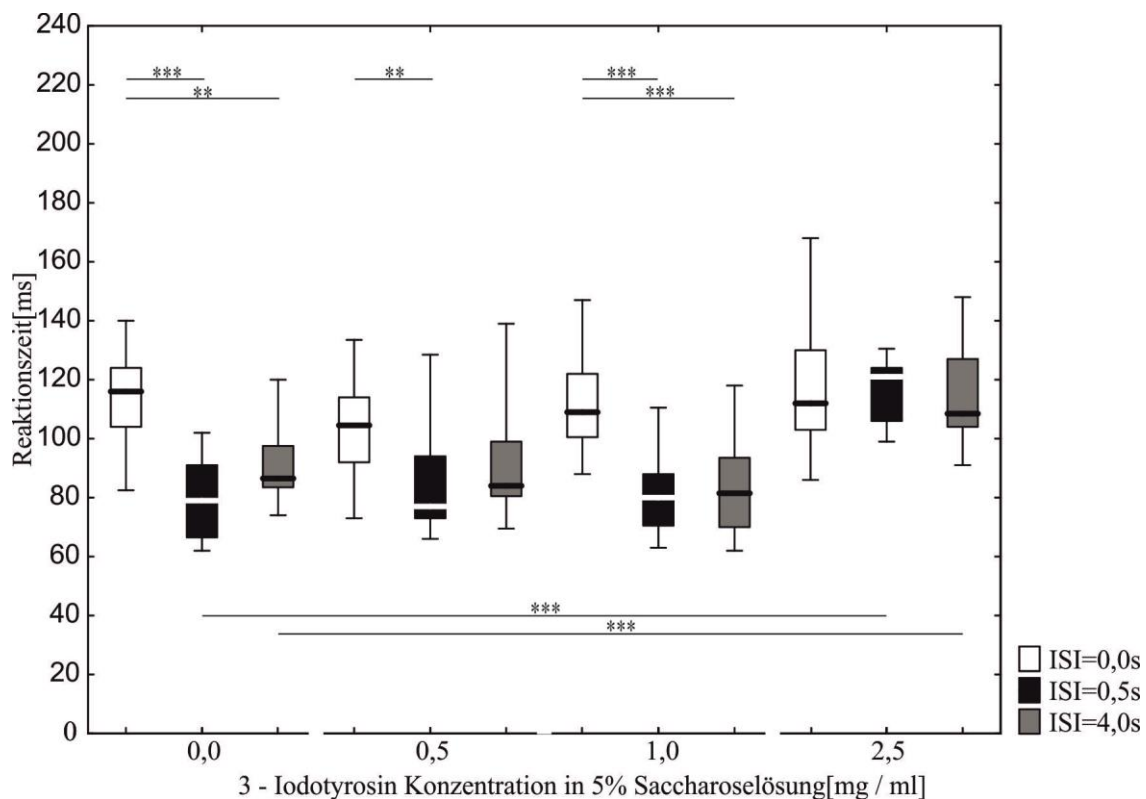


**Abbildung 15: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s in Abhängigkeit der Dopaminwirkkonzentration folgt einem umgekehrt U-förmigen Verlauf.** A: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s nimmt mit zunehmender L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Konzentration ab. Das Pharmakon wurde den Tieren für zwei Tage vor dem Test verabreicht. Bereits ab einer Konzentration von 1,0 mg/ml besteht kein Gewinn an Reaktionsgeschwindigkeit mehr und ein höchst signifikanter Unterschied zur Kontrollsituation ohne Pharmakon. Datensätze der Abbildung 14. B: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s nimmt mit zunehmender 3-Iodotyrosin Konzentration ab. Ab einer Konzentration von 2,5 mg/ml besteht kein Gewinn an Reaktionsgeschwindigkeit und ein höchst signifikanter Unterschied zur Kontrollsituation ohne Pharmakon. Datensätze der Abbildung 16. Beide Pharmakonversuche zusammen zeigen einen umgekehrt U-förmigen Verlauf in Abhängigkeit der Dopaminwirkkonzentration. Das bedeutet, sowohl zu viel (A) als auch zu wenig (B) Dopamin führt zu Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeit. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 11 und Tabelle 12) zu entnehmen.

### 3.2.2 3-Iodotyrosin Behandlung

Erhielten die Tiere vor dem Testen zwei Tage lang eine 5%ige Saccharoselösung, der verschiedene Konzentrationen des Dopaminsyntheseinhibitors 3-Iodotyrosin zugesetzt waren, verlangsamte sich ab einer eingesetzten Konzentration von 2,5 mg/ml die Reaktionszeit bei ISI=0,5s und ISI=4,0s höchst signifikant im Vergleich zu der Kontrollsituation ohne Pharmakon. Im Vergleich zu der Reaktionszeit bei ISI=0,0s waren die Tiere bei dieser Konzentration nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit für die längeren ISI zu verbessern. Die generelle Reaktionszeit war durch die Gabe von 3-Iodotyrosin nicht beeinflusst, es bestanden keine Unterschiede im Vergleich der Reaktionszeiten mit einem ISI von 0,0s (Abbildung 16).



**Abbildung 16: Die aufmerksamkeitsbedingte Reaktionsgeschwindigkeit von *Drosophila* im Flug nach zweitägiger Behandlung mit 3-Iodotyrosin nimmt bei zunehmender Konzentration ab.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Den Tieren wurde für zwei Tage vor dem Versuch eine bestimmte Menge 3-Iodotyrosin verabreicht. Ab einer Konzentration von 2,5 mg/ml des Pharmakons gelöst in 5%iger Saccharoselösung sind die Tiere nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit zu verbessern. Die Reaktionszeiten fallen sowohl bei einem ISI von 0,5s als auch von 4,0s länger aus, als im Kontrollfall ohne Pharmakon (0,0 mg/ml). N=15 (0,0 mg/ml), 15 (0,5 mg/ml), 15 (1,0 mg/ml), 14 (2,5 mg/ml). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

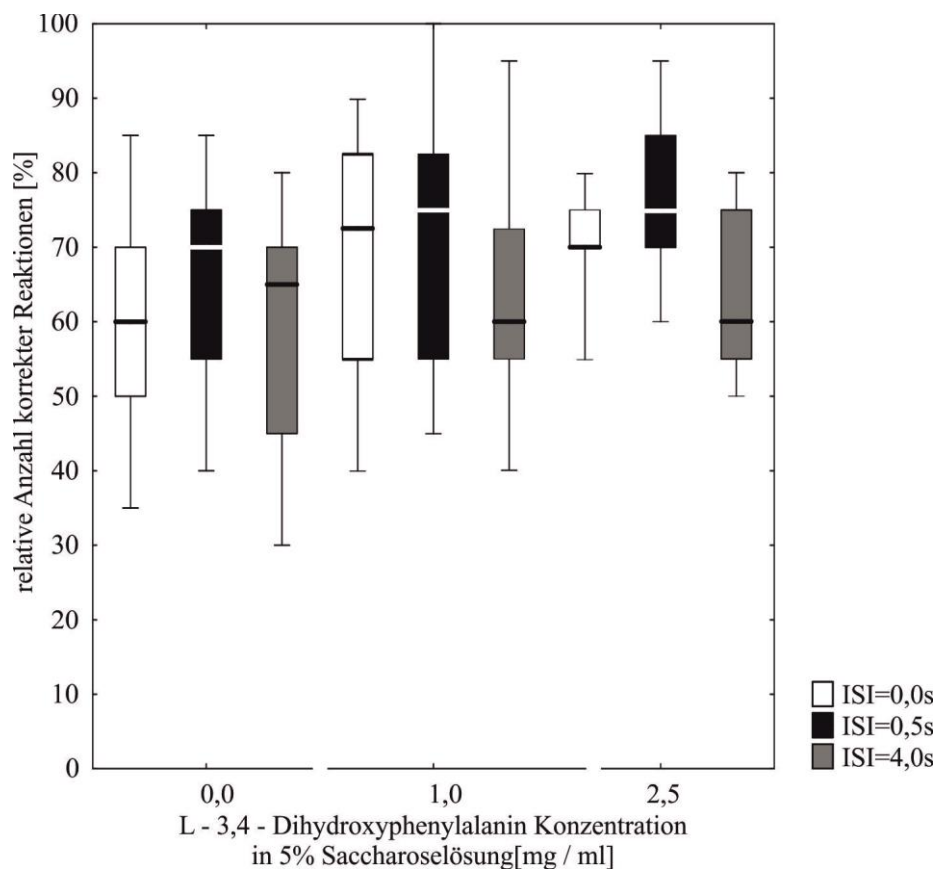


Nichtparametrische Mediarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 14) zu entnehmen.

Betrachtet man den reinen Zugewinn an Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5 s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s, so erkennt man einen hoch signifikanten Unterschied zur Kontrolle ohne Pharmakon ab einer Konzentration von 2,5 mg/ml 3-Iodotyrosin (Abbildung 15B). Ab dieser Konzentration besteht ebenfalls kein statistisch signifikanter Zugewinn mehr zur Reaktionszeit ohne Vorwarnung (ISI=0,0s).

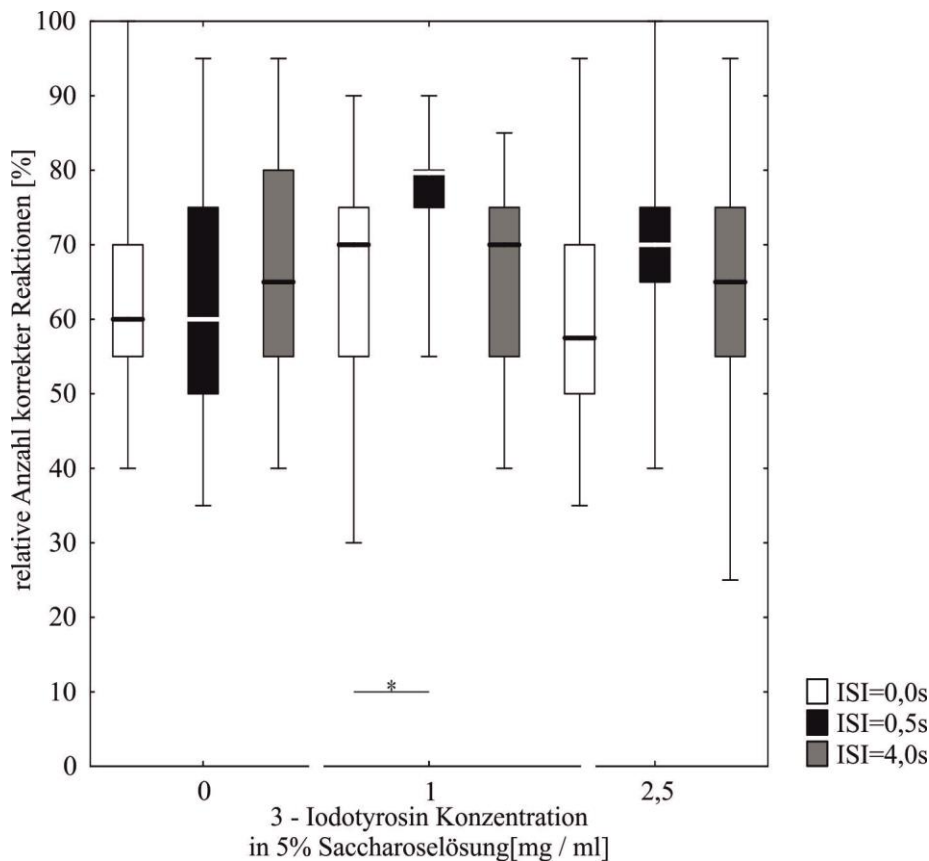
### 3.2.3 Relative Anzahl korrekter Entscheidungen bleibt unbeeinträchtigt

Betrachtet man die relative Anzahl korrekter Folgebewegungen, zeigen sich zwischen den einzelnen ISI (ISI=0,0s gegen ISI=0,5s und ISI=4,0s) keine signifikanten Unterschiede außer nach einer Gabe von 1,0 mg/ml 3-Iodotyrosin ( $p=0,022557$ ). Zwischen den Anzahlen korrekter Folgebewegungen ergaben sich bei keinem ISI signifikante Unterschiede, sowohl für die Dosismengen L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (1,0 mg/ml, 2,5 mg/ml; Abbildung 17) als auch 3-Iodotyrosin (1,0 mg/ml, 2,5 mg/ml; Abbildung 18).



**Abbildung 17: Die Anzahl relativer korrekter Reaktionen bleibt von der L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Wirkung unbeeinträchtigt.** Die Boxen stellen die relative Anzahl korrekter Reaktionen (Folgebewegung in Richtung der Landmarkenbewegung) weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus

Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Den Tieren wurde für zwei Tage vor dem Versuch eine bestimmte Menge L-3,4-Dihydroxyphenylalanin verabreicht. Weder zwischen den verschiedenen ISI noch zwischen den entsprechenden ISI nach Gabe von 1,0 mg/ml bzw. 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin verändert sich dieser Wert signifikant. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 14. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 15) zu entnehmen.



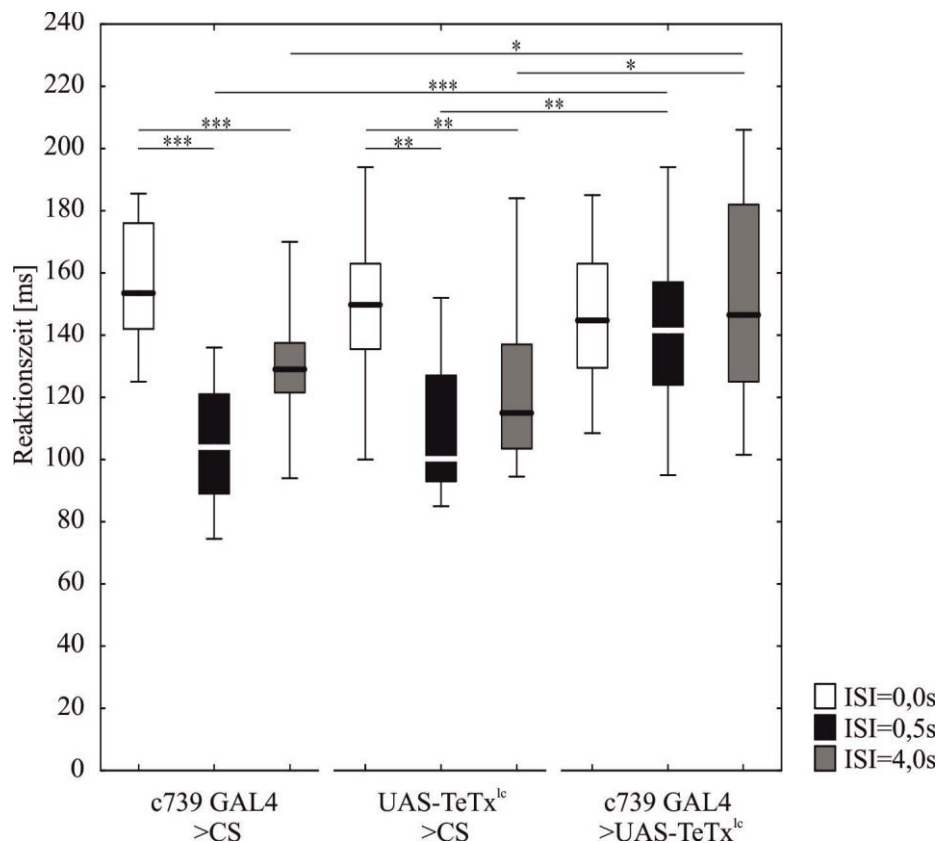
**Abbildung 18: Die Anzahl relativer korrekter Reaktionen bleibt von der 3-Iodotyrosin Wirkung unbeeinträchtigt.** Die Boxen stellen die relative Anzahl korrekter Reaktionen (Folgebewegung in Richtung der Landmarkenbewegung) weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Den Tieren wurde für zwei Tage vor dem Versuch eine bestimmte Menge 3-Iodotyrosin verabreicht. Weder zwischen den verschiedenen ISI noch zwischen den entsprechenden ISI nach Gabe von 2,5 mg/ml 3-Iodotyrosin verändert sich dieser Wert signifikant. Nach der Gabe von 1,0 mg/ml 3-Iodotyrosin besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der relativen Anzahl korrekter Entscheidungen bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s. Zwischen den ISI von 0,5s bei verschiedenen Konzentrationen besteht kein Unterschied. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 16. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 16) zu entnehmen.

### 3.3 Rolle dopaminerger Signale auf den Pilzkörper

Koenig und Kollegen konnten zeigen, dass die  $\alpha / \beta$ -Lobensysteme des Pilzkörpers essentiell für die Etablierung und Aufrechterhaltung visueller selektiver Aufmerksamkeit sind. Ebenso schienen in diesem Sinne dopaminerge Signale eine Rolle zu spielen (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016b). Die folgenden Versuche dienten dazu, diese Relevanz auch für die aufmerksamkeitsabhängige Reaktionszeitenmodulation aufzuklären und die Frage nach der akuten funktionalen Notwendigkeit zu beantworten, im Gegensatz zu möglicher Beeinträchtigung durch Vorgänge während der Entwicklung.

#### 3.3.1 Die Inhibition der chemischen Übertragung in $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper wirkt sich negativ auf die visuelle Aufmerksamkeit aus

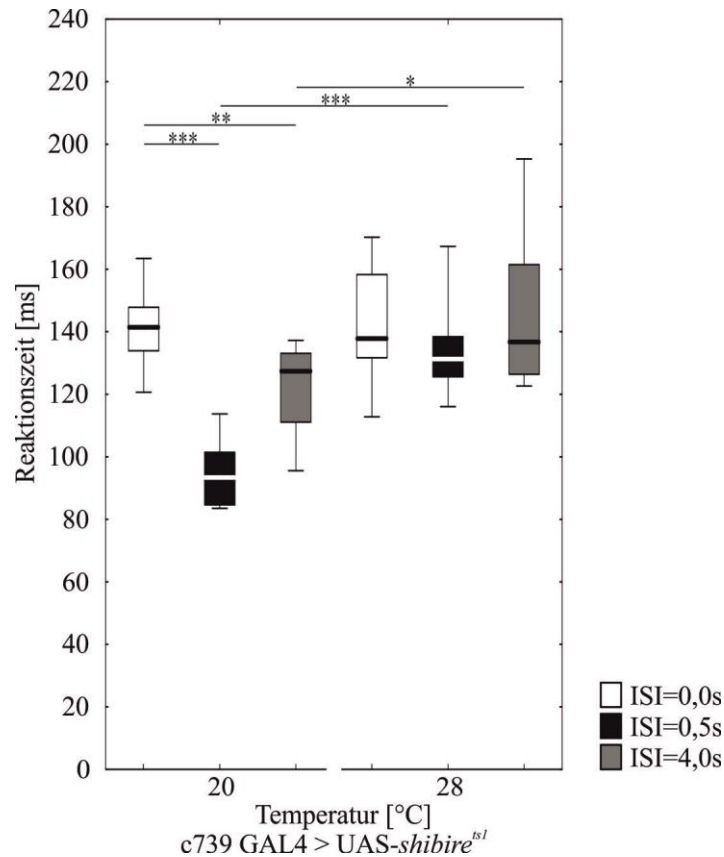
Um eine Beteiligung der  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen des Pilzkörpers an der aufmerksamkeitsabhängigen Reaktionszeitenmodulation im Flug zu beurteilen, wurde in diesen mit Hilfe der Expression von Tetanustoxin die synaptische Übertragung unterbrochen. Dazu wurden F1 Tiere aus der Kreuzung einer *c739-GAL4* Line mit einer *UAS-TeTx<sup>lc</sup>* Effektor-Linie und spezifische Kontrollen getestet. Dies führt zunächst nicht zu einer generellen Beeinträchtigung der Reaktionszeit, was sich in einer nicht signifikanten Unterscheidbarkeit der Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,0s zeigte. Darüber hinaus waren im Vergleich zu den Kontrollen die Tiere, die sowohl ein *UAS-TeTx<sup>lc</sup>* als auch ein *GAL4* Konstrukt trugen, nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeiten bei ISI=0,5s und ISI=4,0s im Vergleich zu ISI=0,0s zu verbessern. Bei ISI=0,5s reagierten sie höchst bzw. hoch signifikant langsamer als die Kontrollen. Die Reaktionszeit bei einem ISI von 4,0s fiel signifikant länger aus als bei den Kontrollen. Die heterozygoten Kontrolltiere für die Treiber und die Effektorlinie verhielten sich wildtypisch (Abbildung 19).



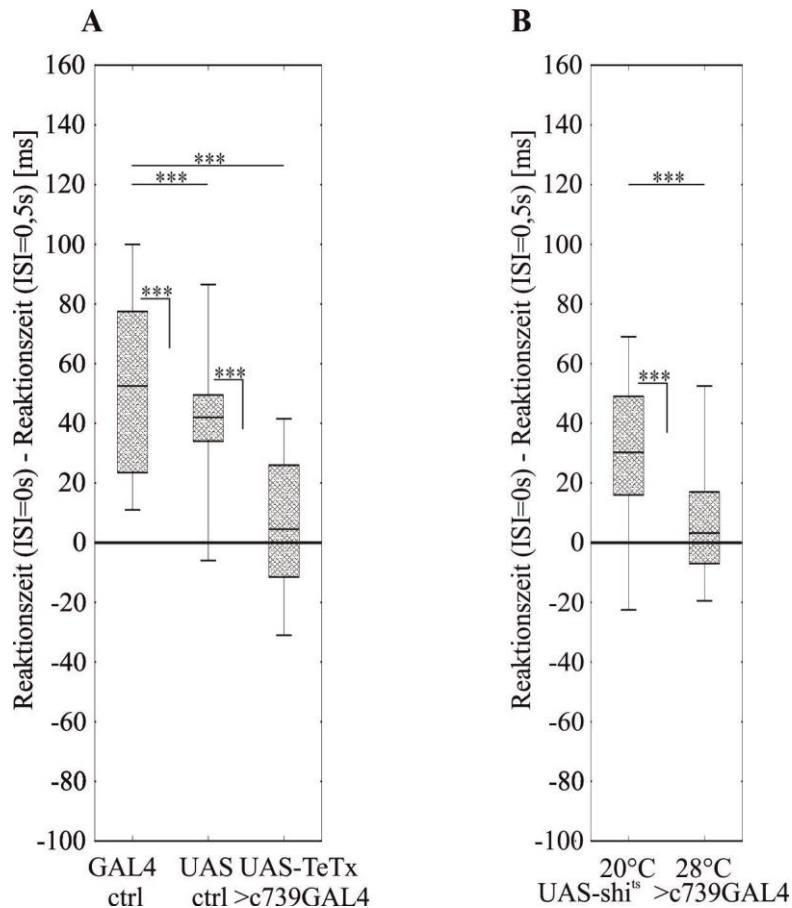
**Abbildung 19: Eine Expression von TeTx<sup>lc</sup> in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen des Pilzkörpers beeinträchtigt die visuelle Aufmerksamkeit negativ.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Wird die chemisch synaptische Übertragung der  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen des Pilzkörpers mit Hilfe von Tetanustoxin unterbrochen, sind die Tiere nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit in Abhängigkeit der ISI von 0,5s bzw. von 4,0s zu verbessern und reagieren langsamer als die entsprechenden Kontrollen. N= 15 (c739 GAL4 > CS), 13 (UAS-TeTx<sup>lc</sup> > CS), 13 (c739 GAL4 > UAS-TeTx<sup>lc</sup>). \*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; \*\*\*: p < 0,001. Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 17) zu entnehmen.

Ob eine akute Funktionalität der  $\alpha / \beta$ -Lobensysteme für eine Fähigkeit zur visuellen Aufmerksamkeit im Flug notwendig ist, wurde analysiert, indem in diesen Systemen durch die Expression von UAS-*shibire*<sup>ts1</sup> konditional die synaptische Übertragung unterbrochen wurde (Abbildung 20). Dies führt zunächst nicht zu einer generellen Beeinträchtigung der Reaktionszeit, was sich in einer nicht signifikanten Unterscheidbarkeit der Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,0s zeigt. Konnten allerdings die Fliegen bei Kontrollbedingungen mit 20 °C im Vergleich zu einem ISI von 0,0s noch höchst signifikant (für ISI=0,5s) bzw. hoch signifikant (für ISI=4,0s) schneller reagieren, ist diese Verringerung der Reaktionszeit bei Bedingungen mit 28 °C, also inaktivierter synaptischer Übertragung, nicht mehr sichtbar. Die Tiere reagieren bei einem ISI von 0,5s höchst signifikant langsamer und bei einem ISI von

4,0s signifikant langsamer im Fall von inaktivierter chemisch synaptischer Übertragung der  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen (28 °C) im Gegensatz zur Kontrollsituation (20 °C).



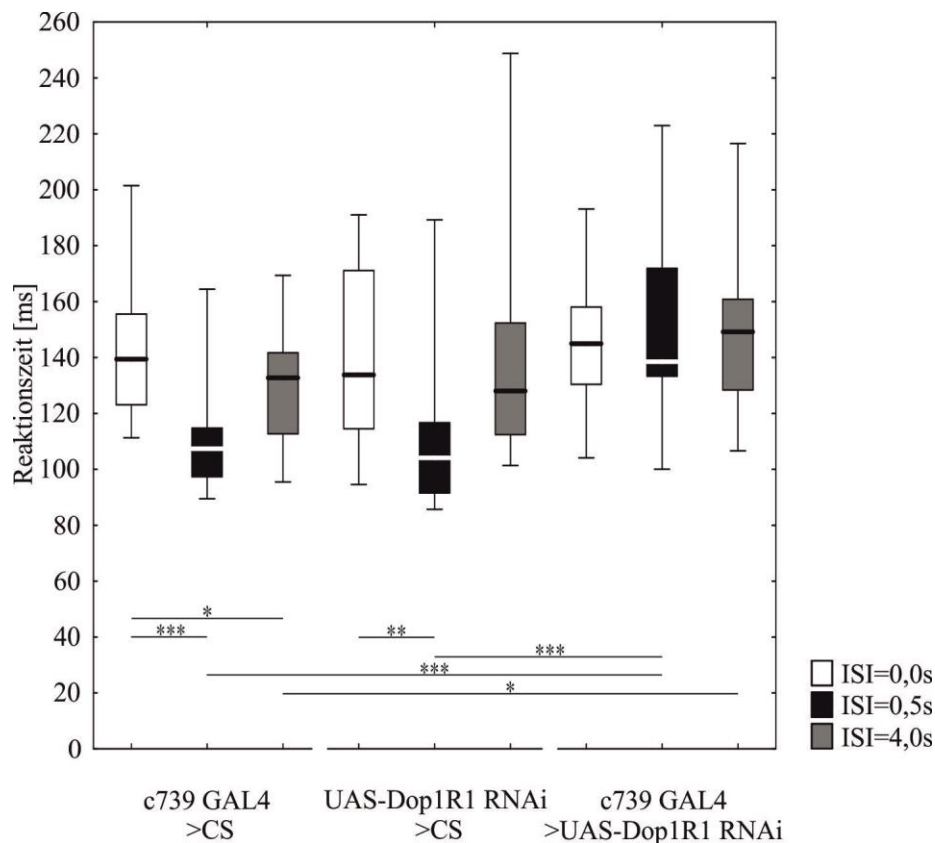
**Abbildung 20: Eine akute Inaktivierung von  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels Expression von UAS-*shibire*<sup>ts1</sup> beeinträchtigt die visuelle Aufmerksamkeit negativ.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen mit einer Expression eines UAS-*shibire*<sup>ts1</sup> Konstrukt im Muster von c739 GAL4 nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Wird die synaptische Übertragung durch einen Temperaturwechsel von 20 °C auf 28 °C akut unterbrochen, sind die Fliegen nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeiten in Abhängigkeit der ISI von 0,5s und von 4,0s zu verbessern. Jede Gruppe N=10 Fliegen. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 17) zu entnehmen.



**Abbildung 21: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s nimmt bei akuter Beeinträchtigung der synaptischen Übertragung der  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper ab.** A: Wird die synaptische Übertragung in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper durch die Expression von Tetanustoxin unterbrochen, verringert sich der Zugewinn der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s höchst signifikant im Vergleich zu den Kontrollen. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 19. B: Die akute Unterbrechung der synaptischen Übertragung in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper führt zu einer Verringerung des Zugewinns der Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s. Nach Inaktivierung der Neurone bei 28 °C ist der Zeitzugewinn höchst signifikant geringer als während der Kontrollsituation bei 20 °C. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 20. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 18 und Tabelle 19) zu entnehmen.

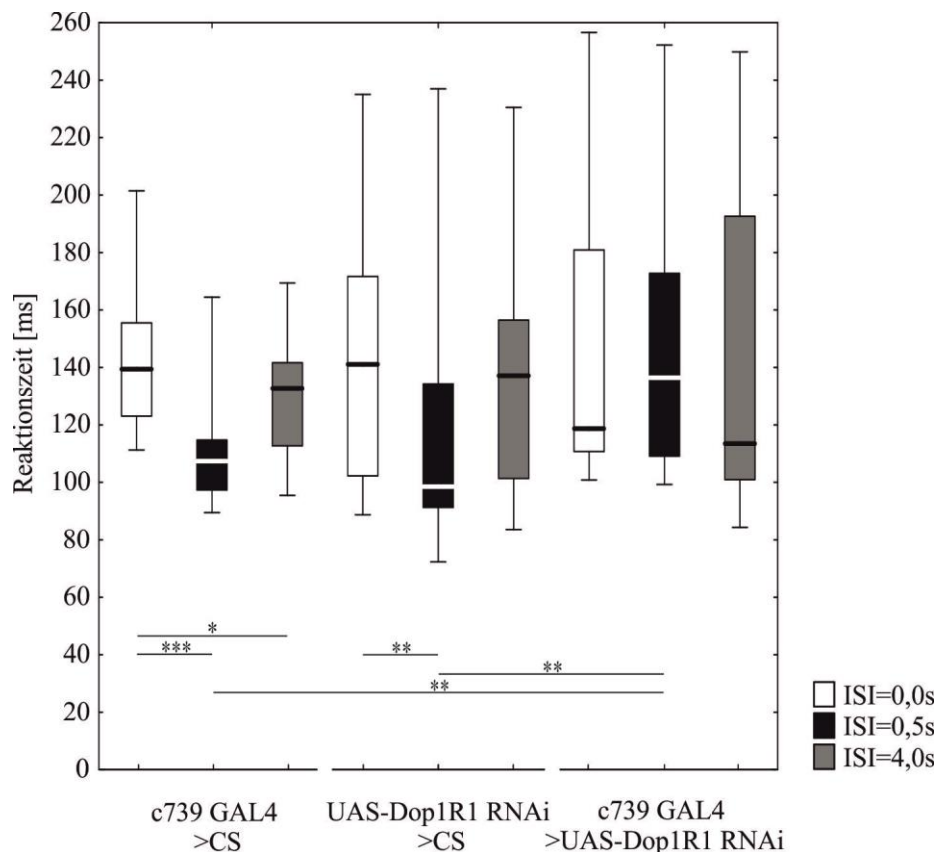
### 3.3.2 *Dop1R1* RNAi in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper

Um eine direkte Beteiligung dopaminerger Signale auf den Pilzkörper an der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeit im Flug zu analysieren, wurden drei verschiedene RNAi Konstrukte gegen den Dopaminrezeptor vom Typ Dop1R1 (BL #62193 Abbildung 22, BL #31765 Abbildung 23, BL #55239 Anhang Abbildung 43) in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen mit Hilfe der c739 GAL4 Treiberlinie exprimiert.



**Abbildung 22: Die Expression von RNAi gegen den Dop1R1 Rezeptor (BL#62193) in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels c739 GAL4 führt zu einer Verschlechterung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeit.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Die heterozygoten GAL4 und UAS Kontrollen zeigen eine Verringerung der Reaktionszeit bei ISI=0,5s, die GAL4 Kontrolle ebenfalls bei ISI=4,0s im Vergleich zu ISI=0,0s. Dies ist bei der experimentellen Gruppe nicht mehr der Fall. Die Reaktionszeit bei ISI=0,5s ist hierbei hoch signifikant (im Vergleich zur GAL4 Kontrolle) bzw. höchst signifikant (im Vergleich zur UAS Kontrolle) langsamer. Alle Gruppen N=20 Fliegen. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 20) zu entnehmen.

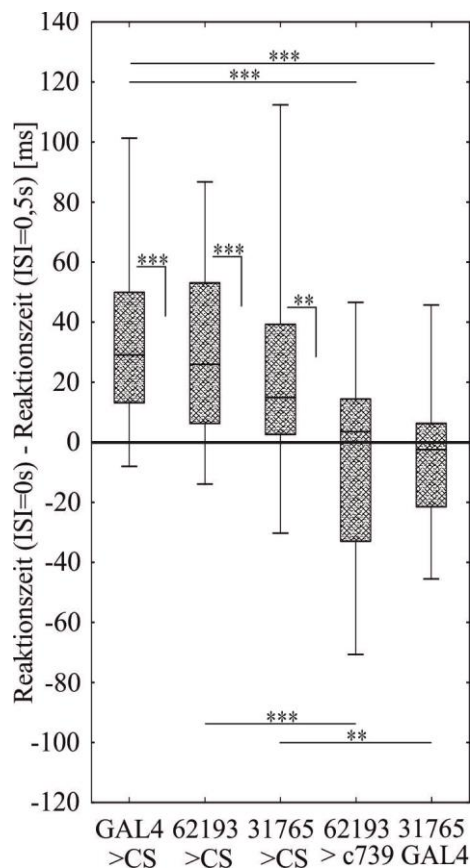
Eine Expression eines RNAi-Konstruktes gegen den Dopaminrezeptor führte mit allen RNAi Linien zu einer Beeinträchtigung der aktionsbedingten Reaktionszeit. Die heterozygoten GAL4 und UAS Kontrollen zeigten für die Linie BL #62193 (Abbildung 22) eine höchst signifikant kürzere Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0 s. Die generelle Reaktionszeit bei ISI=0,0s war für alle Kontrolltiere und die F1 Tiere der Kreuzung nicht signifikant verschieden. Bei den Kreuzungstieren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen ISI. Die Reaktionszeit bei ISI=0,5s war hierbei hoch signifikant (im Vergleich zur GAL4 Kontrolle) bzw. höchst signifikant (im Vergleich zur UAS Kontrolle) länger.



**Abbildung 23: Die Expression von RNAi gegen den Dop1R1 Rezeptor (BL#31765) in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels c739 GAL4 führt zu einer Verschlechterung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeit.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Die heterozygoten GAL4 und UAS Kontrollen zeigen eine Verringerung der Reaktionszeit bei ISI=0,5s, die GAL4 Kontrolle ebenfalls bei ISI=4,0s im Vergleich zu ISI=0,0s. Dies ist bei den F1 Tieren der Kreuzung nicht mehr der Fall. Die Reaktionszeit bei ISI=0,5s ist hierbei hoch signifikant (im Vergleich zur GAL4 Kontrolle) bzw. höchst signifikant (im Vergleich zur UAS Kontrolle) länger. N=20 (c739 GAL4 > CS), 19 (UAS-Dop1R1 RNAi > CS), 20 (c739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi). Der Datensatz der GAL4 Kontrolle entspricht dem aus Abbildung 22. \*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; \*\*\*: p < 0,001. Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 21) zu entnehmen.

Für die RNAi-Linie BL #31765 (Abbildung 23) ergab sich bei den heterozygoten Kontrolltieren eine höchst signifikant kürzere Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s. Die generelle Reaktionszeit bei ISI=0,0s war für alle Kontrolltiere und die F1 Tiere der Kreuzung nicht signifikant verschieden. Bei den Kreuzungstieren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen ISI. Die Reaktionszeit bei ISI=0,5s war hierbei hoch signifikant (im Vergleich zu beiden Kontrollen) länger.





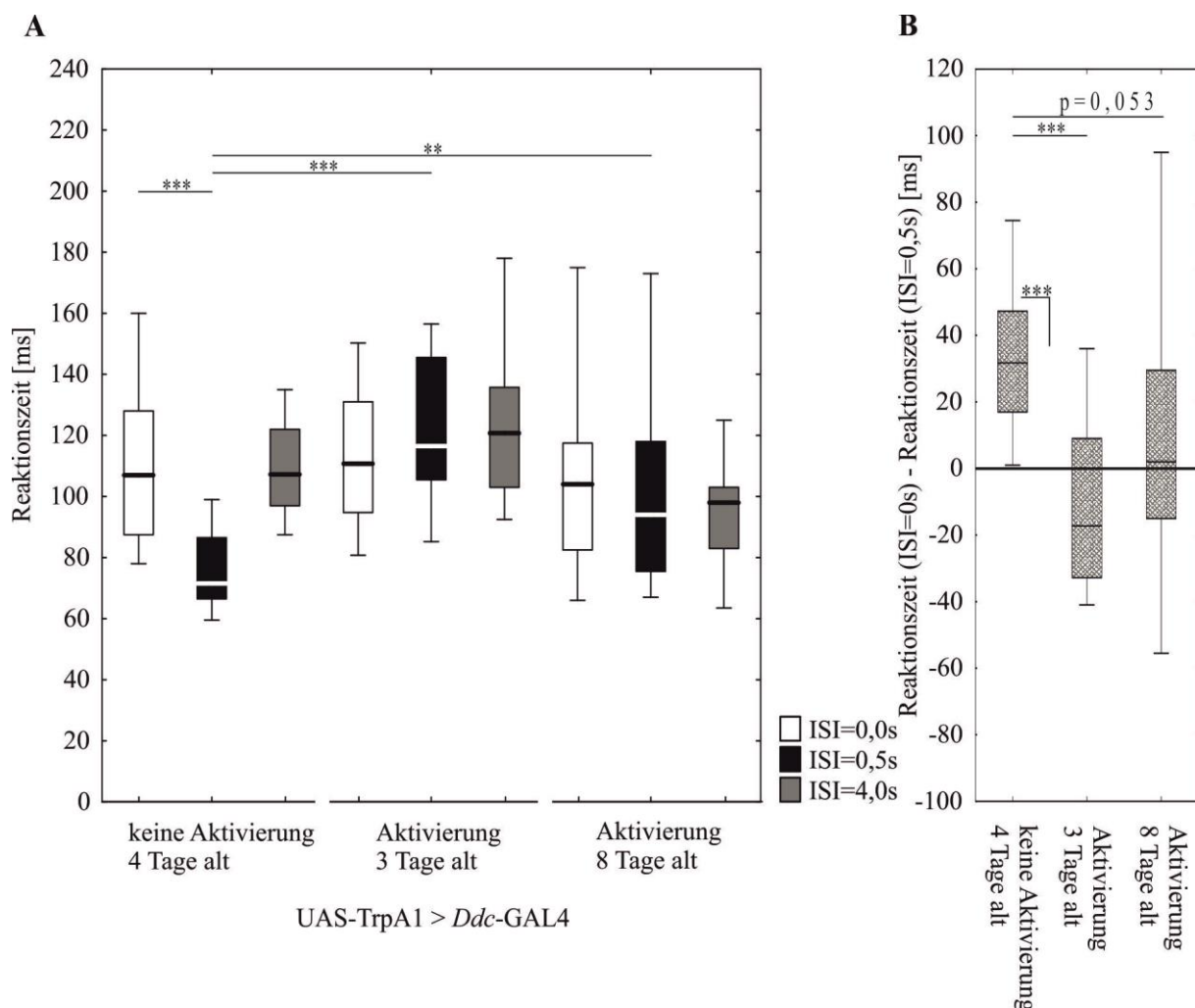
**Abbildung 24: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s nimmt nach Expression von einem RNAi-Konstrukt gegen den Dop1 Rezeptor in den  $\alpha$  /  $\beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper ab.** Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionszeit. Bei zwei der RNAi Konstrukte (BL# 62193, BL#31765), die gegen den Dop1 Rezeptor gerichtet sind, kommt es nach Expression in den  $\alpha$  /  $\beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper zu einer Verringerung des Zugewinns an Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s im Vergleich zu der GAL Kontrolle und den jeweiligen RNAi Kontrollen. Bei dem Konstrukt der Linie BL#55239 besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Kreuzung und der RNAi Kontrolle. Datensätze aus Abbildung 22 bzw. Abbildung 23. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 22) zu entnehmen.

### 3.4 Überaktivierung dopaminerger Neurone während eines kritischen Fensters in der Entwicklung

Calcagno und Kollegen sowie Ferguson und Kollegen konnten zeigen, dass eine temperaturgesteuerte Aktivierung dopaminerger Neurone während der Entwicklung zu langfristigen Störungen von Verhaltensweisen führen kann, die mit visueller Verarbeitung und Aufmerksamkeit assoziiert werden (Calcagno et al. 2013; Ferguson et al. 2017). Mit einer ähnlichen Vorgehensweise wurde hier analysiert, ob solche Störungen während der Entwicklung auch Auswirkungen auf die aufmerksamkeitsbedingte Reaktionsgeschwindigkeit im Flug haben.

### 3.4.1 Die temperaturgesteuerte Aktivierung dopaminerger Neurone führt langfristig zu Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.

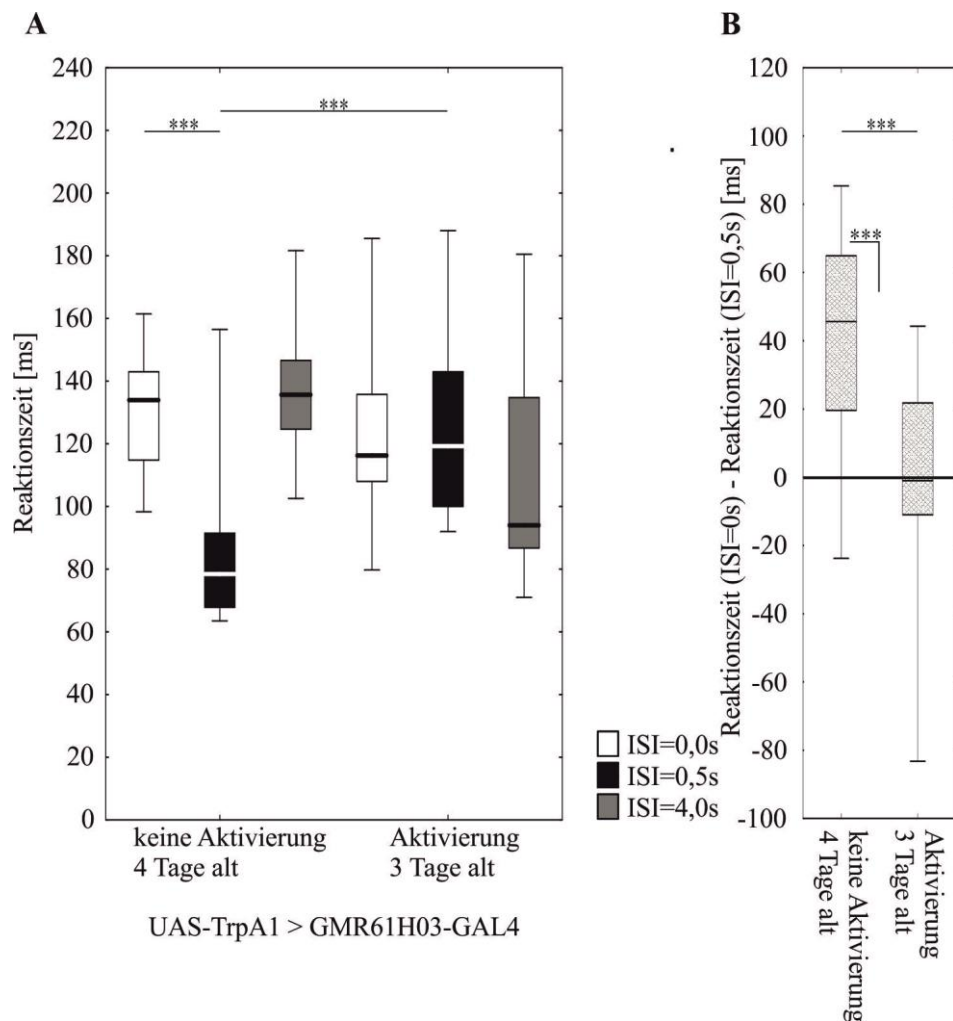
Wurden temperatursensitive TrpA1 Kanäle im Muster von *Ddc*-GAL4 exprimiert und die Fliegen bei 18 °C aufgezogen, war die Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s höchst signifikant kürzer als bei einem ISI von 0,0s (Abbildung 25, keine Aktivierung). *Ddc* treibt in etwa 220 Neuronen pro Hemisphäre, davon sind 26 bis 29 Neurone serotonerg und bis zu 75 weitere (wahrscheinlich wesentlich weniger) dopaminerg (Li et al. 2000; Sitaraman et al. 2008). Wurden die Tiere während der Entwicklung für 24 h bei 30 °C inkubiert (Abbildung 7), war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den ISI feststellbar, die Reaktionszeiten bei ISI=0,5s waren höchst signifikant länger im Vergleich zur 18 °C Kontrollsituation. Dieser Effekt hielt auch in einem Alter der Fliegen von 8 Tagen noch an, es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den ISI und die Reaktionszeit bei ISI=0,5s war hoch signifikant langsamer im Vergleich zu der Kontrolle. Die GAL4 und UAS Kontrolltiere zeigten auch nach 24 h Aktivierung bei 30 °C eine unbeeinträchtigte Reaktionszeit (Abbildung 28).



**Abbildung 25: Die temperaturgesteuerte Aktivierung von *Ddc*-GAL4 positiven Neuronen während der Entwicklung führt zu einer langfristigen Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen

Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Werden temperatursensitive TrpA1 Kanäle im Muster von *Ddc*-GAL4 exprimiert, reagieren die Fliegen nach einer Aufzucht bei 17 °C bei einem ISI von 0,5s noch signifikant schneller als bei einem ISI von 0 s. Wurden die TrpA1 Kanäle in *Ddc* Neuronen für 24 h bei 30 °C aktiviert, waren die Fliegen nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s zu verbessern. Dieser Effekt hält auch im Alter von 8 Tagen noch an. N=12 (keine Aktivierung, 4 Tage alt), 20 (Aktivierung, 3 Tage alt), 21 (Aktivierung, 8 Tage alt). B: Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit. Die Verringerung der Reaktionszeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s nimmt nach einer Aktivierung der *Ddc*-GAL4 positiven Neurone für 24 h ab. Dieser Effekt hält auch in einem Alter von 8 Tagen noch an, wenn auch abgeschwächt. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 25 A. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediandarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 24 und Tabelle 25) zu entnehmen.

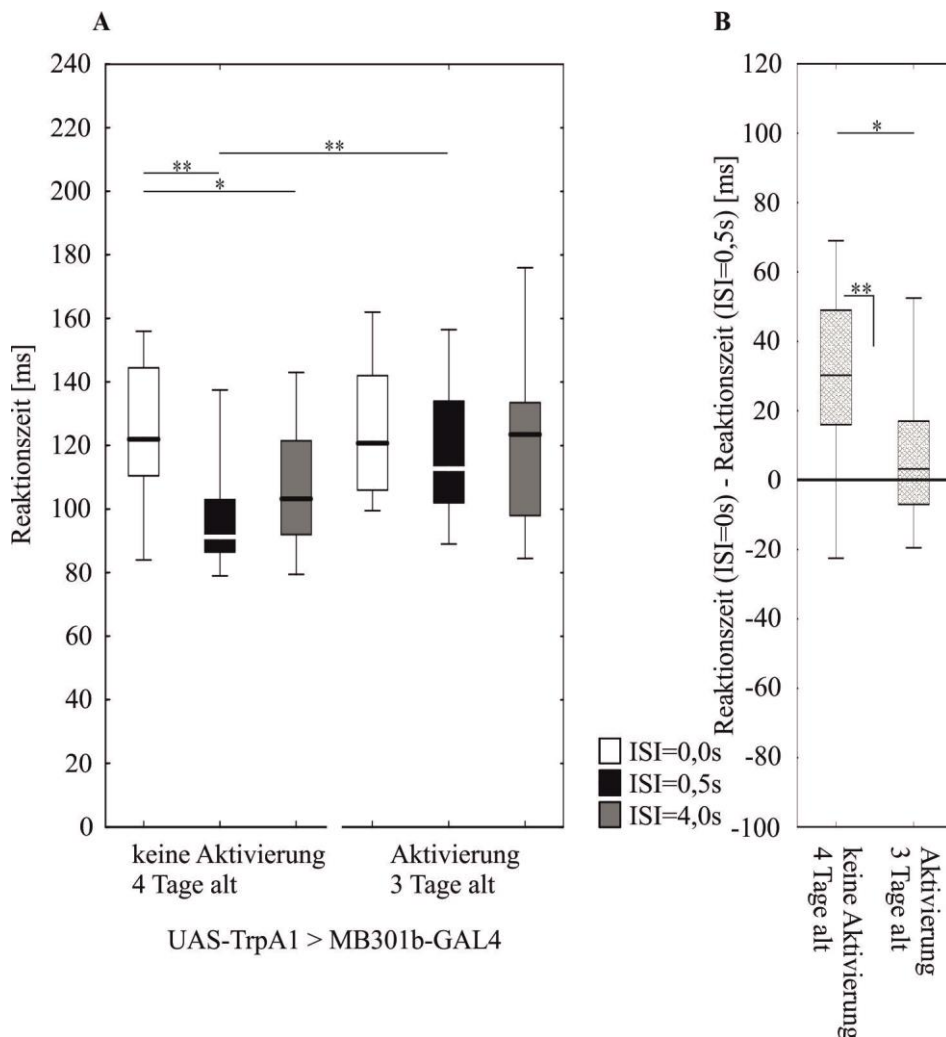
Wurden temperatursensitive TrpA1 Kanäle im Muster von GMR61H03-GAL4 exprimiert und die Fliegen bei 18 °C aufgezogen, war die Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s höchst signifikant kürzer als bei einem ISI von 0,0s (Abbildung 26, keine Aktivierung). GMR61H03 exprimiert in weniger als 20 dopaminergen Neuronen in spezifischen Zellclustern (2.3, (Xie et al. 2018)). Wurden die Tiere während der Entwicklung für 24 h bei 30 °C inkubiert, war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den verschiedenen ISI feststellbar und die Reaktionszeit bei ISI=0,5s waren höchst signifikant länger im Vergleich zur 18 °C Kontrollsituation. Die heterozygoten GAL4 und UAS Kontrolltiere zeigen nach 24 h Aktivierung bei 30 °C eine unbeeinträchtigte Reaktionszeit (Abbildung 28).



**Abbildung 26: Die temperaturgesteuerte Aktivierung von GMR61H03–GAL4 positiven Neuronen während der Entwicklung führt zu einer Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Wurden temperatursensitive TrpA1 Kanäle im Muster von GMR61H03–GAL4 exprimiert, reagierten die Fliegen nach einer Aufzucht bei 17 °C bei einem ISI von 0,5s noch signifikant schneller als bei einem ISI von 0,0s. Wurden die TrpA1 Kanäle in GMR61H03 Neuronen für 24 h bei 30 °C aktiviert, waren die Fliegen nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s zu verbessern, die Reaktionszeit nach Aktivierung war höchst signifikant länger. N=18 (keine Aktivierung, 4 Tage alt), 20 (Aktivierung, 3 Tage alt). B: Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionszeit. Nach einer Aktivierung der TrpA1 Kanäle in GMRH03–GAL4 positiven Neuronen für 24h bei 30° C bestand keine Verbesserung der Reaktionszeit bei einem ISI von 0,0s im Vergleich zu 0,5s. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 26 A. \*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; \*\*\*: p < 0,001. Nichtparametrische Mediandarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 26 und Tabelle 27) zu entnehmen.

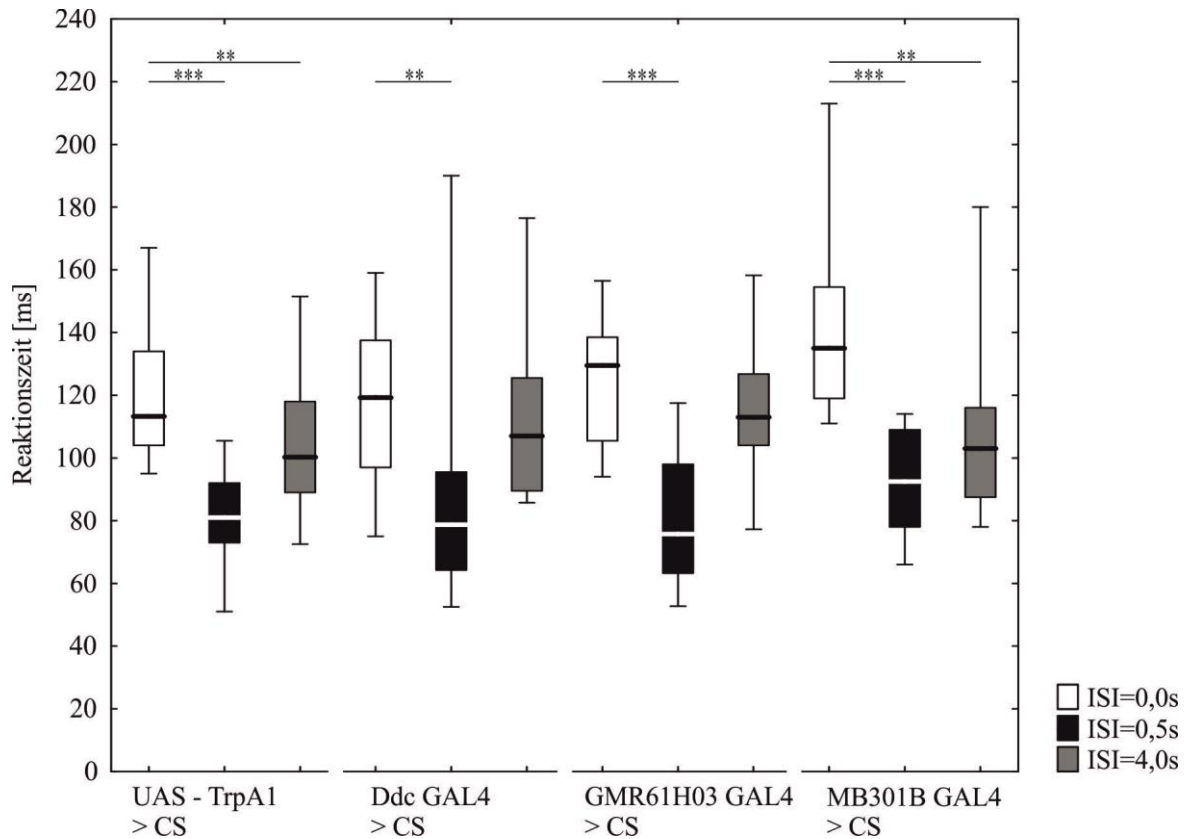
Wurden temperatursensitive TrpA1 Kanäle im Muster der SplitGAL4 Linie MB301B–GAL4 exprimiert, die nur in einer kleinen Gruppe dopaminerger Neurone mit Innervierung der  $\beta$ - und

$\beta'$ -Loben der Pilzkörper treibt (Aso et al. 2014) und die Fliegen bei 18 °C aufgezogen, war die Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s höchst signifikant kürzer als bei einem ISI von 0,0s und auch signifikant kürzer als bei einem ISI von 4,0s (Abbildung 27, keine Aktivierung). Wurden die Tiere während der Entwicklung aber für 24 h bei 30 °C inkubiert, war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den verschiedenen ISI feststellbar, die Reaktionszeit bei ISI=0,5s waren höchst signifikant länger im Vergleich zur 18 °C Kontrollsituation. Die heterozygoten GAL4 und UAS Kontrollen zeigen nach 24 h Aktivierung bei 30 °C eine unbeeinträchtigte Reaktionszeit (Abbildung 28).



**Abbildung 27: Die temperaturgesteuerte Aktivierung von MB301b GAL4-positiven Neuronen während der Entwicklung führt zu einer Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Wurden temperatursensitive TrpA1 Kanäle im Muster von MB301b GAL4 exprimiert, reagierten die Fliegen nach einer Aufzucht bei 17 °C bei einem ISI von 0,5s noch hoch signifikant schneller als bei einem ISI von 0,0s bzw. signifikant schneller bei einem ISI von 4,0s. Wurden die TrpA1 Kanäle in MB301b Neuronen für 24 h bei 30 °C aktiviert, sind die Fliegen nicht mehr in der Lage, ihre Reaktionszeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s zu verbessern. Die Reaktionszeit ist

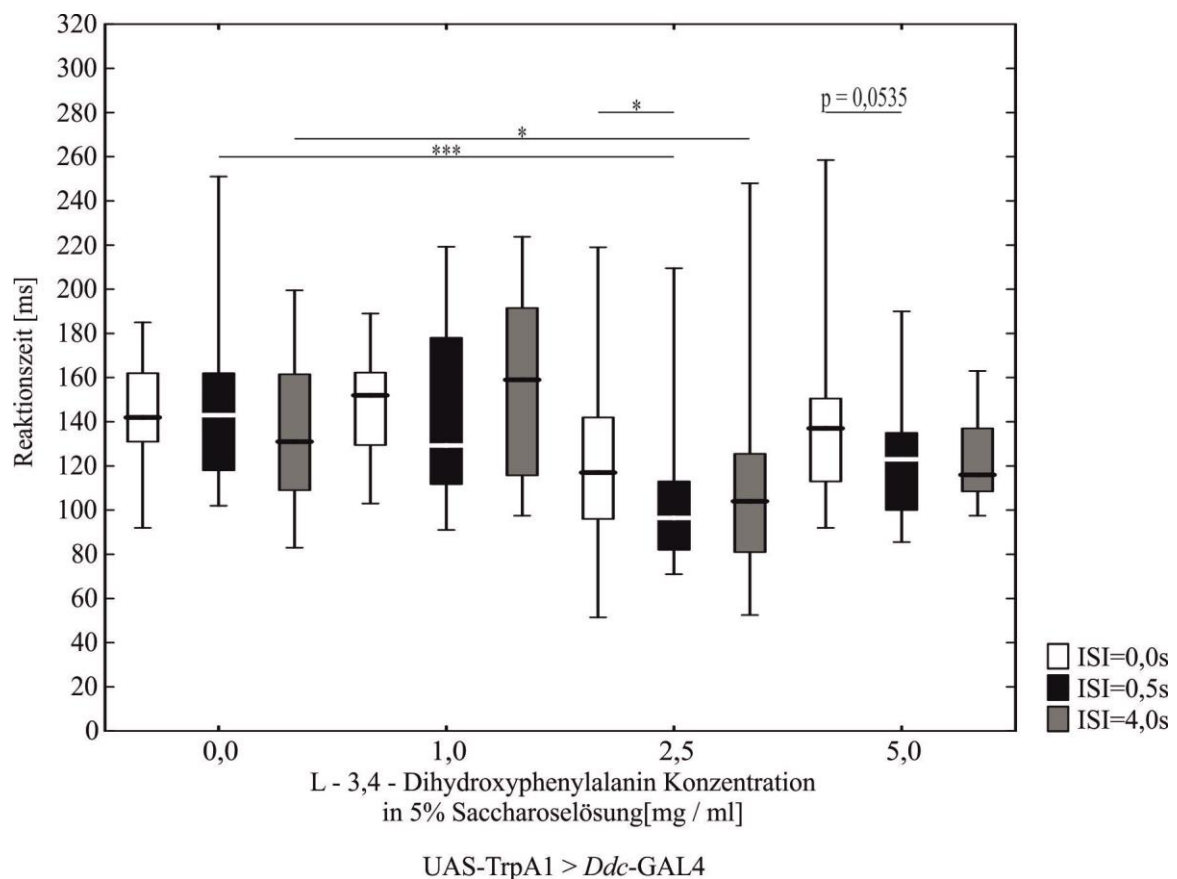
hoch signifikant länger bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zur Kontrollsituation ohne Temperaturaktivierung. Alle Gruppen N=14 Fliegen. B: Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionszeit. Nach einer Aktivierung der TrpA1 Kanäle in MB301B–GAL4 positiven Neuronen für 24 h bei 30 °C besteht keiner Verbesserung der Reaktionszeit mehr bei einem ISI von 0,5s Im Vergleich zu einem ISI von 0,0s. Datensätze der Abbildung 27 A. \*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; \*\*\*: p < 0,001. Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 28 und Tabelle 29) zu entnehmen.



**Abbildung 28: Die heterozygoten Kontrollen zu den Experimenten mit temperaturgesteuerter neuronaler Aktivierung zeigen keine beeinträchtigten Reaktionsgeschwindigkeiten.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Sowohl die UAS–Kontrollen als auch die GAL4–Kontrollen zeigen keine beeinträchtigten Reaktionszeiten wenn sie während der Entwicklung für 24 h bei 30 °C aufgezogen wurden. N=20 (UAS–TrpA1 > CS, Ddc–GAL4 > CS, GMR61H03 GAL4 > CS), 11 (MB301b GAL4 > CS). \*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; \*\*\*: p < 0,001. Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 24 und Tabelle 26) zu entnehmen.

3.4.2 Der Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeit durch temperaturgesteuerte TrpA1 Aktivierung *Ddc* positiver Neurone lässt sich durch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Gabe entgegenwirken.

Wurden Fliegen, die in *Ddc* positiven Neuronen TrpA1 Kanäle exprimierten, während der Entwicklung für 24 h bei 30 °C gehalten (2.3), ergaben sich zunächst Beeinträchtigungen der visuellen Aufmerksamkeit (Abbildung 29, Konzentration 0,0 mg/ml). Wurde nach vorangegangener TrpA1 Aktivierung der *Ddc* positiven Neurone für zwei Tage vor dem Test der Aufmerksamkeit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin verabreicht (Abbildung 7), zeigen sich bei einer Konzentration von 2,5 mg/ml signifikante Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten der ISI von 0,0s und 0,5s. Zwischen den Gruppen mit 0,0 mg/ml und 2,5 mg/ml besteht bei einem ISI von 0,5s ein höchst signifikanter Unterschied, bei einem ISI von 4,0s ein signifikanter Unterschied. Der Unterschied zwischen ISI=0,0s und ISI=0,5s bei einer Konzentration von 5,0 mg/ml ist nicht signifikant, zeigt jedoch mit einem Wert von  $p=0,0535$  eine Tendenz zur Verbesserung.

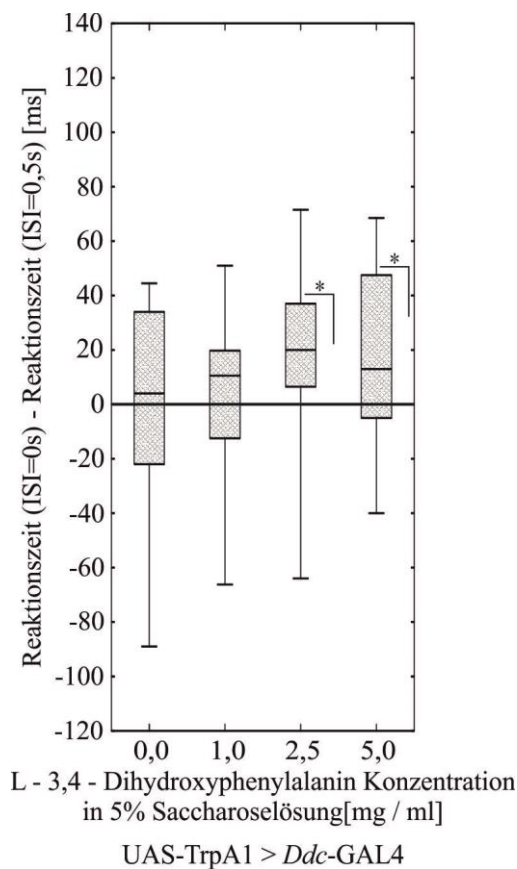


**Abbildung 29: Die Beeinträchtigung der Reaktionsgeschwindigkeit nach TrpA1-bedingter, temperaturabhängiger Aktivierung *Ddc*-GAL4-positiver Neurone lässt sich durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder verbessern.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Wurden temperatursensitive Kanäle in *Ddc* GAL4-positiven Neuronen exprimiert und für 24 h bei



30° C aktiviert, ist keine Verbesserung der Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s mehr zu beobachten. Erst ab einer Gabe von 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin ist wieder eine Verbesserung sichtbar. Zwischen den Reaktionszeiten bei einer Konzentration von 0,0 mg/ml und 2,5 mg/ml besteht ein höchst signifikanter (ISI=0,5s) bzw. signifikanter Unterschied (ISI=4,0s). Dieser Effekt ist bei einer Konzentration von 5,0 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder schwächer, der Unterschied zwischen den Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,0s und 0,5s ist hier nicht signifikant. N=17 (0,0 mg/ml), 20 (1,0 mg/ml), 19 (2,5 mg/ml), 15 (5,0 mg/ml). \*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; \*\*\*: p < 0,001. Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 30) zu entnehmen.

Betrachtet man nur die Zugewinne der Reaktionsgeschwindigkeit, sieht man sowohl bei einer Konzentration von 2,5 mg/ml als auch 5,0 mg/ml einen deutlichen Anstieg (Abbildung 30).



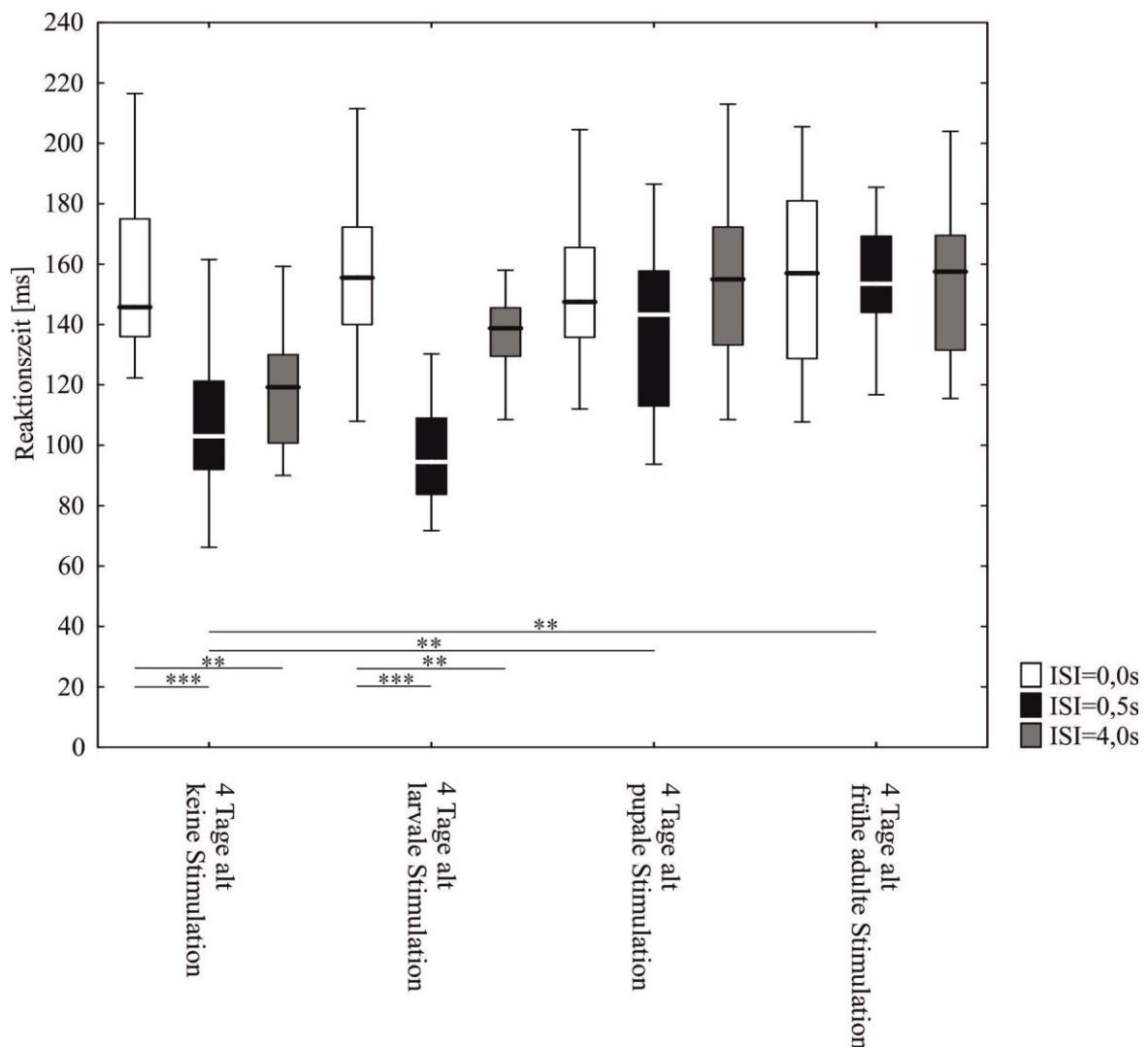
**Abbildung 30: Die Beeinträchtigung des Zugewinns an Reaktionsgeschwindigkeit nach temperaturabhängiger Aktivierung von TrpA1 Kanälen in Ddc-GAL4 positiven Neuronen lässt sich durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder verbessern.** Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit. Die Verringerung an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s ist nach einer Aktivierung der TrpA1 Kanäle in Ddc-GAL4 positiven Neuronen für 24 h bei 30 °C nicht mehr vorhanden. Erst ab einer Gabe von 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin lässt sich wieder eine signifikante Verbesserung feststellen. Nach einer Gabe von 5,0 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin besteht ebenfalls noch eine leichte Verbesserung, jedoch abgeschwächt. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 29. \*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; \*\*\*: p < 0,001. Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 31) zu entnehmen.



### 3.5 Überstimulation mit Lichtreizen während eines kritischen Fensters in der Entwicklung

#### 3.5.1 Überstimulation mit Lichtreizen während unterschiedlichen Phasen in der Entwicklung hat negative Folgen für die visuelle Aufmerksamkeit

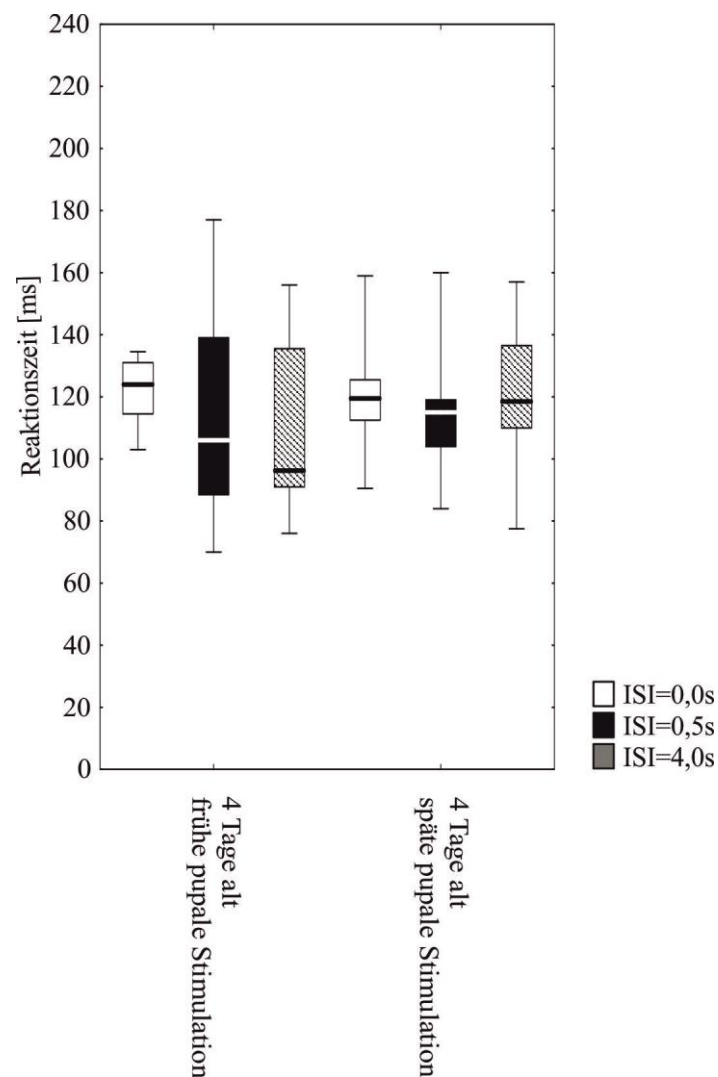
Werden die Fliegen zu unterschiedlichen Zeiten während der Entwicklung mit pseudorandomisierten Lichtreizen stimuliert (2.2), zeigt sich für Fliegen, die während der kompletten Pupalphase und den ersten drei Tagen nach Eklosion stimuliert wurden, eine signifikante Verschlechterung der Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s und 4,0s (Abbildung 31). Die Tiere, die als Larven stimuliert worden waren hatten die gleichen Reaktionsvorteile von einer Vorankündigung wie die nicht stimulierten Kontrollen.



**Abbildung 31: Lichtstimulation zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Entwicklung führt zu Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeiten.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Eine Stimulation der Fliegen mit 5 Hz Lichtreizen

während der kompletten Pupalphase und frühen Adultphase (Tag 1 bis 3 direkt nach der Eklosion) führt zu Beeinträchtigungen der visuellen Aufmerksamkeit. Im Unterschied zu der Kontrollsituation ohne Stimulation besteht kein Unterschied mehr zwischen den Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,0s und 0,5s bzw. 4,0s. B: Sowohl eine Stimulation mit Lichtreizen während der ersten zwei Tage nach Pupariumsformation als auch für die letzten zwei Tage vor Eklosion resultieren in einer Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit. Alle Gruppen N=20 Fliegen. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 34) zu entnehmen.

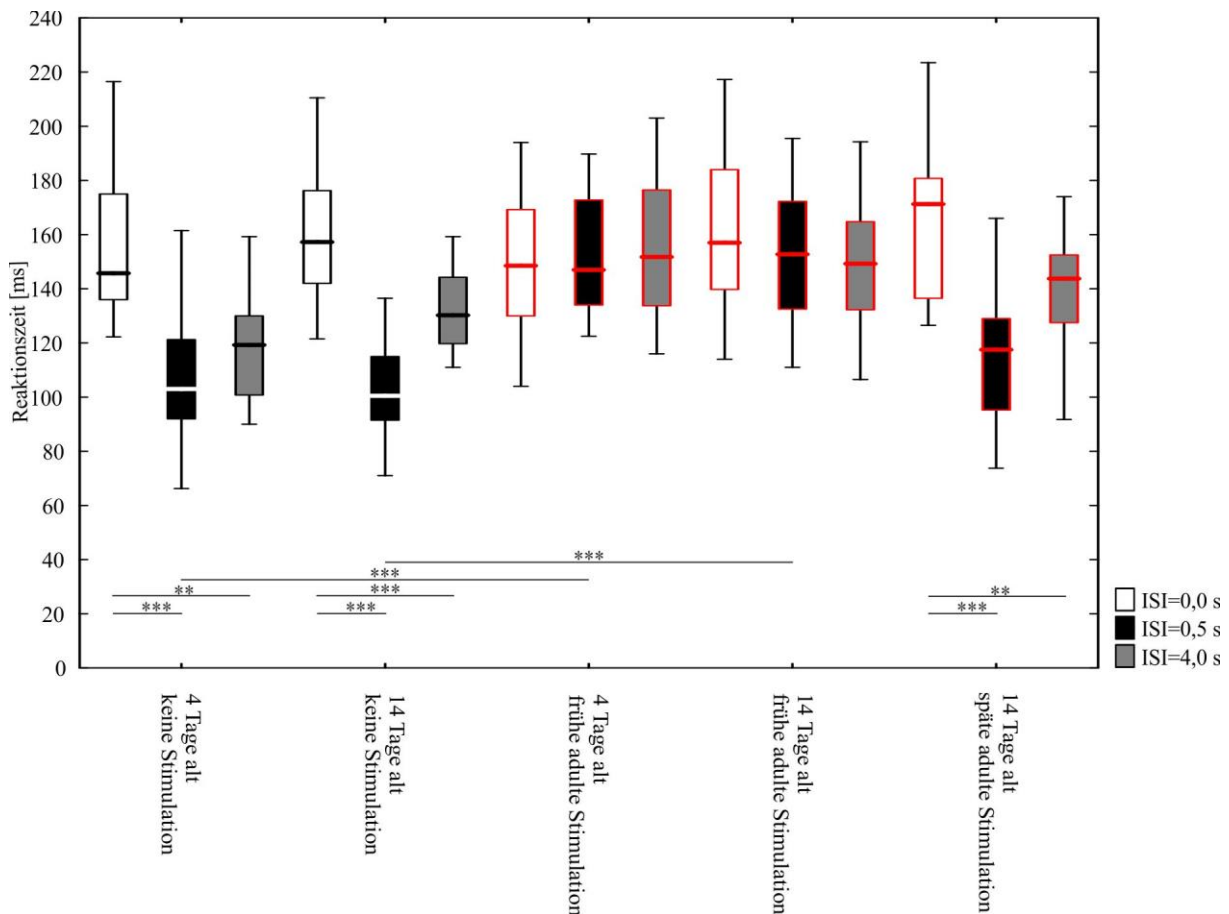
Wird die Stimulation während der Pupalphase noch weiter unterteilt in frühe (erste drei Tage nach Pupariumsformation) und späte Phase (letzte drei Tage vor Eklosion), so zeigt sich ebenfalls in beiden Fällen eine Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit (Abbildung 32).



**Abbildung 32: Lichtstimulation während der gesamten Pupalphase führt zu Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeiten.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Sowohl eine Stimulation mit Lichtreizen während der ersten zwei Tage nach

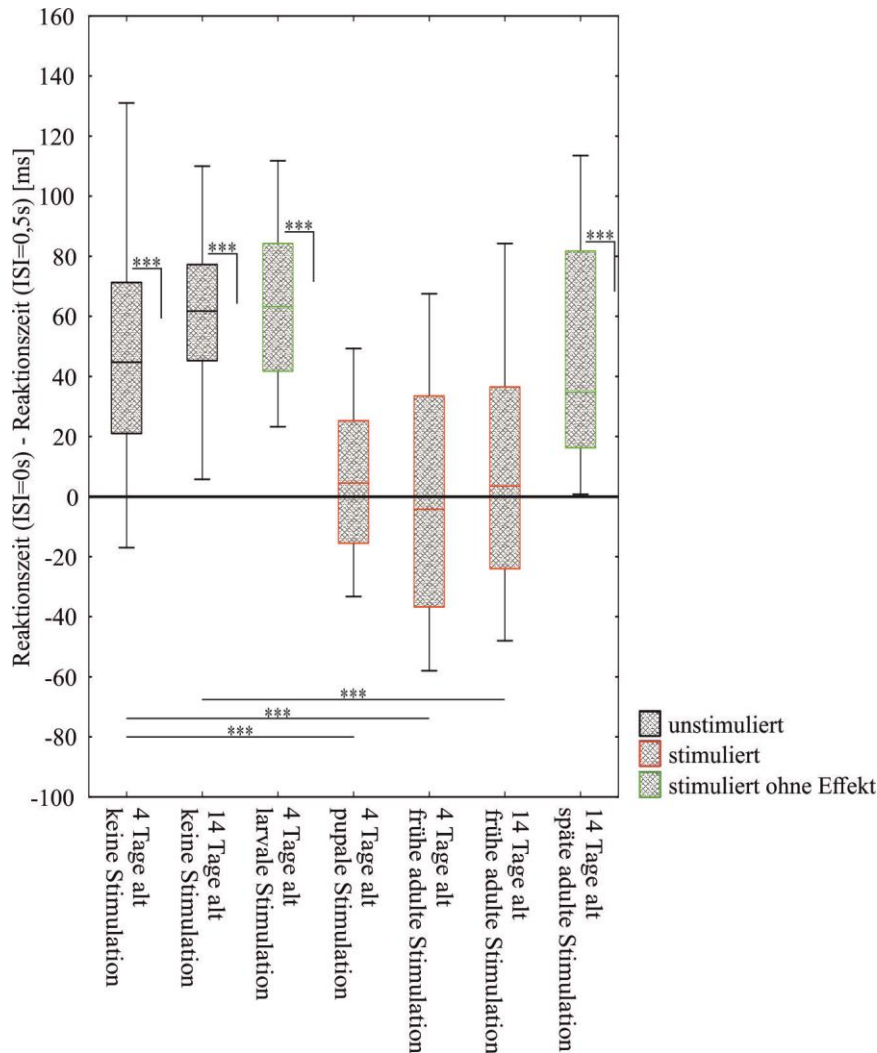
Pupariumsformation als auch für die letzten zwei Tage vor Eklosion resultieren in einer Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit. N=14 (frühe pupale Stimulation), 13 (späte pupale Stimulation). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 35) zu entnehmen.

Betrachtet man die Reaktionszeiten (Abbildung 33) und Zugewinne an Reaktionsgeschwindigkeit (Abbildung 34) in einem Alter von 14 Tagen, so zeigt sich zunächst kein Unterschied zu der Reaktion 4 Tage alter Fliegen. Ebenfalls bleibt die durch Stimulation während der ersten drei Tage nach Eklosion entstandene Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit in einem Alter von 14 Tagen noch bestehen. Eine entsprechende Lichtstimulation für drei Tage in 11 bis 13 Tage alten Fliegen führt hingegen zu keiner Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeit bzw. des Zugewinnes an Reaktionsgeschwindigkeit.



**Abbildung 33: Lichtstimulation während der frühen Phase nach der Eklosion führt zu anhaltender Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit: eine Stimulation adulter 14 Tage alter Tiere hat hingegen keine Auswirkungen.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Stimulation mit 5 Hz Lichtreizen für drei Tage nach der Eklosion (rot umrandete Boxen) führt zu Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit im Flug. Dieser Effekt hält im Alter von vierzehn

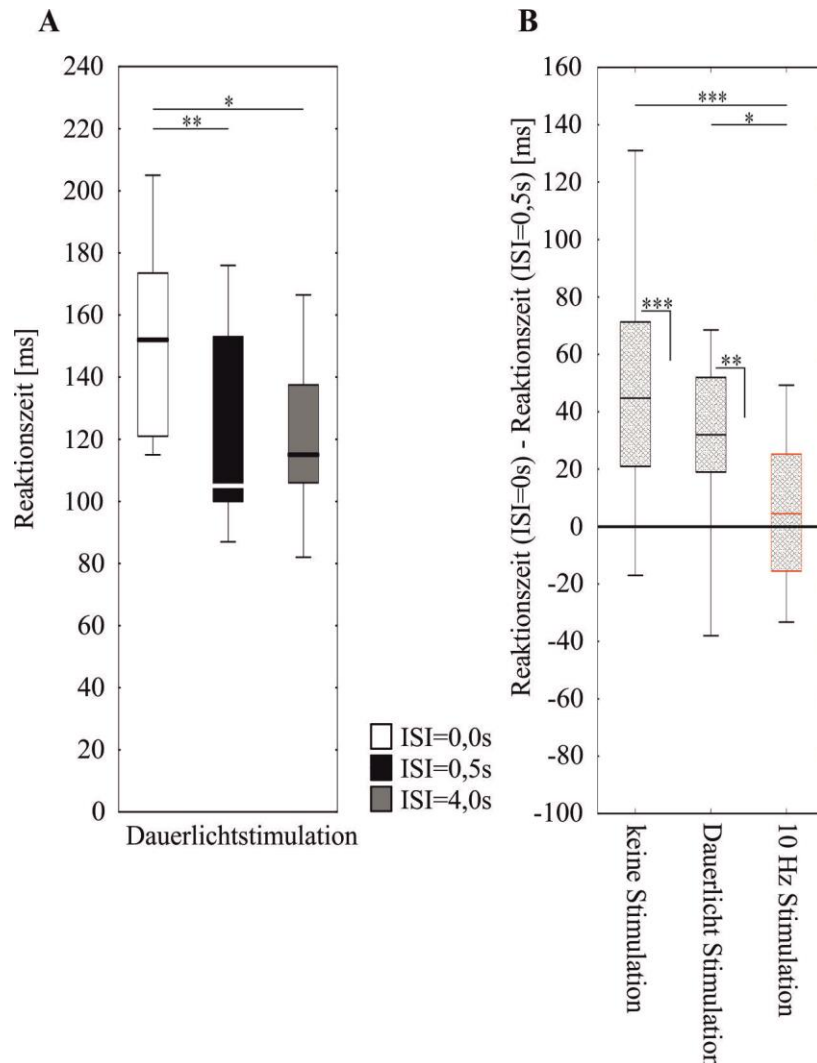
Tagen an. Eine entsprechende Stimulation erwachsener Tiere hat keinerlei Effekt. Alle Gruppen N=20 Fliegen. Die Datensätze der 4 Tage alten Tiere ohne Stimulation und mit früher adulter Stimulation entsprechen denen aus Abbildung 31. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 36) zu entnehmen.



**Abbildung 34: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s ist nicht mehr nachweisbar nach vorangegangener Lichtstimulation während der Pupalphase und frühen Phase nach der Eklosion. Dieser Effekt bleibt bei einem Alter von 14 Tagen bestehen.** Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit der Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dabei einem Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung) im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionszeit. Es besteht ein höchst signifikanter Zugewinn an Reaktionszeit im Fall der Kontrollsituationen ohne Stimulation (schwarz umrandete Boxen), sowie bei larvaler und später adulter Stimulation (grün umrandete Boxen). Dieser Zugewinn ist nach pupaler und früher adulter Stimulation nicht mehr vorhanden (rot umrandete Boxen). Dieser Effekt bleibt auch in 14 Tage alten Fliegen noch bestehen. Die Datensätze entsprechen denen aus Abbildung 31 und Abbildung 33. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 37) zu entnehmen.

### 3.5.2 Konstante Lichtstimulation hat keinerlei Effekt

Erfolgt die Lichtstimulation während der Pupalphase nicht mit Lichtreizen einer Frequenz von 5 Hz, wie in 2.2 beschrieben, sondern mit einer entsprechenden Menge an Dauerlicht über den Tag verteilt, ergibt sich zunächst ein wildtypisches Reaktionszeitenmuster (Abbildung 35A). Im Vergleich des Zugewinns an Reaktionsgeschwindigkeit zeigt sich, dass die Tiere einen höchst signifikant größeren Zugewinn verzeichnen konnten als bei entsprechender Stimulation mit 5 Hz Flickerreizen (Abbildung 35B).

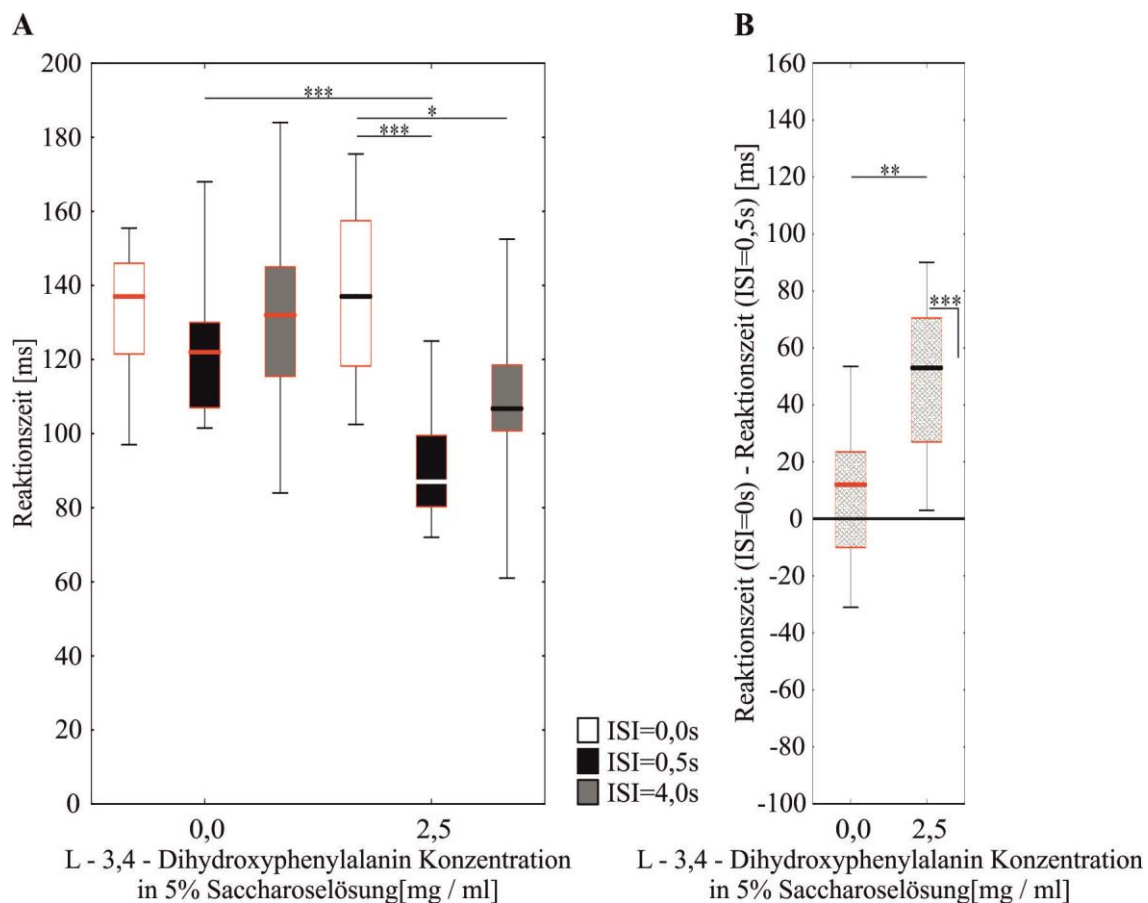


**Abbildung 35: Eine Stimulation mit Dauerlicht während der Pupalphase hat im Gegensatz zu einer 5 Hz Stimulation keine Auswirkungen auf die visuelle Aufmerksamkeit.** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Die Reaktionszeiten unterscheiden sich bei einem ISI von 0,5s und 4,0s von der Reaktionszeit bei einem ISI von 0 s. N=11. B: Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionszeit. Im Gegensatz zu einer Stimulation mit einer Frequenz von 5 Hz führt eine Stimulation während der Pupalphase mit Dauerlicht nicht zu einer Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten

Reaktionszeit. Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit ist nicht signifikant verschieden zu dem Zugewinn bei der Kontrollsituation ohne Stimulation. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 31 und Abbildung 35A. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 38 und Tabelle 39) zu entnehmen.

### 3.5.3 Durch Lichtstimulation verursachte Defekte lassen sich durch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Gabe verbessern

Wurden die Tiere nach einer 5 Hz Lichtstimulation während der Pupalphase gemäß 2.2 am zweiten und dritten Tag nach Eklosion mit 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin behandelt und am vierten Tag getestet, zeigte sich, dass die ursprünglich hervorgerufene Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeit wieder umgekehrt werden konnte (Abbildung 36A). Besonders deutlich wird dies anhand der Zugewinne an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s (Abbildung 36B). Ist dieser Zugewinn ursprünglich nach vorangegangener Lichtstimulation nicht unterscheidbar von 0,0 s, zeigt sich bei entsprechend stimulierten Tieren nach Gabe von 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin ein höchst signifikanter Anstieg dieses Wertes.



**Abbildung 36: Die Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Aufmerksamkeit nach Lichtstimulation lassen sich durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin verbessern.** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den

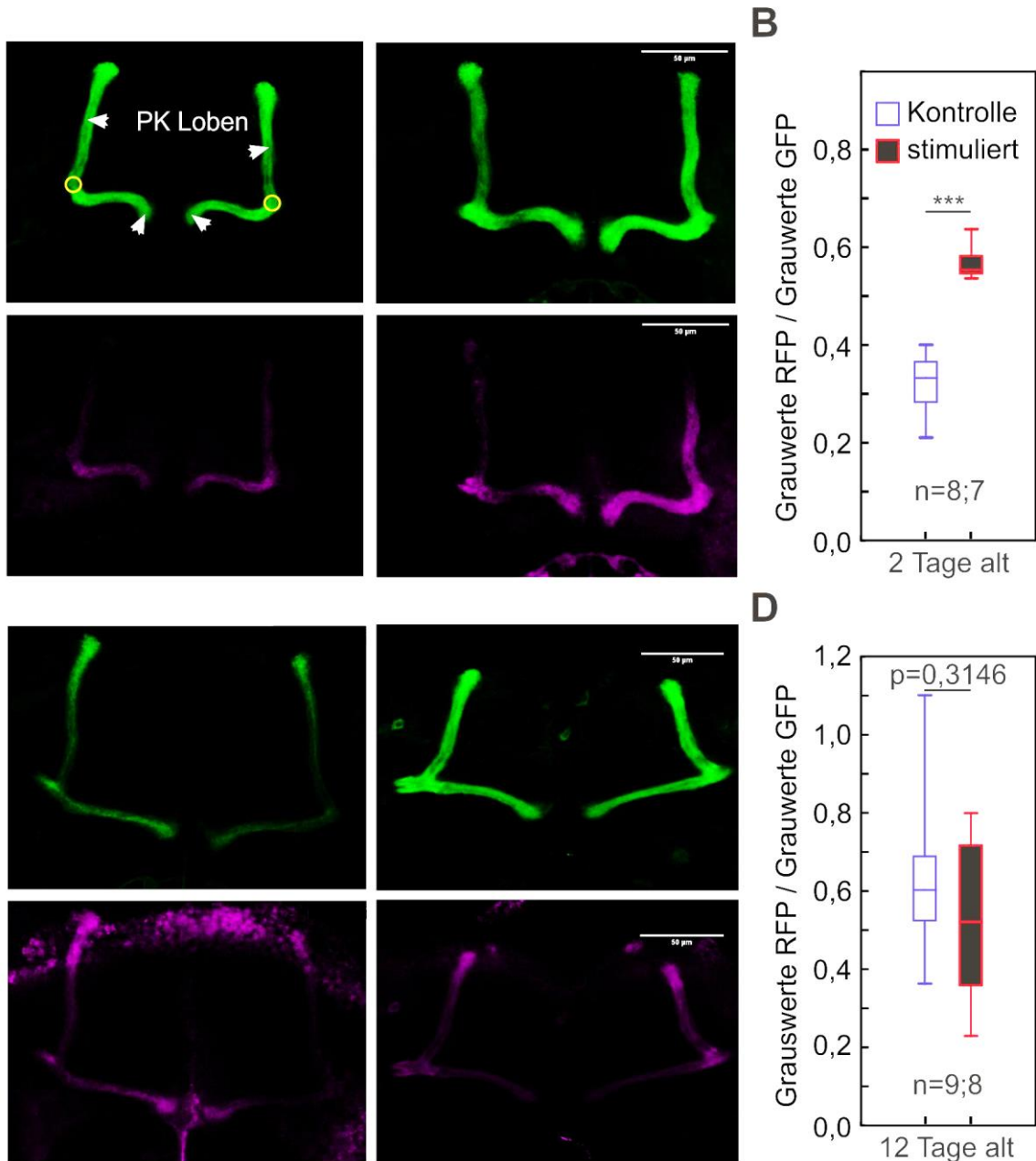
Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Die Beeinträchtigung der Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 4,0s nach Stimulation der Fliegen mit 5 Hz Lichtreizen während der Pupalphase lassen sich durch die Gabe von 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder verbessern. N=13 (0,0 mg/ml), 12 (2,5 mg/ml). B: Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit. Nach einer Gabe von 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin besteht wieder ein höchst signifikanter Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s. Die Datensätze entsprechen denen von Abbildung 36 A. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediandarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 40 und Tabelle 41) zu entnehmen.

### 3.6 Histologische Analyse der Auswirkungen visueller Überstimulation: DopaminTango

Mit Hilfe des TARGET Systems (von engl.: *temporal and regional gene expression targeting* (McGuire et al. 2003)) wurde im Muster von *c739-GAL4* in den  $\alpha/\beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper temperaturabhängig das Dop1R1 Tango System (Inagaki et al. 2012) und GFP als Kontrolle exprimiert. In Abbildung 37A ist eine repräsentative Darstellung der GFP und RFP Signale von 2 Tage alten Kontrolltieren und stimulierten Tieren abgebildet. Das Dop1R1 Tango System wurde durch Überführung der Tiere auf 30 °C für 24 h einen Tag vor Eklosion aktiviert und die Tiere am ersten Tag nach der Eklosion mit 5 Hz Lichtreizen stimuliert. Die Kontrollen erhielten die gleiche Temperaturbehandlung ohne Lichtstimulation. Am zweiten Tag nach der Eklosion erfolgte die Präparation und histologische Analyse. Abbildung 37B zeigt die quantitative Auswertung der 2 Tage alten Fliegen. Die Grauwerte der RFP Signale wurden auf die Grauwerte der GFP Werte normiert. Es besteht ein höchst signifikant größeres Signal nach Lichtstimulation im Vergleich zur Kontrolle.

In Abbildung 37B ist eine repräsentative Darstellung der GFP und RFP Signale von 12 Tage alten Kontrolltieren und stimulierten Tieren abgebildet. Die Tiere wurden zunächst ohne aktiviertes Dop1R1 Tango System am ersten Tag nach Eklosion mit Lichtreizen stimuliert. Das Dop1R1 Tango System wurde durch Überführung der Tiere auf 30 °C für 24 h am zehnten Tag nach Eklosion aktiviert. Die Kontrollen erhielten die gleiche Temperaturbehandlung ohne Lichtstimulation. Am zwölften Tag nach der Eklosion erfolgte die Präparation und histologische Analyse. Abbildung 37B zeigt die quantitative Auswertung der 12 Tage alten Fliegen ähnlich wie in Abbildung 37B. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollen und mit Licht stimulierten Tieren.



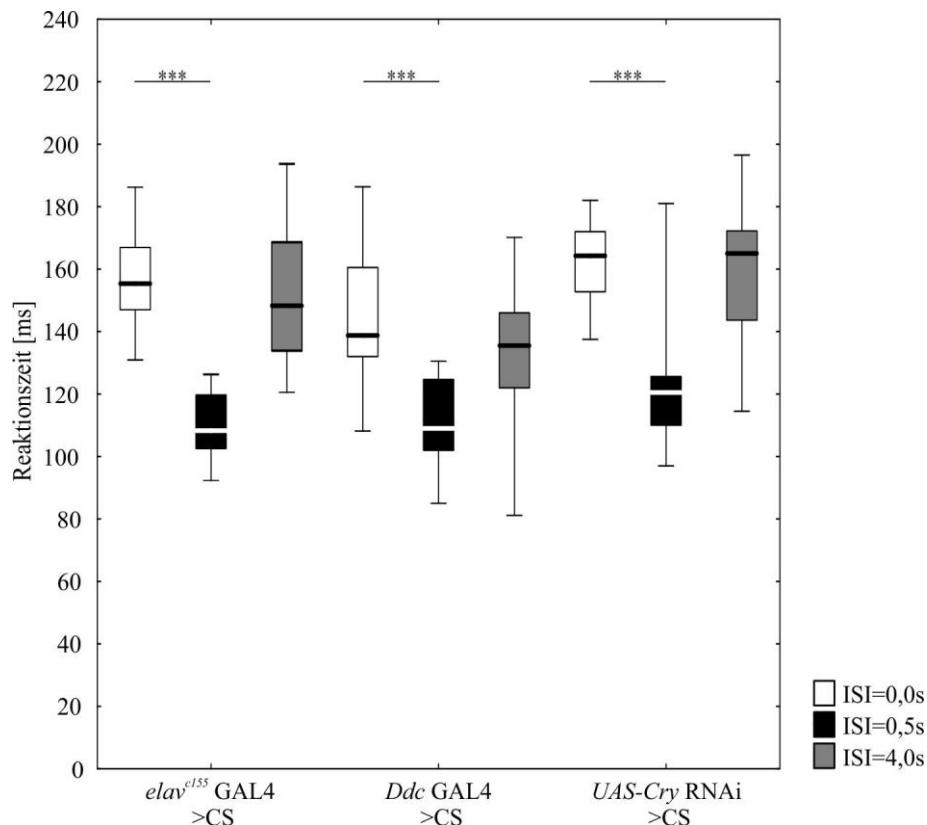


**Abbildung 37: Histologische Analyse der Auswirkung von 5 Hz Lichtstimulation auf die Dopaminsignale auf die  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper.** Mit Hilfe des TARGET Systems wurde im Muster von *c739-GAL4* in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper temperaturabhängig das Dop1R1 Tango System und GFP als Kontrolle exprimiert. Dargestellt sind repräsentative Darstellungen der Signale von 2 Tage alten Tieren (A) und 12 Tage alten Tieren (C). Die Tiere wurden jeweils am ersten Tag nach Eklosion mit 5 Hz Lichtreizen stimuliert. In den am zweiten Tag nach Eklosion präparierten Tiere wurden durch Überführung auf 30 °C für 24 h das Dop1R1 Tango System aktiviert, in den am zwölften Tag nach Eklosion präparierten Tieren durch entsprechende Temperaturaktivierung am zehnten Tag nach Eklosion. Die Kontrollen erhielten die gleiche Temperaturbehandlung ohne Lichtstimulation. Die quantitative Analyse der auf die GFP Grauwerte normierten RFP Werte zeigt im Fall der zwei Tage alten Tiere einen höchst signifikant größeren Wert nach Lichtstimulation im Vergleich zur Kontrolle (B) N=8(Kontrolle), 7 (stimuliert). Im Fall der 12 Tage alten Tiere besteht kein Unterschied (D) N=9 (Kontrolle), 8 (stimuliert). Gemessen wurden die Grauwerte in einer konzentrischen Fläche an der Gabelung der  $\alpha / \beta$ -Loben in einem Stapel aus zehn Einzelbildern (gelbe Kreise, Schichtdicke 0,3  $\mu\text{m}$ ). Daten. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 43) zu entnehmen.

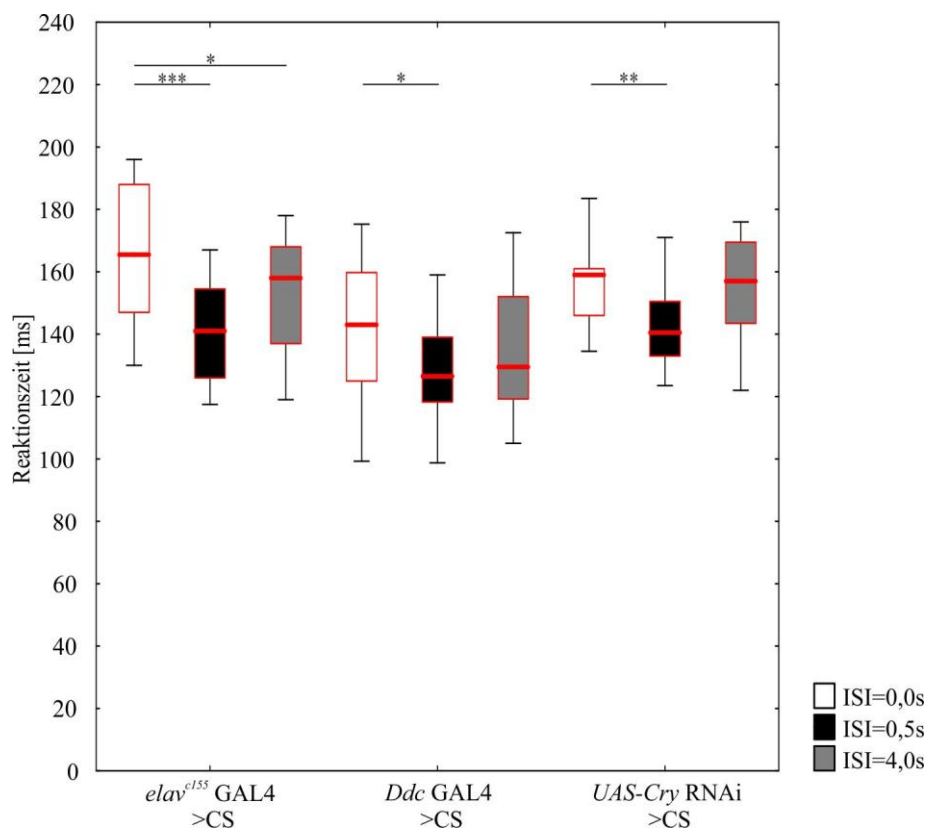


### 3.7 Rolle von Cryptochrom bei der visuellen Überstimulation

Um die Auswirkungen von Cryptochrom auf die durch Lichtstimulation hervorgerufenen Effekte zu analysieren, wurden RNAi Konstrukte gegen Cryptochrom einmal panneural über den *elav<sup>c155</sup>*-GAL4 Treiber und in einer Gruppe dopaminergischer und serotonergischer Neurone mit dem *Ddc*-GAL4 Treiber exprimiert. Zeigt sich zunächst in allen Kontrollen ein wildtypisches Reaktionsmuster (Abbildung 38), lässt sich dies durch Lichtstimulation während der frühen Adultphase direkt nach der Eklosion negativ beeinflussen. Zwar blieben hier, anders als in vorangegangenen Versuchen mit Lichtstimulation, noch signifikante Unterschiede zwischen der Reaktionszeit bei einem ISI von 0,0s und 0,5s, (Abbildung 39), allerdings verschlechterten sich die Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,5s höchst signifikant (bei *elav<sup>c155</sup>* GAL4 > CS und *UAS-Cry* RNAi > CS) bzw. hoch signifikant (bei *Ddc* GAL4 > CS) nach einer Stimulation (Vergleiche nicht in Grafik aufgeführt, siehe Anhang Tabelle 44). Auch die Zugewinne an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s verkleinerten sich signifikant nach vorangegangener Lichtstimulation (Abbildung 41).

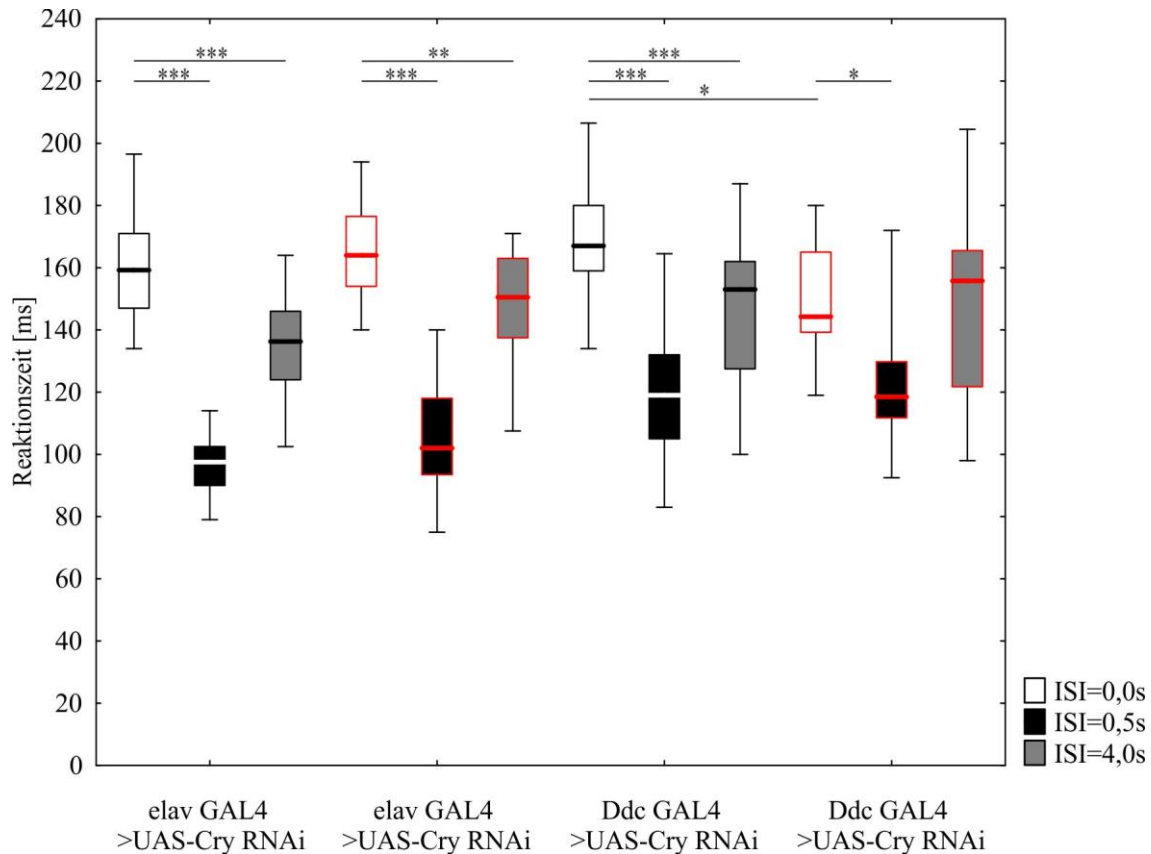


**Abbildung 38: Die heterozygoten Kontrollen der Cryptochrom RNAi Experimente zeigen ein wildtypisches Reaktionsmuster.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Alle Kreuzungskontrollen zeigen Muster der Reaktionszeiten, die mit wildtypischem Verhalten übereinstimmen (vgl. Abbildung 13). N=22 (*elav* GAL4 > CS), 21 (*Ddc*-GAL4 > CS), 26 (*Cry* RNAi > CS). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediendarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang Tabelle 44 zu entnehmen.



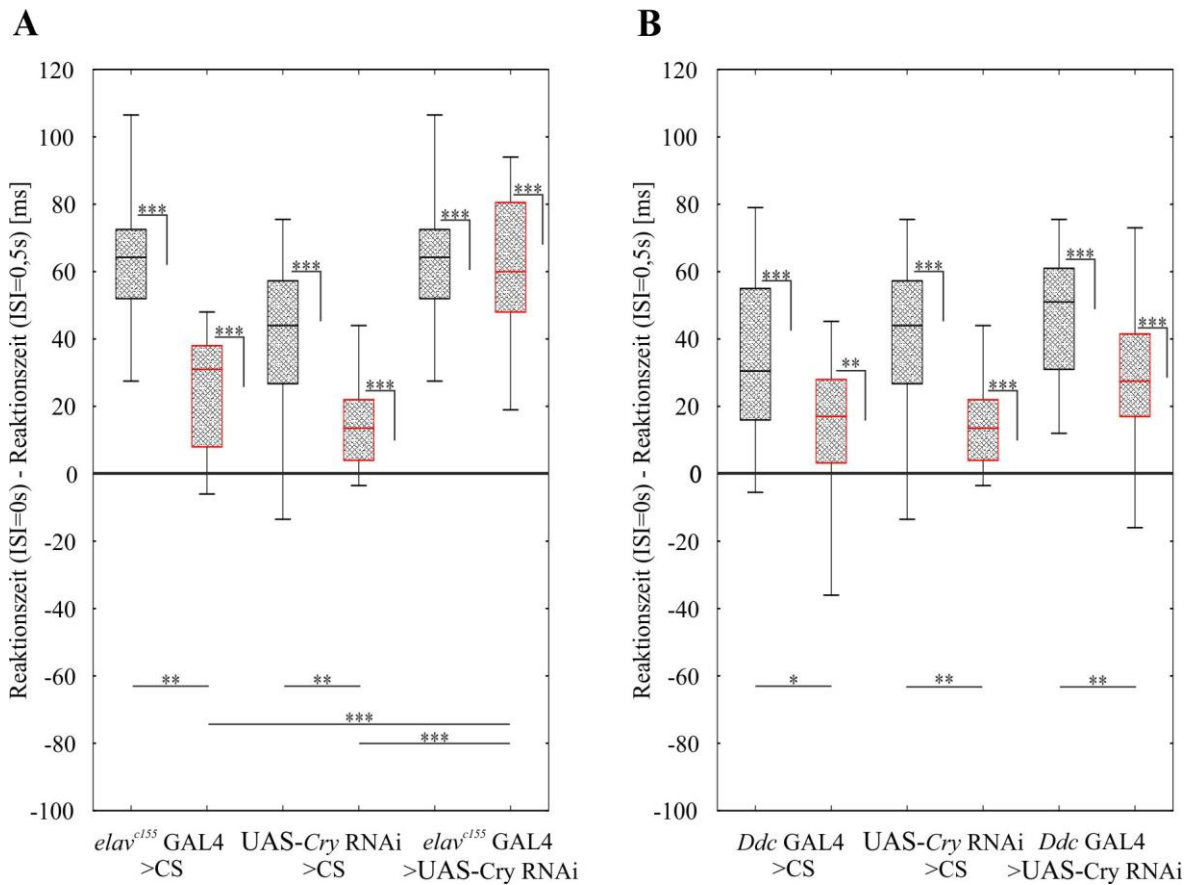
**Abbildung 39: Die Kontrollen der Cryptochrom RNAi Experimente zeigen nach Lichtstimulation eine Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Nach vorangegangener Stimulation mit 5 Hz Lichtreizen während des ersten Tages nach Eklosion zeigen alle Kontrollen ein beeinträchtigtes Muster der Reaktionszeiten. Die Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,5s liegen nach Stimulation deutlich höher als ohne vorangegangene Stimulation. Es bleiben jedoch nach wie vor signifikante Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten bei ISI=0,0s und ISI=0,5s. N=21 (*elav GAL4 > CS*, *Cry RNAi > CS*), 20 (*Ddc-GAL4 > CS*). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediandarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang Tabelle 44 zu entnehmen.

Im Fall der F1 Tiere aus der Kreuzung der Effektorlinie mit der *Ddc-GAL4* Linie zeigte sich ein nicht ganz eindeutiges Bild: die Reaktionszeit bei einem direkten Vergleich für ein ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s nach Lichtstimulation blieb hoch signifikant schneller (Abbildung 40). Ebenfalls wiesen die Tiere hier bei einem ISI von 0,0s einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrolle und stimulierter Testgruppe auf. Der Gesamtzugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s verringerte sich jedoch höchst signifikant nach Lichtstimulation und unterschied sich nicht zu den Kontrollen (Abbildung 41B).



**Abbildung 40: Die panneurale Expression von Cryptochrom RNAi Konstrukten mittels *elav<sup>c155</sup>*-GAL4 verhindert eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit durch Lichtstimulation vollständig.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Im Fall der panneuralen Expression von Cryptochrom RNAi mittels *elav<sup>c155</sup>*-GAL4 ist kein Unterschied zwischen dem Muster der Reaktionszeiten nach vorangegangener Lichtstimulation (rot umrandete Boxen) im Vergleich zur Kontrollsituation ohne Stimulation zu erkennen. Wird das Cryptochrom RNAi Konstrukt spezifisch mittels in *Ddc*-GAL4 positiven Neuronen exprimiert, ist bei einem ISI von 4,0s noch eine deutliche Verschlechterung der Reaktionszeit erkennbar. N=26 (*elav* GAL4 > Cry RNAi unstimuliert), 26 (*elav* GAL4 > Cry RNAi stimuliert), 19 (*Ddc*-GAL4 > Cry RNAi unstimuliert), 16 (*Ddc*-GAL4 > Cry RNAi stimuliert). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediandarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 45) zu entnehmen.

Die F1 Tiere aus der Kreuzung der RNAi Effektorlinie mit der panneuralen *elav<sup>c155</sup>*-GAL4 Linie zeigten, sowohl ohne als auch nach vorangegangener Lichtstimulation, ein komplett wildtypisches Reaktionszeitenmuster (Abbildung 40). Betrachtet man die Zugewinne an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s ergab sich keine Verringerung des Wertes nach Lichtstimulation, wodurch ein höchst signifikant größerer Zugewinn als bei den Kontrollen bestehen blieb (Abbildung 41A).



**Abbildung 41: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s verringert sich nicht mehr durch Lichtstimulation nach panneuraler Herunterregulierung von Cryptochrom mittels RNAi.** Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit. A: Wird ein Cryptochrom RNAi Konstrukt panneural im Muster von *elav<sup>c155</sup>*-GAL4 exprimiert, verringert sich der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr nach Lichtstimulation. Im Falle der Kontrollen verringert sich der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit höchst signifikant. B: Wird Cryptochrom RNAi im Muster von *Ddc*-GAL4 in einer Gruppe dopaminerger und serotonerger Neurone exprimiert, verringert sich die Reaktionszeit, ähnlich der Werte der Kreuzungskontrollen, hoch signifikant. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang Tabelle 46 und Tabelle 47 zu entnehmen.

## 4 Diskussion

Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Ergründung neuronaler Mechanismen bei *Drosophila melanogaster*, die an der Ausbildung visueller Aufmerksamkeit und damit verbundener Reaktionsphänomene beteiligt sind. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass Fliegen nicht nur in der Lage sind, visuelle Aufmerksamkeit im Flug zu zeigen, sondern dass sich diese auch durch externe Hinweisreize beeinflussen lässt (Sareen, Wolf, und Heisenberg 2011): In Versuchen während des stationären Fluges mussten die Fliegen sich zwischen zwei gleichzeitig auftretenden Stimuli in Form von bewegten Landmarken im rechten und linken Sichtfeld entscheiden. Der Fokus der Aufmerksamkeit wurde dabei durch einen Hinweisreiz auf einer der beiden Seiten gelockt. Dabei schienen allerdings Lokalisation und Beschaffenheit der Hinweisreize Parameter darzustellen, die sehr empfindlich bestimmten, ob ein Reiz als attraktiv oder aversiv beurteilt bzw. gar nicht beachtet wurde (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016a). Es schienen allerdings Mechanismen im Sinne einer *Bottom-Up* Steuerung die Entscheidung der Fliegen zu beeinflussen. Diese Effekte galten dabei nicht nur unmittelbar (als ICE bezeichnet, von engl.: „*immediate cueing effect*“), sondern hielten auch für einige Sekunden an (als CAE bezeichnet, von engl.: „*cueing after effect*“). ICE und CAE waren teilweise mit unterschiedlichen Mechanismen assoziiert, je nachdem, welche Bereiche des visuellen Sichtfeldes und welche Wertigkeit (aversiv oder attraktiv) betroffen waren. Eine erhöhte Dopaminsignalgebung zu den Loben der Pilzkörper führte lediglich zu einer Beeinträchtigung des CAE, die generelle Fähigkeit zur Aufmerksamkeit im Sinne eines ICE blieb jedoch intakt. Als Schlussfolgerung wurde vermutet, dass die Ausbildung bzw. das Abrufen beider Effekte auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen könnte (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016a).

### 4.1 Der Zusammenhang zwischen visueller Aufmerksamkeit im Flug und Reaktionszeit

In der vorliegenden Arbeit wurden Versuche für die Verhaltensanalyse im stationären Flug etabliert, die eine stabile Reaktion der Fliegen ermöglichten und einen konkreten Zusammenhang zwischen visueller Aufmerksamkeit und der Reaktionsgeschwindigkeit nachwiesen. Dazu wurden den Tieren im stationären Flug zunächst zwei symmetrisch positionierte Landmarken präsentiert, von denen sich eine nach der Präsentation eines Hinweisreizes frontolateral um  $30^\circ$  um die Hochachse der Fliege im Zentrum des zylindrischen Bildschirms bewegte. Die ab Eintreten dieser Bewegung gemessene Reaktionszeit verschlechterte sich signifikant, wenn nach einem Hinweisreiz auf der einen Seite anschließend die andere bewegt wurde (Abbildung 12). Dies erklärt sich durch eine Etablierung des Aufmerksamkeitsfokus der Fliegen aufgrund des Hinweisreizes auf der falschen Seite, wodurch bei Bewegung der Landmarke auf der anderen Seite eine langsamere Reaktion ausgelöst wurde. Dies zeigt zum einen, dass ein genereller Zusammenhang zwischen der visuell gesteuerten Aufmerksamkeit und der Reaktionsgeschwindigkeit der Fliegen darstellbar ist. Bei Sareen und Kollegen wurde zudem deutlich, dass eine räumliche Trennung von Hinweisreiz und bewegter Landmarke auf einer Seite (bzw. innerhalb des Sichtfeldes eines Auges) dennoch zu einer erfolgreichen Beeinflussung des

Reaktionsverhaltens der Fliegen führte, was zumindest innerhalb eines Sichtfeldes für eine generelle Direktion des Aufmerksamkeitsfokus spricht. Wäre dies der alleinige Mechanismus, hätten die Fliegen nach Aktivierung des Aufmerksamkeitsfokus auf der einen Seite eine entsprechend schnellere Reaktion egal auf welcher Seite ausgelöst. Die vorliegenden Ergebnisse hingegen bringen die neue Erkenntnis: dass der Aufmerksamkeitsfokus, der in einem Sichtfeld auf eine Landmarke gerichtet wurde, nicht einem auf das gesamte Sichtfeld gerichteten gesteigerten Aufmerksamkeitszustand entspricht. Ein auf der rechten Seite etablierter Aufmerksamkeitsfokus verbessert tendenziell lediglich die Reaktion auf Bewegungen, die ebenfalls rechts erfolgen. Bewegungen auf der linken Seite hingegen erfolgen signifikant später. Dies deutet auf das Vorhandensein unterschiedlicher Mechanismen visueller Aufmerksamkeit innerhalb des Sichtfeldes eines Auges und über beide Augen reichend hin.

In Anlehnung an sogenannte *Continuous Performance Tests* (von engl.: Tests zur Leistungskontinuität) wurde ein Paradigma zum Testen der Stimulus-abhängigen Reaktionszeitenmessung für *Drosophila melanogaster* im stationären Flug mit nur einer attraktiven Landmarke entwickelt. In der medizinischen Diagnostik bei Menschen werden solche Tests zur Analyse von Aufmerksamkeitsfähigkeit, Impulsivität und Ablenkbarkeit verwendet. Hierzu wird von Probanden gefordert, bei mehreren konsekutiven Entscheidungen mit einer oder mehreren richtigen und falschen Möglichkeiten so schnell wie möglich zu reagieren. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und der Dauer vorangegangener Hinweisreize sowie dem Intervall zwischen dem Auftreten des Hinweisreizes und dem Ziel besteht (Seli et al. 2013; van Ede, de Lange, und Maris 2012). Für die Experimente mit *Drosophila* wurde den Fliegen ein Hinweisreiz in Form des Erscheinens einer Landmarke bei  $\varphi=0^\circ$  präsentiert, die sich im Anschluss nach Ablauf eines bestimmten Interstimulus Intervalls (ISI=0,0s; 0,5s; 2,0s; 4,0s; 6,0s) schnell um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn fronto-lateral bewegte (Geschwindigkeit  $\vec{\omega}=150^\circ/\text{s}$ ). Da kein Sexualdimorphismus bei der Ausprägung des untersuchten Verhaltens vorlag, wurden im Folgenden ausschließlich weibliche Tiere getestet, die aufgrund ihrer Größe eine leichtere Handhabung und stabilere Ergebnisse ermöglichten (Abbildung 42). Ein so gestalteter Hinweis verkürzte die Reaktionszeit der Fliegen signifikant im Vergleich zur Ausgangssituation bei einem ISI von 0,0s (Abbildung 13 A). Man kann sich das Erscheinen der vertikalen Landmarke als Vorwarnung denken, die den Fokus der Aufmerksamkeit auf die Stelle richtet, an der später die Bewegung eine Folgereaktion erfordert. Nach einem solchen Hinweis fällt in Folge dessen die Reaktionszeit kürzer aus. Eine signifikante Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit war messbar für eine Dauer von bis zu 4,0s nach Erscheinen des Hinweisreizes (ISI=0,5s, ISI=2,0s, ISI=4,0s). Die Reaktionszeit nach einem ISI von 6,0s ist vergleichbar mit der Situation bei einem ISI von 0,0s. Im Gegensatz zu den kürzeren ISI haben die Fliegen ihre Aufmerksamkeit nicht mehr auf die Landmarke fixiert, die Bewegung erfolgt wieder überraschender, was in einer längeren, wie ungewarnten, Reaktionszeit resultiert. Dies zeigt zum einen, dass die Direktion der Aufmerksamkeit auf das Erscheinen eines visuellen Ziels, hier die vertikale Landmarke, zu einer Verringerung der Reaktionszeit im Anschluss an die erfolgende Bewegung führen

kann. Der Effekt scheint bei einem ISI von 0,5s am stärksten ausgeprägt, die mediane Reaktionszeit ist im Vergleich zu den anderen Situationen am kürzesten. Ein Reaktionszeitengewinn von 40 bis 50ms ist im Bereich dessen, was durch Riesenneuronsysteme an Fluchtgeschwindigkeit im Vergleich zum normalen Nervensystem gewonnen wird. Zum anderen hält dieser Effekt nur für einige Sekunden an. Nach 6,0s, in denen die erschienene Landmarke keine neuen Informationen mehr liefert, verblasst die Aufmerksamkeit wieder bzw. richtet sich auf andere Bereiche des Sichtfeldes. Man kann dies als eine Aufmerksamkeitsspanne bezeichnen. Hinsichtlich der Versuche bezüglich ICE und CAE (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016b) entspricht diese Steuerung der Aufmerksamkeit einem CAE: ein Aufmerksamkeitsfokus wird etabliert und beeinflusst für wenige Sekunden die Reaktion. Bemerkenswert dabei ist allerdings, dass hinsichtlich der Steuerung selektiv nach rechts oder links gerichteter Aufmerksamkeit eine Dauer des Hinweisreizes von  $> 1s$  notwendig war. In den hier durchgeführten Versuchen, bei denen das Erscheinen der Landmarke einem Hinweisreiz entspricht, waren bereits nach 0,5s eine starke Verbesserung der Reaktionszeit messbar. Dies spricht dafür, dass die Etablierung der visuellen Aufmerksamkeit hier ein plötzlicher, schneller Effekt ist. Die selektive visuelle Aufmerksamkeit hingegen (sowohl für ICE als auch CAE) basiert auf einem dynamischeren Aufbau des Fokus, der mit der Länge der Hinweisreize korreliert. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede liegt in der Verwendung von in den hier angewandten Versuchen einer im Gegensatz zu zwei parallelen Landmarken, die ständig sichtbar sind und dadurch bereits ein gewisses Maß an Repräsentation im Gehirn erzeugen konnten. Um letztendlich selektiv eine Entscheidung für das eine oder andere Ziel zu treffen, bedarf es eines Hinweisreizes der salient und lang genug ist, um diese Repräsentationen zu Gunsten einer Seite zu beeinflussen. Die basale Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,0s entspricht dagegen nicht dem ICE, da hier vor Abrufen der Reaktion keinerlei Hinweisreiz erfolgt. Störungen dieser Parameter würden eher auf eine generelle Einschränkung der Flugsteuerung oder der Motorik schließen. Besonders gut lassen sich diese Auswirkungen auf die aufmerksamkeitsbedingte Reaktionsgeschwindigkeit der Tiere erkennen bei der Darstellung der Differenz der Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,0s und 0,5s. Dieser Unterschied, der bei einer wildtypischen Reaktion positiv ausfällt, soll im Folgenden als Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bezeichnet werden. Damit ist gemeint, dass die Fliegen um diesen Zeitbetrag schneller reagiert haben bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu der Situation ohne Vorwarnung bei einem ISI von 0,0s. Die Zeitspanne von weniger als 6,0s, die der durch das Erscheinen der Landmarke erreichte Vorteil anhält, deckt sich mit der Dauer des CAE bei Koenig und Kollegen sowie Versuchen zu Kurzzeitgedächtnissen in *Drosophila*, wie etwa dem Arbeitsgedächtnis im Umwegparadigma (Kuntz, Poeck, und Strauss 2017; Neuser et al. 2008). Im direkten Vergleich zu diesem Gedächtnis bleibt jedoch zu bedenken, dass die zu Grunde liegenden Prozesse auf die Struktur des Ellipsoidkörpers und den Gasotransmitter NO (Stickstoffmonoxid, von engl.: *nitric oxide*) festgelegt wurden. Für die visuelle Aufmerksamkeit konnte im Gegensatz dazu eine Rolle der Pilzkörper und des dopaminergen Systems nachgewiesen werden, welche beim Umwegparadigma eher eine untergeordnete Rolle spielen (Koenig, Wolf, und Heisenberg

2016b; Riemensperger et al. 2011). Dies spricht dafür, dass unterschiedliche neuronale Mechanismen an der Ausbildung ähnlicher zeitlicher Parameter beteiligt sind. Ein Kurzzeit-Verarbeitungsspeicher, der im Bereich weniger Sekunden aufrechterhalten wird, ist also für unterschiedliche Verhaltensweisen (visuelle Orientierung im Laufen beim Umwegparadigma auf der einen, visuelle Aufmerksamkeit im Flug auf der anderen Seite) von Vorteil.

## 4.2 Dopamin und die Pilzkörper

Die Beteiligung der Pilzkörper an wesentlichen Aspekten visueller Aufmerksamkeit und der visuellen Verarbeitung deutete sich bereits in mehreren Verhaltensversuchen von König und Kollegen an (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016b). So waren Fliegen mit chemisch ablatierten Pilzkörpern überhaupt nicht mehr in der Lage, nach Präsentation eines Hinweisreizes bei der anschließenden gleichzeitigen Bewegung von zwei Landmarken signifikant häufiger in Richtung des Hinweisreizes zu reagieren. Versuche mit *dumb*<sup>2</sup> Fliegen, einem hypomorphen *Dop1RI* Allel, zeigten, dass Fliegen sich zwar noch akut für die Seite mit dem Hinweisreiz entscheiden konnten, allerdings dauerte dieser Effekt nicht, wie bei wildtypischen Fliegen, mehrere Sekunden an. Ein weiteres Indiz für die Beteiligung dopaminerger Signale auf den Pilzkörper bei der visuellen Aufmerksamkeit im Flug brachten Versuche mit mutanten *fumin* Fliegen (neuerdings *dDAT<sup>fmm</sup>*). Diese Tiere weisen einen Defekt im Gen für den Dopamin Transporter (*dDAT*) auf, was zu einer beeinträchtigten Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt und damit chronisch erhöhten Dopaminleveln führt (Pörzgen et al. 2001). *dDAT<sup>fmm</sup>* Fliegen zeigten einen Phänotyp vergleichbar zu *dumb*<sup>2</sup> Fliegen: eine imminente Reaktion in Richtung des Hinweisreizes, die aber nicht anhielt. Wurde in *dDAT<sup>fmm</sup>* Fliegen mittels *UAS-dDAT* die Expression des Dopamintransporters ausschließlich in den  $\alpha$  /  $\beta$ -Lobensystemen der Pilzkörper wiederhergestellt (über *c739 GAL4*), wurden diese Verhaltensdefekte wieder aufgehoben. Dies traf nicht auf die  $\alpha'$ -,  $\beta'$ - und  $\gamma$ -Loben zu, welche für die Funktionsweise selektiver Aufmerksamkeit keine Rolle zu spielen scheinen (adressiert über *c305a-GAL4* bzw. *NP1131-GAL4*). Es bleibt hierbei zu beachten, dass diese Form der Rettungsexperimente den Dopamintransporter in den postsynaptischen Neuronen exprimierte, was jedoch trotzdem zu einer Expression an der korrekten Synapse und damit einer Reduktion des erhöhten Dopaminlevels führen konnte. Diese Experimente zusammen genommen deuteten auf die Relevanz eines angemessenen Dopaminspiegels für visuelle Aufmerksamkeit hin. Änderungen sowohl im Sinne einer Erhöhung als auch einer Verringerung können in Bezug auf die visuelle Aufmerksamkeit nachteilige Folgen haben. Man spricht hierbei von einer invertierten U-Form der Dopaminwirkung (Abbildung 1). Im Rahmen dieser Arbeit konnte dosisabhängig ein Zusammenhang zwischen Dopaminwirkung und visueller Aufmerksamkeit dargestellt werden und ein konkretes Wirkoptimum dopaminerger Signale für visuelle Aufmerksamkeitsprozesse nachgewiesen werden. Hierzu wurden die Fliegen auf ihre aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeiten getestet, nachdem sie zuvor zwei Tage lang unterschiedliche Konzentrationen von entweder L-3,4-



Dihydroxyphenylalanin, einem Vorläuferprodukt der Dopaminsynthese, oder 3-Iodotyrosin, einem Dopaminsyntheseinhibitor, verabreicht bekommen hatten. In beiden Fällen zeigte sich eine Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit ab einer bestimmten Dosis (1,0 mg/ml für L-Dopa, 2,5 mg/ml für 3-IT). Dies wird deutlich anhand einer Verlängerung der Reaktionszeit bei den ISI von 0,5s und 4,0s (Abbildung 14, Abbildung 16). Bemerkenswert ist dabei, dass die basale Reaktionsgeschwindigkeit, erkennbar an den Reaktionen bei einem ISI von 0,0s, nicht beeinträchtigt zu sein schien. Die entstandenen Effekte sind also nicht etwa auf generelle Schwierigkeiten bei der Reaktion auf die Balkenbewegungen zurückzuführen, wie beispielsweise Probleme bei der visuellen Verarbeitung oder bei motorischen Prozessen. Auf den ersten Blick scheint es so, als sei dieses Verhalten anfälliger für Störungen in Richtung eines erhöhten Dopaminlevels, da hier bei geringeren Dosen bereits Effekte auftraten. Allerdings gilt zu beachten, dass der Syntheseinhibitor sehr schlecht wasserlöslich war und aus Stabilitätsgründen bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert werden musste. Eine verlässliche Aufnahme und daraus resultierende Verringerung der Dopaminwirkung im Gehirn kann also durchaus variabel gewesen sein, auch wenn während den zwei Tagen der Applikation die Lösungen mit Pharmakon für die Fliegen täglich neu aufgetaut und verabreicht wurden. Die Aufnahme der Lösungen wurde über eine Anfärbung dieser mit dem Farbstoff PBV und Kontrolle einer Blaufärbung der Abdomina der Fliegen kontrolliert. Es ist jedoch durchaus denkbar, dass die Tiere aufgrund der schlechten Löslichkeit und eventuellem Abbau des Inhibitors bei Raumtemperatur unterschiedliche Mengen aufgenommen hatten. Dennoch zeigte sich eine deutliche Wirkung auf die visuelle Aufmerksamkeit in beide Richtungen des Dosispektrums, ganz im Sinne einer invertierten U-Form. Besonders gut zu erkennen ist das im Vergleich der Zugewinne an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s (Abbildung 15). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine dosisabhängige Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit in Bezug auf die Dopaminwirkung im gesamten Gehirn nachgewiesen werden konnte.

Um die Abhängigkeit von der Dopaminwirkung auf Ebene der Pilzkörper für visuelle Aufmerksamkeit und entsprechender Reaktionsgeschwindigkeiten näher zu untersuchen, wurden zunächst Versuche mit Fliegen durchgeführt, deren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben auf Ebene ihrer chemischen Präsynapsen stillgelegt wurden. Hierzu wurde mit der *c739-GAL4* Treiberlinie, die in den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper exprimiert, zunächst ein Abschnitt des Tetanustoxins (*TeTc<sup>lc</sup>*, von engl.: *Tetanus Toxine light chain*) exprimiert. Diese leichte Kette des Tetanustoxins ist eine Protease, die spezifisch das vesikuläre Oberflächenprotein Synaptobrevin schneidet und dadurch die synaptische Übertragung der Präsynapsen effektiv stilllegt. Eine so gestaltete Unterbrechung der Signalübertragung in den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben wirkte sich nicht auf die basale Reaktionsgeschwindigkeit aus, erkennbar an der nicht signifikant veränderten Reaktionszeit bei einem ISI von 0,0s (Abbildung 19). Dies spricht für eine grundsätzliche Fähigkeit der Fliegen, angemessen auf die Bewegung der Landmarken zu reagieren. Allerdings besteht kein Unterschied mehr zwischen den Reaktionszeiten der einzelnen ISI. Im Gegensatz zu den Kontrollen waren die F1 Tiere der Kreuzung nicht mehr in der Lage, durch das Erscheinen der Landmarke ihre

Aufmerksamkeit zu fokussieren und bei einem ISI von 0,5s und 4,0s schneller zu reagieren, als bei einem ISI von 0,0s. Dies zeigt sich ebenfalls deutlich bei den Zugewinnen an Reaktionsgeschwindigkeit bei den ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s: Die Blockierung der synaptischen Übertragung im Muster von *c739-GAL4* führt zu einer höchst signifikanten Verringerung dieses Zugewinns, der ebenfalls nicht mehr signifikant verschieden von 0,0s ist (Abbildung 21). Dies bestätigt die Experimente von König und Kollegen (Koenig, Wolf, und Heisenberg 2016b).

Da in den Experimenten mit *TeTc<sup>lc</sup>*-Expression eine Blockierung der Synapsen während der kompletten Entwicklung und darüber hinaus erfolgte, wurden ebenfalls Fliegen getestet, die im Muster von *c739-GAL4* eine Überexpression einer temperatursensitiven Variante des *Drosophila* Orthologs von Dynamin aufwiesen (*shibire<sup>ts</sup>*), einer an der Endocytose von Vesikeln beteiligten GTPase. Bei Temperaturen unter 22 °C erlaubt dieses Protein eine normale Endocytose und damit synaptische Übertragung, bei restriktiven Temperaturen über 30 °C hingegen wird dieser Prozess blockiert und es kommt nach Depletion des Vesikel Vorrates zu einer Stilllegung der Synapse. Wurden die Fliegen erst bei permissiven Temperaturen (18 °C bis 22 °C) getestet, zeigten sie noch wildtypische Reaktionszeiten (Abbildung 20). Dieselben Fliegen unter Bedingungen mit restriktiven Temperaturen (über 28 °C) zeigten dagegen keine signifikante Verringerung der Reaktionszeiten bei den ISI von 0,5s und 4,0s im Vergleich zu 0,0s. Entsprechend fällt auch der Unterschied an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s höchst signifikant geringer aus bei einem Test unter restriktiven Temperaturen und es besteht kein signifikanter Unterschied mehr zu 0,0s. Bemerkenswert hierbei ist, dass auch unter den erhöhten Temperaturen beim Testen keine generelle Beeinträchtigung der basalen Reaktionszeit bei einem ISI von 0,0s auftrat. Allerdings war die Zahl der Fliegen, die unter diesen Bedingungen überhaupt auswertbares Flugverhalten zeigten, sehr gering und ein hoher Anteil der präparierten Fliegen musste während des Testens oder im Anschluss bei der Auswertung verworfen werden. Dies machte sich auch in der geringen Gesamtanzahl ausgewerteter Fliegen (N=10) bemerkbar, die bei beiden Temperaturen erfolgreich gewertet werden konnten.

Um diese beiden mechanistischen Grundlagen, dopaminerge Signalgebung auf der einen Seite und Funktion der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lobensysteme der Pilzkörper auf der anderen Seite, zusammen zu bringen, wurden Fliegen getestet, deren funktionale Dopaminrezeptoren (*Dop1R1*) im Muster von *c739-GAL4* mittels RNAi Expression herunterreguliert wurden. Hierzu wurden drei unterschiedliche RNAi-Linien getestet, um mögliche Verhaltensabweichungen auszuschließen, die durch sogenannte „*Off Target*“-Effekte hätten hervorgerufen werden können. Diese können auftreten, wenn der Interferenz RNA-Abschnitt, der verwendet wird, durch teilweise Homologie auch andere als die Ziel RNA beeinträchtigt, wodurch eventuelle Folgen nicht mehr nur auf die Herunterregulierung der ursprünglichen Ziel RNA zurückzuführen sein könnten. Zeigten die entsprechenden Kontrollen für die Experimente der RNAi Linien mit den Stamm Identifikationsnummern BL62193 (Abbildung 22) und BL31765 (Abbildung 23) noch ein wildtypisches Verhaltensmuster, verloren die Tiere nach Expression von *Dop1R1* RNAi in den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben die Fähigkeit, ihre Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s bzw. 4,0s zu verringern. Dies

zeigte sich ebenfalls in Bezug auf die Zugewinne an Reaktionsgeschwindigkeit, die im Fall der experimentellen Gruppen höchst signifikant geringer als bei den heterozygoten Kontrollen ausfielen und nicht mehr verschieden von 0,0s waren. Bei König und Kollegen deutete sich durch Experimente mit der pharmakologischen Inhibition aller Dop1 Rezeptoren mittels des Rezeptorantagonisten Butaclamol bereits eine Rolle der Dopaminrezeption für die visuelle Aufmerksamkeit an. Ebenfalls legten die Rettungsexperimente mit  $dDAT^{fmm}$  Fliegen eine Beteiligung dopaminergere Synapsen an den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper nahe. Da diese Effekte den CAE, nicht jedoch ICE, beeinträchtigten, sprechen auch diese Ergebnisse dafür, dass die hier festgestellte aufmerksamkeitsbedingte Reaktionszeitenveränderung einem CAE entsprechen. Im Gegensatz zu den Experimenten von König und Kollegen, die in Fliegen mit afunktionalen Dopamintransportern deren Rettung auf postsynaptischer Ebene betrieben, zeigen diese Experimente auf Ebene der tatsächlichen physiologischen Prozesse, wie sie an den dopaminergen Synapsen der Pilzkörper vorherrschen, die Notwendigkeit der korrekten Dopamin Signalgebung und Rezeption. Eine Herunterregulierung der Dop1 Rezeptoren in den Kenyonzellen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper beeinträchtigt die visuelle Aufmerksamkeit der Fliegen und damit ihre Fähigkeit zur Modulation der Reaktionszeit. Zusätzlich konnte hier gezeigt werden, dass nicht nur eine grundsätzliche chemisch synaptische Übertragung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper essentiell ist für die visuelle Aufmerksamkeit im Flug (Stilllegung der Synapsen mittels  $TeTx^{lc}$  Expression), sondern eine direkte, akute Funktion während des Fluges und der Verarbeitung der visuellen Signale notwendig ist (Stilllegung bei restriktiven Temperaturen mittels *shibire<sup>ts</sup>*).

#### 4.3 Willentliche versus unwillentliche Aufmerksamkeit

In Bezug auf die Mechanismen, die an Aufbau und Anwendung von Aufmerksamkeit im Gehirn beteiligt sind, gibt es zwei Möglichkeiten, wie jeweils auf unterschiedliche Weise die Verhaltensparameter der Zeitersparnis und Genauigkeit beeinflusst werden könnten. In vielen Verhaltensexperimenten konnte bisher nachgewiesen werden, dass Reaktionsgeschwindigkeit und die Genauigkeit (also Anzahl korrekter Reaktionen) gegeneinander abgewogen werden können und der jeweils eine Parameter auf Kosten des anderen verbessert werden kann (Fitts 1966; Lappin und Disch 1972; Swensson 1972; Wickelgren 1977). Diese Performanz lässt sich mitunter durch Training beeinflussen und ist teilweise vom Level an Intelligenz der Versuchsteilnehmer abhängig (Neubauer 1991). Betrachtet man, inwieweit visuelle Aufmerksamkeit durch externe Reize dirigiert werden kann, zeigten sich zwei denkbare Mechanismen (Prinzmetal, McCool, und Park 2005): willentliche Aufmerksamkeit beschreibt einen Mechanismus, bei dem strategisch Wahrnehmungsressourcen auf die Position gelegt werden, die am wahrscheinlichsten das spätere Ziel enthalten wird. Hierzu müssen visuelle Signale entsprechend vorgefiltert und dann an höhere Hirnzentren weitergeleitet werden. In *Drosophila* konnte gezeigt werden, dass etwa im Bereich selektiver visueller Aufmerksamkeit die Summenpotentiale von den optischen Loben auf jeweils der Seite eine erhöhte Aktivität aufwiesen, die

mit dem ausgeführten Verhalten (also einer Reaktion auf das Signal im gleichen Sichtfeld) korrelierten (Tang und Juusola 2010). Dies würde mit der Theorie der willentlichen Aufmerksamkeit zusammenpassen. Unwillentliche Aufmerksamkeit hingegen beschreibt eine reflexartige Zuwendung zu einem Ziel, die ebenfalls auftritt wenn ein Hinweisreiz räumlich getrennt davon präsentiert wurde. Der Unterschied in den erwähnten messbaren Parametern beider Mechanismen besteht darin, dass willentliche Aufmerksamkeit sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch die Genauigkeit der Reaktionen beeinflusst. Unwillentliche Aufmerksamkeit hingegen verbessert zwar die generelle Reaktionsgeschwindigkeit, jedoch unabhängig von der Performanz bei der Genauigkeit. Die Repräsentation der Wahrnehmung wird im letzteren Fall nicht beeinträchtigt, es wird lediglich die Entscheidung beeinflusst, auf welche Reize reagiert werden sollte.

Im für diese Arbeit verwendeten Paradigma zur aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeitenmessung zeigte sich bei der Auswertung der prozentualen korrekten Reaktionen bei den Versuchen mit Pharmakologischer Behandlung, dass weder zwischen den jeweiligen ISI innerhalb einer Gruppe (mit der Ausnahme der Gruppe nach Gabe von 1,0 mg/ml 3-Iodotyrosin) noch zwischen den einzelnen pharmakologisch behandelten Gruppen als Folge der Verfütterung eine signifikante Veränderung auftrat (Abbildung 17, Abbildung 18). Der signifikante Unterschied zwischen den korrekten Entscheidungen bei einem ISI von 0,0s und 0,5s nach der Gabe von 1,0 mg/ml 3-Iodotyrosin zeigt sich jedoch nicht in einem Unterschied zwischen den Werten bei einem ISI von 0,5s im direkten Vergleich unterschiedlicher Konzentrationen. Dies spricht dafür, dass es sich hierbei nicht um einen echten Effekt handelt, der durch die Gabe des Pharmakons hervorgerufen wurde. Die Tatsache, dass weder generelle Unterschiede der Anzahl korrekter Entscheidungen (zwischen den ISI innerhalb einer Konzentrationsgruppe) noch Unterschiede zwischen den ISI nach der Verabreichung der Pharmaka auftreten, spricht dafür, dass der hier untersuchte Mechanismus in den Bereich der unwillentlichen Aufmerksamkeit fällt. Das bedeutet, die Reaktion auf die auftretende Landmarke wird über den Dopaminspiegel möglicherweise nicht durch eine Veränderung der Repräsentation wahrgenommener Reize gesteuert, sondern in einem höheren Hirnzentrum auf Ebene der Entscheidung, welche der ankommenden Reize in ein Verhalten umgesetzt werden sollen, reguliert.

#### 4.4 Ein kritisches Zeitfenster während der Entwicklung für die gesunde Ausbildung neuronaler Aktivität

Eine wichtige Fragestellung bei der Analyse von Störungen neuronaler Systeme und daraus resultierender Krankheitsbilder bildet immer auch die nach der Entstehung. Man geht mittlerweile davon aus, dass neben einer in der Regel vorhandenen genetischen Disposition zu gewissen Teilen auch Prozesse und Einflüsse während der Entwicklung eine Rolle bei der Entstehung von psychiatrisch relevanten Störungen spielen können. So konnte ursprünglich an Ratten gezeigt werden, dass etwa Stress während der frühen neonatalen Phase zu bis ins adulte Stadium anhaltenden Veränderungen auf Ebene

der Glucocorticoidrezeptoren führt. Dies führt bei den erwachsenen Tieren unter anderem zu einer erhöhten Anfälligkeit für weiteren Stress und Depression (Holsboer 2000; Levine und Mullins 1966).

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS, auch als Form ohne Hyperaktivität vorkommend) wird mittlerweile davon ausgegangen, dass sich in Betroffenen teilweise eine Unterentwicklung in bestimmten Gehirnarealen mit dopaminergen Neuronen nachweisen lässt (Hoogman et al. 2017; Kim et al. 2010). Eine gestörte Funktion aufgrund durch äußere Einflüsse gestörter Entwicklung des dopaminergen Systems wäre also durchaus denkbar. Im Laufe neuronaler Entwicklung des Menschen werden die Neurone in eine Vielzahl verzweigt verbundener Netzwerke, Schaltkreiseinheiten, Schichten und funktionale Gebiete integriert und eingebunden (Goodhill 2016; Hassan und Hiesinger 2015; Sur und Rubenstein 2005). Es gibt Anzeichen dafür, dass dabei eine verhältnismäßig kleine Gruppe von etwa 19.000 Genen lediglich die Rahmenbedingungen für diese Entwicklung festlegt und neuronale Interaktion und Modulationen durch Umwelteinflüsse im weiteren Verlauf die Verschaltung der Neurone beeinflussen (Ezkurdia et al. 2014). Die grundlegende Eigenschaft, sich an wechselnde Umwelteinflüsse anzupassen, ist zunächst mit Sicherheit für ein funktionales, leistungsfähiges Gehirn sinnvoll und es ist daher nicht verwunderlich, dass gerade Gehirne sich entwickelnder Kinder sehr sensibel für Umwelteinflüsse sind. Viele solcher Umweltfaktoren können allerdings in gewissem Ausmaß nachteilige Auswirkungen auf die Neuroentwicklung haben, wie etwa frühkindliche Traumata oder maternaler Stress (Miranda und Sousa 2018; Tyborowska et al. 2018), Toxine (Manto und Perrotta 2018; Singh et al. 2018), Ernährung (Gabbianelli und Damiani 2018; Ramel und Georgieff 2014) sowie epigenetische Faktoren (Berson et al. 2018; Jobe und Zhao 2017). Bis ein menschliches Gehirn vollständig entwickelt ist, dauert es mehr als 20 Jahre mit unterschiedlichen Entwicklungsprofilen für verschiedene Areale, wobei die ersten 3 Jahre besonders entscheidend sind (Collin und van den Heuvel 2013; van Dyck und Morrow 2017). Auf den ersten Blick scheint die neuronale Entwicklung von *Drosophila* grundlegende Unterschiede zu der des Menschen aufzuweisen. Angefangen bei der Zahl der Neurone (ca. 100.000 Neurone bei *Drosophila* und ca. 85 Mrd beim Menschen) bis hin zu den larvalen Entwicklungsstadien und der anschließenden Pupalphase durchlaufen auch die Nervensysteme vom Embryo zum erwachsenen Individuum verschiedene Entwicklungen. Dennoch finden sich mechanistische und molekulare Gemeinsamkeiten, die *Drosophila* zu einem nützlichen Modellorganismus für die Untersuchung genereller und gestörter Neuroentwicklung machen (Spindler und Hartenstein 2010; Sprecher 2012; van der Voet et al. 2014). Ebenso scheint es in *Drosophila* eine Beeinflussung der Neuroentwicklung durch äußere Faktoren wie etwa Ernährung oder Umgebungsreize zu geben (Mellert et al. 2016; Spéder, Liu, und Brand 2011; Yuan et al. 2011). Neben der Plastizität spielt ebenfalls homöostatische Kontrolle in Neuronen, speziell an Synapsen, eine entscheidende Rolle bei der korrekten Entwicklung und Funktion des Gehirns (Maffei und Turrigiano 2008; Turrigiano 2017; Turrigiano und Nelson 2004). Auch in *Drosophila* wird diesbezüglich auf die Entwicklung und Ausprägung homöostatischer Mechanismen in Neuronen geachtet (Frank et al. 2013; Newman et al. 2017). Eine Möglichkeit, langfristige Verhaltensänderungen durch non-normative

Aktivierung einer Gruppe von Neuronen herbeizuführen zeigten Calcagno und Kollegen sowie Ferguson und Kollegen in *Drosophila*: eine transiente Dysregulation dopaminergener Neurone während der Entwicklung durch Expression und Aktivierung temperatursensitiver Ionenkanäle führte zu einer Beeinträchtigung von aufmerksamkeitsähnlichen Verhaltensweisen (Calcagno et al. 2013; Ferguson et al. 2017). Um die an visueller Aufmerksamkeit beteiligten dopaminergen Neurone näher zu definieren und deren Anfälligkeit für Perturbationen während der Entwicklung zu analysieren, wurden verschiedene GAL4-Linien ausgesucht, die in unterschiedlichen Populationen dopaminergener Neurone exprimieren, und in ihrem Expressionsmuster temperatursensitive TrpA1 Kanäle exprimiert. Die Linie *Ddc*-GAL 4 exprimiert GAL4 unter der Kontrolle der regulatorischen Sequenzen des Gens für die Dopadecarboxylase, einem Schlüsselenzym der Dopaminsynthese. Von den so adressierten etwa 220 Neuronen pro Hemisphäre sind etwa 26 bis 29 serotonerg und bis zu 75 der restlichen Neurone pro Hemisphäre (wahrscheinlich jedoch wesentlich weniger) können dopaminerg sein (Li et al. 2000; Sitaraman et al. 2008). Die Linie GMR61H03, eine mittels phiC31-Integrase erstellte Linie, exprimiert GAL4 in einer kleinen Anzahl (~20 pro Hemisphäre) dopaminergener Neurone vornehmlich aus den PAL, PPL und PPM Clustern (Xie et al. 2018). Die split-GAL4 Linie MB301b beinhaltet Neurone (3 bis 9 pro Hemisphäre), die vom dopaminergen PAM Cluster auf die  $\alpha$ ,  $\beta$ - und  $\beta'$ -Loben der Pilzkörper projizieren (Aso et al. 2014). Für alle drei Linien zeigte sich zunächst ein wildtypisches Verhalten der Kontrollen (Abbildung 28). Wurde in F1 Tieren der Kreuzungen mit einer UAS-*TrpA1* Linie ein temperatursensitiver Calciumkanal exprimiert, ließ sich über eine Veränderung der Temperatur während der Aufzucht die Aktivität dieser Neurone beeinflussen. Wurden die Fliegen während der Aufzucht bei einer Temperatur von 18 °C für 24 h zwei Tage nach der Pupariumsformation in einen Klimaschrank mit 30 °C überführt, zeigte sich in den anschließenden Flugexperimenten eine deutliche Beeinträchtigung der Reaktionsverbesserung der Fliegen mit einer Expression im Muster von *Ddc*-GAL4 (Abbildung 25). Diese Beeinträchtigung blieb auch in einem Alter von 8 Tagen noch bestehen. Eine ähnliche Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeiten nach vorangegangener Temperaturaktivierung während der Entwicklung zeigte sich für die F1 Tiere der Kreuzungen von UAS-*TrpA1* mit der GMR61H03 Linie (Abbildung 26) und MB301b Linie (Abbildung 27). Betrachtet man die Entwicklung von *Drosophila* bei 18 °C, so fällt der Zeitpunkt der Temperaturaktivierung in die Pupalphase 4 bis Pupalphase 7 (Chyb und Gompel 2013). Zu diesem Zeitpunkt sind die Anlagen der Pilzkörper  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lobensysteme bereits angelegt. Das larvale Gehirn von *Drosophila* enthält sechs Gruppen primärer dopaminergener Neurone, die alle bis in das adulte Gehirn bestehen bleiben und teilweise während der Larvalentwicklung an Zellzahl zunehmen und ausdifferenzieren, teilweise während der frühen Pupalphase Dopamin positiv werden. Einige wenige sekundäre dopaminerge Neurone, die während der Larvalphase erst angelegt werden, werden während der späten Pupalphase Dopamin positiv (Hartenstein et al. 2017). Zu dem Zeitpunkt der temperaturabhängigen Aktivierung in diesen Experimenten sind also höchstwahrscheinlich die Anlagen der dopaminergen Neurone, die von den Treibern angesprochen werden, bereits vorhanden und in Prozessen der Netzwerkkonsolidierung

und Ausdifferenzierung inbegriffen. Eine übermäßige temperaturabhängige Aktivierung dieser Neurone während solcher kritischer Entwicklungsprozesse könnte also im Folgenden dazu führen, dass die spätere Funktion dieser Netzwerke langfristig beeinträchtigt wird. Es ist dabei durchaus möglich, dass die Expressionsmuster vor allem der GMR61H03 Linie und der MB301b Linie nicht zwangsläufig die gleichen Populationen dopaminergener Neurone enthalten. Dennoch weisen alle drei Linien Vernetzungen zu den  $\beta$ -Loben der Pilzkörper auf, was eine stärkere Beteiligung an visueller Aufmerksamkeit dieser Kenyonzellen im Gegensatz zu denen der  $\alpha$ -Loben nahelegt. Es wäre allerdings auch denkbar, dass eine Verbindung über weitere Interneurone zu den  $\alpha$ -Loben nach wie vor eine Beteiligung beider Lobensysteme bedingt. Da mit allen drei Linien eine Beeinflussung der visuellen Aufmerksamkeit erzielt werden konnte, wäre denkbar, dass entweder eine zusätzliche Interaktion über Interneurone zwischen den dopaminergen Populationen vorliegt, oder der generelle dynamische Wirkspiegel von Dopamin an den Kenyonzellen entscheidend für die visuelle Aufmerksamkeit ist und durch mehrere verschiedene Populationen bewerkstelligt wird. Ein Modell nicht im Sinne klassischer chemischer, isolierter Synapsen sondern im Sinne einer synaptischen Berieselung (Gewebehormonwirkung von Dopamin), bei der schon geringe Perturbationen einiger weniger Partner des Systems gravierende Folgen für die korrekte Funktionalität haben können, wäre hierbei denkbar.

Um herauszufinden, ob die durch TrpA1 Aktivierung hervorgerufene spätere Beeinträchtigung im Bereich einer Unterfunktion des dopaminergen Systems liegen, wie es beispielsweise bei ADHS der Fall wäre, wurden Fliegen mit temperaturaktivierten Kanälen in *Ddc*-GAL4 positiven Neuronen im Vorfeld an die Verhaltenstests mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin gefüttert (Abbildung 7). Es zeigte sich, dass bei einer Konzentration von 2,5 mg/ml des Dopaminvorläuferproduktes L-3,4-Dihydroxyphenylalanin der entstandene Defekt in Form von einer größeren Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s teilweise wieder dem wildtypischen Niveau angenähert werden konnte (Abbildung 29, Abbildung 30). Bei einer noch höheren Konzentration von 5,0 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin war zunächst kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Reaktionszeiten bei einem ISI von 0,0s und 0,5s vorhanden, mit einem Wert von  $p=0,0535$  ist allerdings eine klare Tendenz hin zu wildtypischen Verhältnissen erkennbar. Betrachtet man die Zugewinne an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s, bestand sowohl nach einer Gabe von 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin als auch 5,0 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin ein signifikanter Unterschied zu ISI = 0,0s. Diese Experimente zusammengenommen zeigen zunächst, dass durch die transiente Aktivierung dopaminergener Neurone während der frühen Pupalentwicklung langanhaltende Beeinträchtigungen der visuellen Aufmerksamkeit hervorgerufen werden. Dies betrifft sowohl *Ddc*-GAL4 positive Neurone als auch Neurone, die von den Linien GMR61H03-GAL4 und der split-GAL4 Linie MB301b adressiert werden. Die Experimente mit späterer Verfütterung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin im Vorfeld der Verhaltenstests zeigt, dass eine akute Überaktivierung der Neurone während der Entwicklung im späteren Verlauf zu einer Unterfunktion des dopaminergen Systems führt. Die entstandenen Defekte der visuellen Aufmerksamkeit ließen sich durch die Gabe einer

gewissen Menge an L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, die in wildtypischen Tieren zu Defekten aufgrund überaktiver Dopaminsignale führten (Abbildung 14), wieder verbessern. Dies deckt sich mit dem Modell der Corticosteroid Theorie von Depression, wo eine Überaktivierung der stressbedingten Cortisolausschüttung zu einer späteren Unterfunktion der für eine negative Rückkopplung verantwortlichen Corticosteroidrezeptoren führt (Holsboer 2000). Auf die Frage, wie genau der Kompensationsmechanismus in Folge der dopaminergen Überaktivierung aussehen könnte, soll im Folgenden noch genauer eingegangen werden.

Einige Experimente an Mäusen zeigten, dass eine non normative Stimulation mit audiovisuellen Reizen während der neonatalen Phase zu einer Beeinträchtigung diverser Verhaltensweisen führte, die auch bei Störungen aus dem Impulskontrollspektrum auftreten. So zeigten die Mäuse erhöhte Aktivität und Risikoverhalten, ein verringertes Kurzzeitgedächtnis und reduzierte kognitive Fähigkeiten (Christakis, Ramirez, und Ramirez 2012). Die Forscher schlossen daraus, dass eine Stimulation mit bestimmten Reizen während der Entwicklung in einem kritischen Zeitfenster bei einem sich entwickelnden Gehirn zu späteren, neurokognitiven Dysfunktionen führen kann. In Anlehnung an diese Experimente wurde für die Fliegen eine Arena zur non-normativen Stimulation mit 5 Hz Lichtstimulationsreizen konzipiert. Diese Reize erfolgten in einer Sequenz pseudorandomisierter 5 Minuten Intervalle für insgesamt 7 h während des Tages. Tatsächlich zeigte sich, dass eine solche Stimulation während der gesamten Pupalphase und frühen adulten Phase nach der Eklosion zu Defekten der visuellen Aufmerksamkeit führte, die vergleichbar mit den Experimenten der transienten Aktivierung von TrpA1 Kanälen in dopaminergen Neuronen war (Abbildung 31, Abbildung 32). Die Fliegen waren bei einem ISI von 0,5s signifikant langsamer; es bestand kein Unterschied mehr zu der Reaktion bei einem ISI von 0,0s. Auch hierbei blieb die Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,0s unverändert, die Fliegen waren also nicht generell langsamer oder aufgrund ihrer visuellen oder motorischen Fähigkeiten eingeschränkt. Eine Stimulation während der Larvalphase hingegen hatte keinen Effekt. Die durch Stimulation mit Lichtreizen hervorgerufenen Beeinträchtigungen blieben ebenfalls in älteren Fliegen mit einem Alter von 14 Tagen bestehen, was dafür spricht, dass das aus dem Gleichgewicht gebrachte System sich nicht oder nur sehr langsam erholt (Abbildung 33). Eine entsprechende Stimulation für drei Tage in ausgewachsenen Tieren (10 Tage alt) führte hingegen zu keinerlei Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeiten.

Der genaue Charakter der Stimulationsreize scheint hierbei von einer gewissen Bedeutung zu sein. Eine Stimulation mit der gleichen Lichtmenge an Dauerlicht anstatt einem 5 Hz Flicker Reiz führte nicht zu einer Beeinträchtigung des Verhaltens (Abbildung 35). Es ist denkbar, dass Adaptationsprozesse in diesem Fall eine Überaktivierung bestimmter Neurone verhindern. Ebenfalls ist denkbar, dass im Gegensatz zu einem gleichbleibenden Lichtreiz die 5 Hz Stimulation in pseudorandomisierten Intervallen bestimmtes reaktives Verhalten auslöst (etwa veränderte Aktivität), was seinerseits wiederum eine non-normative Stimulation bestimmter Neuronengruppen fördert. Um hinter den Mechanismus zu kommen, wie eine Stimulation mit den Lichtreizen zu einer lang anhaltenden Störung



der visuellen Aufmerksamkeit im Flug führt, wurden zunächst Versuche mit einer Verfütterung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, ähnlich den Experimenten mit TrpA1-bedingter Aktivierung von Neuronen, durchgeführt. Es zeigte sich, dass der durch Lichtstimulation hervorgerufene Phänotyp in Form von einer verlangsamten Reaktion bei einem ISI von 0,5s sich durch die Gabe von 2,5 mg/ml L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder verbessern ließ (Abbildung 36). Die Verringerung an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s vergrößerte sich hoch signifikant. Dies zeigt, dass die durch Lichtstimulation hervorgerufenen Defekte auf einer späteren Unterfunktion des dopaminergen Systems beruhen und sich entsprechend durch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Gabe verbessern lassen.

Um herauszufinden, ob eine Beeinträchtigung des dopaminergen Systems nach Lichtstimulation ebenfalls an den Loben der Pilzkörper auftritt, wurde das Dop1R1-TANGO System zur histologischen Analyse verwendet. Hierbei wird ein Reporter gen, in diesem Fall RFP, durch einen synthetischen Signalweg aktiviert, bei dem der bakterielle Transkriptionsfaktor LexA kovalent an den exogen exprimierten Dop1R1 Rezeptor gekoppelt wurde (siehe Abbildung 11) (Inagaki et al. 2012). Dies bedeutet, dass in den Zellen mit exprimiertem Dop1R1-TANGO System umso mehr RFP gebildet wird, je mehr Dopaminsignale an den entsprechenden Synapsen ankommen. Bei einer quantitativen Auswertung der so generierten RFP Signale zeigte sich, dass die Fliegen direkt nach der Behandlung mit 5 Hz Lichtreizen eine erhöhte Dopaminsignalgebung an den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben aufwiesen im Vergleich zur Kontrolle (Abbildung 37B). Dies bedeutet, dass die Situation mit Stimulation durch Lichtreize vergleichbar sein könnte mit der transienten Temperaturaktivierung dopaminergener Neurone mittels TrpA1 Kanälen. Auch hier wurden die dopaminergen Neurone während der Entwicklung übermäßig aktiviert, was im Folgenden zu einer anhaltenden Veränderung des dopaminergen Systems führte. Weiterhin offen bleibt die Frage, worin diese anhaltenden Veränderungen bestehen. Die Dop1R1-Tango Analyse von Fliegen im Alter von 12 Tagen, die am ersten Tag nach der Eklosion eine Stimulation mit Lichtreizen erfahren hatten (und daher eine Beeinträchtigung des dopaminergen Systems und damit der visuellen Aufmerksamkeit aufweisen sollten), ergab keinen signifikanten Unterschied in der Dopaminsignalgebung auf die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper (Abbildung 37D). Es ist durchaus denkbar, dass aufgrund der akut erhöhten Dopaminsignalgebung während der Entwicklung andere Anpassungsmechanismen aktiviert wurden, etwa auf Rezeptorebene. In Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass Stress die Dichte von Dopaminrezeptoren vom D1 Typ je nach betroffenem Hirnareal entweder erhöhen oder verringern konnte (Cabib et al. 1998). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Stimulation während der Pupalphase und frühen Adultphase nach der Eklosion zu einer Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit führt, die auf eine Unterfunktion des dopaminergen Systems zurückzuführen ist und sich durch Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder verbessern lässt. Eine akute Folge der Lichtstimulation scheint eine Erhöhung der dopaminergen Signalgebung auf die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper zu sein, ein Mechanismus der damit vergleichbar mit der temperaturgesteuerten Überaktivierung von Neuronen mittels TrpA1 Kanälen ist.

#### 4.5 Die Rolle von Cryptochrom bei der durch Überstimulation mit Lichtreizen hervorgerufenen Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit

Wie also kann eine Stimulation mit Lichtreizen zu einer Aktivierung dopaminerger Neurone führen? Betrachtet man sich den frühestmöglichen Zeitraum, in dem eine Beeinträchtigung des Verhaltens durch Stimulation möglich ist (Tag 1 und Tag 2 nach der Pupariumformation, Abbildung 32), so sind zwar die potentiellen dopaminergen Zielneurone und nachgeschaltete Neuropile der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper bereits angelegt (Kunz et al. 2012), nicht jedoch ein funktionales visuelles Verarbeitungssystem. Experimente bezüglich des Zeitpunktes, ab dem eine elektrische Antwort der Photorezeptoren messbar war, ergaben, dass dies bei einer Aufzucht bei 25 °C erst 82h nach der Verpuppung der Fall ist (Hardie et al. 1993). Eine Messung mit nicht invasiven Methoden (ERG) war sogar erst 87 h nach der Pupariumformation möglich. Betrachtet man sich das Emissionsspektrum der verwendeten LEDs zur Stimulation (Abbildung 6), fällt ein hoher Blauanteil auf. Dies legte die Vermutung nahe, dass eventuell das blaulichtsensitive Cryptochrom eine Rolle spielen könnte. Für Cryptochrom, das ursprünglich als Lichtsensor in Neuronen auffiel, die an der Feinabstimmung von Tagesrhythmik beteiligt sind, und das als Magnetsensor in der Diskussion steht (Gegear et al. 2008; Michael et al. 2017; Yoshii et al. 2008), konnte gezeigt werden, dass Cryptochrom-positive Neurone auch direkt durch Blaulicht-Bestrahlung aktiviert werden können (Fogle et al. 2011). In Bezug auf Dopamin, was mitunter an tagesabhängiger Aktivität und Rhythmik beteiligt ist, konnte ebenfalls eine Verbindung zwischen Cryptochrom und dopaminergen Systemen gezeigt werden (Kumar, Chen, und Sehgal 2012). Eine Beteiligung an der in diesen Experimenten gezeigten Beeinträchtigung dopaminerger Neurone durch Lichtstimulation während der Entwicklung wäre so zumindest theoretisch denkbar, auch hinsichtlich des Absorptionsspektrums von *Drosophila* Cryptochrom im Bereich um 450nm (Ozturk et al. 2011). Um eine Beteiligung von Cryptochrom an den durch Lichtstimulation hervorgerufenen Effekten zu analysieren, wurden daher Tiere im Verhalten nach vorangegangener Stimulation mit 5 Hz Lichtreizen getestet, die Cryptochrom RNAi entweder über einen *elav<sup>c155</sup>*-GAL4 Treiber panneural exprimierten oder über *Ddc*-GAL4 nur in einer Gruppe von serotonergen und dopaminergen Neuronen. Bei den Experimenten ist zunächst auffallend, dass selbst die mit Lichtreizen stimulierten Kontrollen im Vergleich zu vorangegangenen Experimenten einen schwächeren Phänotyp bezüglich ihrer Beeinträchtigung visueller Aufmerksamkeit zeigten. Man erkennt eine deutliche Verringerung des Zugewinns an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s nach entsprechender Lichtstimulation (Abbildung 39, Abbildung 41). Allerdings bleiben Unterschiede zu den ISI bei 0,0s bestehen und die verbleibenden Zugewinne an Reaktionszeiten sind signifikant verschieden zu 0,0s. Dies deutet darauf hin, dass zu dem Zeitpunkt dieser Experimente möglicherweise etwas an dem Stimulationsaufbau defekt war. In der Tat fiel bei Folgeexperimenten einen Monat später der blaue LED Anteil komplett aus und die Arena musste neu konstruiert werden (wahrscheinlich aufgrund defekter elektrischer Kontakte). Dennoch lässt sich ein messbarer Effekt aufgrund von Lichtstimulation feststellen. Betrachtet man nun zunächst die Ergebnisse der F1 Tiere, die Cryptochrom

RNAi panneural exprimiert hatten, zeigt sich nach Lichtstimulation ein komplett wildtypisches Verhalten (Abbildung 40, Abbildung 41). Die Verringerung an Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s ist nach Lichtstimulation vergleichbar mit dem der Tiere, die keine Lichtstimulation erfahren haben. Im Falle einer Cryptochrom RNAi Expression im Muster von *Ddc*-GAL4 zeigt sich hingegen ein Bild ähnlich dem der heterozygoten Kontrollen. Dies spricht dafür, dass Cryptochrom positive Neurone an einer Aktivierung der dopaminergen Neurone beteiligt sind, die wiederum visuelle Aufmerksamkeit auf Ebene der Pilzkörper steuern; Cryptochrom wirkt jedoch nicht in den dopaminergen Neuronen selbst wirkt. Es wäre durchaus denkbar, dass Cryptochrom positive Neurone, die eine Rolle bei der Feinjustierung von Tagesrhythmik spielen, von den Lichtreizen beeinflusst werden und zusätzlich zur dortigen Veränderung weitere Auswirkungen unter anderem auf die dopaminergen Neurone haben, die den Pilzkörper innervieren. In Bezug auf ADHS konnte gezeigt werden, dass viele Betroffene ebenfalls unter einem gestörten Schlafverhalten leiden und in manchen Fällen eine Behandlung gestörter Schlafsymptome ebenfalls zu einer Verbesserung des ADHS Phänotyps führte (Cortese et al. 2006; Golan et al. 2004; Shur-Fen Gau und Shur-Fen 2006). Es ist dabei unklar, ob eine neuronale ADHS Symptomatik das Schlafverhalten beeinflusst, oder ob ein neuronal gestörtes Schlafverhalten weitreichende Einflüsse auf weitere neuronale Systeme und Funktionen hat, oder eine wechselseitige Beeinflussung in beide Richtungen stattfindet. Diesbezüglich könnten in Zukunft weitere Experimente hinsichtlich des Schlafverhaltens bei *Drosophila* und dadurch beeinflusster visueller Aufmerksamkeit durchgeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein neues Paradigma zur Analyse visueller Aufmerksamkeit bei *Drosophila melanogaster* anhand der Messung von Reaktionszeiten in einem Flugsimulator konzipiert werden. Es wurde gezeigt, dass die visuelle Aufmerksamkeit die Reaktionsgeschwindigkeit von Folgebewegungen nach vorangegangenen Hinweisreizen positiv beeinflusst, nicht jedoch die Reaktionshäufigkeit oder –genauigkeit. Des Weiteren konnte die Notwendigkeit dopaminerger Signale auf die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lobensysteme der Pilzkörper für eine korrekte Funktionsweise visueller Aufmerksamkeitsprozesse bestätigt und das beteiligte dopaminerge System konkretisiert werden. MB301B–GAL4 ist eine split GAL4 Linie, die nur wenige dopaminerge Zellen pro Hemisphäre adressiert (3 bis 11), die die  $\beta$ - und  $\beta'$ -Loben der Pilzkörper innervieren, nicht jedoch die  $\alpha$ -Loben. Damit fällt den  $\beta$ -Loben die entscheidende Rolle bei der visuellen Aufmerksamkeit zu. Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass eine akute Funktionsweise der synaptischen Übertragung dieses Lobensystems essentiell ist, da sowohl eine generelle Inaktivierung mittels Expression der leichten Kette des Tetanustoxins als auch eine temperaturgesteuerte akute Inaktivierung über *shibire<sup>ts</sup>* zu einer Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit führte.

Experimente zur transienten Überaktivierung dopaminerger Neurone zeigten, dass Veränderungen der Aktivität in diesen Neuronen während einer prägenden Phase in der Entwicklung zu langfristigen Beeinträchtigungen der visuellen Aufmerksamkeit führten. Dabei lag die Ursache dieser Beeinträchtigung in einer verminderten dopaminergen Wirkung, da sich die Defekte durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) wieder verbessern ließen.

In Anlehnung an Versuche zur nicht-normativen Stimulation von Mäusen mit audiovisuellen Reizen konnte ein Paradigma für *Drosophila* mit 5 Hz Lichtstimulation etabliert werden, mit dem sich die visuelle Aufmerksamkeit durch Reizung während der Pupalphase und frühen Adultphase nach der Eklosion nachhaltig beeinträchtigen ließ. Eine ähnliche Stimulation während der Larvalphase oder späten Adultphase hatte keine vergleichbaren Effekte zur Folge, ebenso nicht eine Stimulation mit einer vergleichbaren Lichtmenge Dauerlicht anstelle der 5 Hz Flickerreize. Die so erzeugten Beeinträchtigungen visueller Aufmerksamkeit ließen sich ebenfalls durch die Gabe von L-DOPA wieder verbessern, was auf eine verringerte Wirkung im Bereich des dopaminergen Systems als Folge der Lichtstimulation ähnlich der Aktivierung von TrpA1 Kanälen in dopaminergen Neuronen hindeutet. Eine histologische, quantitative Analyse mit Hilfe des Dopamin-TANGO Reportersystems zeigte, dass es während der Reizung mit 5 Hz Lichtreizen zu einer vermehrten dopaminergen Signalgebung an den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Loben der Pilzkörper kommt. In gealterten Fliegen, die während der Pupalentwicklung überstimuliert worden waren, ließ sich jedoch kein veränderter Dopaminspiegel mehr nachweisen, was auf einen oder mehrere Kompensationsmechanismen auf anderer Ebene als der synaptischen Dopaminausschüttung hindeutet.

Experimente mit Fliegen, deren Cryptochromlevel mittels RNA-Interferenz panneural herunterreguliert wurde, zeigten, dass das lichtempfindliche Cryptochrom eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung der Neuronen durch Lichtstimulation zu spielen scheint; diese Tiere waren komplett resilient gegen eine Überstimulation in ihrer sensitiven Phase. Eine Herunterregulierung in *Ddc*-GAL4 Neuronen hingegen hatte keine Auswirkung; diese Tiere ließen sich nach wie vor durch Lichtstimulation beeinträchtigen. Dies legt nahe, dass Cryptochrom-positive Neurone die relevanten dopaminergen Neurone beeinflussen, mithin stromaufwärts im System liegen, Cryptochrom also nicht direkt in dopaminergen Neuronen wirkt.

## 6 Summary

This work started out with the design of a novel paradigm for evaluating visual attention in *Drosophila melanogaster* at a wingbeat analyzer. Evaluation is based on the analysis of delay times between the appearance of an attractive landmark in the visual field of the fly, the start of landmark rotation and the onset of the fly's following behavior. Visual attention elicited by cuing shortens the delay to the onset of flight maneuvers initiated to follow a rotating landmark; however, it does not increase the precision in directionality nor the frequency of occurrence of this following behavior. These attention processes are indeed dependent on dopaminergic signaling onto the  $\alpha$ - and  $\beta$ -lobe systems of the mushroom bodies, as has been shown in earlier studies. The relevant parts of the system have been further characterized here. With the help of the split-GAL4 line MB301B-GAL4 the relevant dopaminergic cells have been concretized to between 3 and 11 cells per hemisphere, which address the  $\beta$ - and  $\beta^+$ -lobes of the mushroom bodies but not the  $\alpha$ -lobes. Consequently, the  $\beta$ -lobes are exclusively relevant for bringing about visual attention. Moreover, it is shown that the synaptic output of the lobe system is acutely required, as permanent inactivation of its chemical synapses via tetanus light chain as well as temperature-controlled inactivation via *shibire<sup>ts</sup>* led to a loss of visual attention.

Transient over activation of dopaminergic neurons at different time periods revealed a critical time window during which non-normative activity of these neurons led to long-lasting deficits in visual attention. The deficits are caused by a diminished effectiveness of dopaminergic signaling, as they can be ameliorated by feeding L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA).

By adapting experiments employing non-normative audiovisual stimulation of mice, a paradigm has been developed for stimulating *Drosophila* with 5 Hz light pulses. Respective stimulation of wild-type flies during the pupal or early adult phase immediately after eclosion resulted in a loss of visual attention. A comparable stimulation during larval or later adult phases was not effective. Moreover, the same amount of light as in the pulses but administered as constant illumination was also not effective in disturbing visual attention. Disturbed visual attention following pulsed-light stimulation in the critical phase could be reestablished by feeding L-DOPA. Therefore, light stimulation had the same effect for the dopaminergic system as over activation of the system by activation of ectopically expressed TrpA1 channels. Histological quantitative analysis with the help of the dopamine-TANGO reporter system proved increased dopaminergic signaling during the 5 Hz light stimulation at the  $\alpha$ - and  $\beta$ -lobes of the mushroom bodies. In older flies, however, which had been stimulated in the critical time window during their pupal development, changes in dopamine signaling were no longer evident. This points to compensation mechanisms at levels other than the synaptic dopamine release at the synapses to the mushroom body lobes.

Flies with panneural down-regulation of *cryptochrome* using RNA interference were completely resilient to visual overstimulation during the critical phase. Thus, Cryptochrome seems to be the relevant light sensor. However, down-regulation of *cryptochrome* in the pattern of *Ddc*-GAL4 resulted in flies

that were sensitive to visual overstimulation. Therefore, Cryptochrome-positive neurons reside upstream of the relevant dopaminergic neurons and influence those, but Cryptochrome is not expressed in the dopaminergic neurons themselves.

## 7 Literatur

- Adams, M. D., Celniker, S. E., Holt, R. A., Evans, C. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P. G., Scherer, S. E., Li, P. W., Hoskins, R. A., Galle, R. F., et al. 2000. „The Genome Sequence of *Drosophila melanogaster*.“ *Science* 287 (5461): 2185. <https://doi.org/10.1126/science.287.5461.2185>.
- Ahmad, M. und Cashmore, A. R. 1993. „HY4 Gene of *A. Thaliana* Encodes a Protein with Characteristics of a Blue-Light Photoreceptor.“ *Nature* 366 (6451): 162–66. <https://doi.org/10.1038/366162a0>.
- Akinbami, L. J., Liu, X., Pastor, P. N. und Reuben, C. A. 2011. „Attention Deficit Hyperactivity Disorder among Children Aged 5-17 Years in the United States, 1998-2009.“ *NCHS Data Brief*, Nr. 70 (August): 1–8.
- Alekseyenko, O. V., Chan, Y.-B., Li, R. und Kravitz, E. A. 2013. „Single Dopaminergic Neurons That Modulate Aggression in *Drosophila*.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (15): 6151–56. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303446110>.
- Aso, Y., Hattori, D., Yu, Y., Johnston, R. M., Iyer, N. A., Ngo, T.-T., Dionne, H., Abbott, L., Axel, R., Tanimoto, H., et al. 2014. „The neuronal architecture of the mushroom body provides a logic for associative learning.“ Herausgegeben von Leslie C Griffith. *eLife* 3 (Dezember): e04577. <https://doi.org/10.7554/eLife.04577>.
- Baik, L. S., Au, D. D., Nave, C., Foden, A. J., Enriquez-Villalva, W. K. und Holmes, T. C. 2019. „Distinct Mechanisms of *Drosophila* CRYPTOCHROME-Mediated Light-Evoked Membrane Depolarization and in Vivo Clock Resetting.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116 (46): 23339–44. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905023116>.
- Bainton, R. J., Tsai, L. T.-Y., Singh, C. M., Moore, M. S., Neckameyer, W. S. und Heberlein, U. 2000. „Dopamine Modulates Acute Responses to Cocaine, Nicotine and Ethanol in *Drosophila*.“ *Current Biology* 10 (4): 187–94. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00336-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00336-5).
- Behnia, R. und Desplan, C. 2015. „Visual circuits in flies: Beginning to see the whole picture.“ *Current opinion in neurobiology* 34 (Oktober): 125–32. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.03.010>.
- Belle, J. de und Heisenberg, M. 1994. „Associative Odor Learning in *Drosophila* Abolished by Chemical Ablation of Mushroom Bodies.“ *Science* 263 (5147): 692–95. <https://doi.org/10.1126/science.8303280>.
- Benzer, S. 1967. „Behavioral Mutants of *Drosophila* Isolated by Countercurrent Distribution.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 58 (3): 1112–19. <https://doi.org/10.1073/pnas.58.3.1112>.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E. und Aldridge, J. W. 2009. „Dissecting Components of Reward: ‘Liking’, ‘Wanting’, and Learning.“ *Current Opinion in Pharmacology* 9 (1): 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>.
- Berson, A., Nativio, R., Berger, S. L. und Bonini, N. M. 2018. „Epigenetic Regulation in Neurodegenerative Diseases.“ *Trends in Neurosciences* 41 (9): 587–98. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.05.005>.
- Billeter, J. C. und Wolfner, M. F. 2018. „Chemical Cues that Guide Female Reproduction in *Drosophila melanogaster*.“ *Journal of Chemical Ecology*. <https://doi.org/10.1007/s10886-018-0947-z>.
- Brand, A. H. und Perrimon, N. 1993. „Targeted Gene Expression as a Means of Altering Cell Fates and Generating Dominant Phenotypes.“ *Development (Cambridge, England)* 118 (2): 401–15.
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, A. K., Jankowski, Z., Kumaritlake, J., et al. 2014. „The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue.“ *Frontiers in Psychiatry* 5 (Mai). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>.
- Britt, S. G., Feiler, R., Kirschfeld, K. und Zuker, C. S. 1993. „Spectral Tuning of Rhodopsin and Metarhodopsin in Vivo.“ *Neuron* 11 (1): 29–39. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90268-v](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90268-v).
- Buchanan, S. M., Kain, J. S. und Bivort, B. L. de. 2015. „Neuronal Control of Locomotor Handedness in *Drosophila*.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (21): 6700–6705. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500804112>.
- Buchner, E. 1976. „Elementary Movement Detectors in an Insect Visual System.“ *Biological Cybernetics* 24 (2): 85–101. <https://doi.org/10.1007/BF00360648>.



- Busza, A., Emery-Le, M., Rosbash, M. und Emery, P. 2004. „Roles of the Two Drosophila CRYPTOCHROME Structural Domains in Circadian Photoreception.“ *Science (New York, N.Y.)* 304 (5676): 1503–6. <https://doi.org/10.1126/science.1096973>.
- Cabib, S., Giardino, L., Calzà, L., Zanni, M., Mele, A. und Puglisi-Allegra, S. 1998. „Stress Promotes Major Changes in Dopamine Receptor Densities within the Mesoaccumbens and Nigrostriatal Systems.“ *Neuroscience* 84 (1): 193–200. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00468-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00468-5).
- Calcagno, B., Eyles, D. W., Alphen, B. van und Swinderen, B. van. 2013. „Transient activation of dopaminergic neurons during development modulates visual responsiveness, locomotion and brain activity in a dopamine ontogeny model of schizophrenia.“ *Translational psychiatry* 3 (1): e2026-10. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.139>.
- Ceriani, M. F., Darlington, T. K., Staknis, D., Más, P., Petti, A. A., Weitz, C. J. und Kay, S. A. 1999. „Light-Dependent Sequestration of TIMELESS by CRYPTOCHROME.“ *Science (New York, N.Y.)* 285 (5427): 553–56. <https://doi.org/10.1126/science.285.5427.553>.
- Chen, S., Lee, A. Y., Bowens, N. M., Huber, R. und Kravitz, E. A. 2002. „Fighting Fruit Flies: A Model System for the Study of Aggression.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (8): 5664–68. <https://doi.org/10.1073/pnas.082102599>.
- Chou, W.-H., Hall, K. J., Wilson, D. B., Wideman, C. L., Townson, S. M., Chadwell, L. V. und Britt, S. G. 1996. „Identification of a Novel Drosophila Opsin Reveals Specific Patterning of the R7 and R8 Photoreceptor Cells.“ *Neuron* 17 (6): 1101–15. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80243-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80243-3).
- Chou, W.-H., Huber, A., Bentrop, J., Schulz, S., Schwab, K., Chadwell, L., Paulsen, R. und Britt, S. 1999. „Patterning of the R7 and R8 photoreceptor cells of Drosophila: Evidence for induced and default cell-fate specification.“ *Development (Cambridge, England)* 126 (März): 607–16.
- Christakis, D. A., Ramirez, J. S. B., Ferguson, S. M., Ravinder, S. und Ramirez, J.-M. 2018. „How early media exposure may affect cognitive function: A review of results from observations in humans and experiments in mice.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115 (40): 9851–58. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711548115>.
- Christakis, D. A., Ramirez, J. S. B. und Ramirez, J.-M. 2012. „Overstimulation of newborn mice leads to behavioral differences and deficits in cognitive performance.“ *Scientific Reports* 2: 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep00546>.
- Christakis, D. A., Zimmerman, F. J., DiGiuseppe, D. L. und McCarty, C. A. 2004. „Early Television Exposure and Subsequent Attentional Problems in Children.“ *Pediatrics* 113 (4): 708–13. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.708>.
- Chyb, S. und Gompel, N. 2013. „Wild-Type Morphology“. In *Atlas of Drosophila Morphology*, herausgegeben von Sylwester Chyb und Nicolas Gompel, 1–23. San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384688-4.00001-8>.
- Collin, G. und Heuvel, M. P. van den. 2013. „The Ontogeny of the Human Connectome: Development and Dynamic Changes of Brain Connectivity across the Life Span.“ *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 19 (6): 616–28. <https://doi.org/10.1177/1073858413503712>.
- Cortese, S., Konofal, E., Yateman, N., Mouren, M.-C. und Lecendreux, M. 2006. „Sleep and Alertness in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of the Literature.“ *Sleep* 29 (4): 504–11.
- Devary, O., Heichal, O., Blumenfeld, A., Cassel, D., Suss, E., Barash, S., Rubinstein, C. T., Minke, B. und Selinger, Z. 1987. „Coupling of Photoexcited Rhodopsin to Inositol Phospholipid Hydrolysis in Fly Photoreceptors“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84 (19): 6939–43. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.19.6939>.
- Dissel, S., Codd, V., Fedic, R., Garner, K. J., Costa, R., Kyriacou, C. P. und Rosato, E. 2004. „A Constitutively Active Cryptochrome in *Drosophila Melanogaster*.“ *Nature Neuroscience* 7 (8): 834–40. <https://doi.org/10.1038/nn1285>.
- Donlea, J. M., Pimentel, D. und Miesenböck, G. 2014. „Neuronal Machinery of Sleep Homeostasis in Drosophila“. *Neuron* 81 (4): 860–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.013>.
- Donlea, J. M., Pimentel, D., Talbot, C. B., Kempf, A., Omoto, J. J., Hartenstein, V. und Miesenböck, G. 2018. „Recurrent Circuitry for Balancing Sleep Need and Sleep“. *Neuron* 97 (2): 378-389.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.016>.

- Döpfner, M., Banaschewski, T. und Sonuga-Barke, E. J. S. 2008. „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS)“. In *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie*, 6., überarb. und erw. Aufl, 257–76. Göttingen: Hogrefe.
- Drobysheva, D., Ameal, K., Welch, B., Ellison, E., Chaichana, K., Hoang, B., Sharma, S., Neckameyer, W., Srinakevitch, I., Murphy, K. J., et al. 2008. „An Optimized Method for Histological Detection of Dopaminergic Neurons in *Drosophila melanogaster* The Journal of Histochemistry & Cytochemistry“ 56 (12): 1049–63. <https://doi.org/10.1369/jhc.2008.951137>.
- Duffy, J. B. 2002. „GAL4 System Indrosophila: A Fly Geneticist’s Swiss Army Knife“. *Genesis* 34 (1–2): 1–15. <https://doi.org/10.1002/gene.10150>.
- Dujardin, F. 1850. „Mémoire sur le système nerveux des insectes“. *Ann. Sci. Nat.* (3)14: 195–205.
- Durstewitz, D. und Seamans, J. K. 2008. „The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol-O-Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia.“ *Biological Psychiatry* 64 (9): 739–49. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.015>.
- Dyck, L. I. van und Morrow, E. M. 2017. „Genetic Control of Postnatal Human Brain Growth.“ *Current Opinion in Neurology* 30 (1): 114–24. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000405>.
- Ede, F. van, Lange, F. P. de und Maris, E. 2012. „Attentional cues affect accuracy and reaction time via different cognitive and neural processes“. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1337-12.2012>.
- Elsworth, J. D. und Roth, R. H. 1997. „Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson’s Disease“. *Experimental Neurology* 144 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1006/exnr.1996.6379>.
- Erber, J., Homberg, U. und Gronenberg, W. 1987. „Functional roles of the mushroom bodies in insects.“ In *Arthropod brain: Its evolution, development, structure, and functions.*, herausgegeben von Ayodhya P. Gupta, 485–511. New York, NY: John Wiley & Sons.
- Ezkurdia, I., Juan, D., Rodriguez, J. M., Frankish, A., Diekhans, M., Harrow, J., Vazquez, J., Valencia, A. und Tress, M. L. 2014. „Multiple Evidence Strands Suggest That There May Be as Few as 19,000 Human Protein-Coding Genes.“ *Human Molecular Genetics* 23 (22): 5866–78. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu309>.
- Federoff, H. J., Burke, R. E., Fahn, S. und Fiskum, G., Hrsg. 2003. *Parkinson’s disease: the life cycle of the dopamine neuron*. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 991. New York, N.Y.: The New York Academy of Sciences.
- Ferguson, L., Petty, A., Rohrscheib, C., Troup, M., Kirszenblat, L., Eyles, D. W. und Swinderen, B. van. 2017. „Transient Dysregulation of Dopamine Signaling in a Developing *Drosophila* Arousal Circuit Permanently Impairs Behavioral Responsiveness in Adults.“ *Frontiers in Psychiatry* 8: 22. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00022>.
- Fitts, P. M. 1966. „Cognitive Aspects of Information Processing: III. Set for Speed versus Accuracy.“ *Journal of Experimental Psychology* 71 (6): 849–57. <https://doi.org/10.1037/h0023232>.
- Fogle, K. J., Parson, K. G., Dahm, N. A. und Holmes, T. C. 2011. „CRYPTOCHROME Is a Blue-Light Sensor That Regulates Neuronal Firing Rate.“ *Science (New York, N.Y.)* 331 (6023): 1409–13. <https://doi.org/10.1126/science.1199702>.
- Frank, C. A., Wang, X., Collins, C. A., Rodal, A. A., Yuan, Q., Verstreken, P. und Dickman, D. K. 2013. „New Approaches for Studying Synaptic Development, Function, and Plasticity Using *Drosophila* as a Model System.“ *The Journal of Neuroscience* 33 (45): 17560–68. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3261-13.2013>.
- Gabbianelli, R. und Damiani, E. 2018. „Epigenetics and Neurodegeneration: Role of Early-Life Nutrition.“ *The Journal of Nutritional Biochemistry* 57: 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.01.014>.
- Gawrilow, C. 2016. *Lehrbuch ADHS: Modelle, Ursachen, Diagnose, Therapie: mit 16 Abbildungen, 10 Tabellen und 47 Vertiefungsfragen*. 2. aktualisierte Auflage. UTB Psychologie, Pädagogik 3684. München Basel: Ernst Reinhardt Verlag.
- Gegear, R. J., Casselman, A., Waddell, S. und Reppert, S. M. 2008. „Cryptochrome Mediates Light-Dependent Magnetosensitivity in *Drosophila*.“ *Nature* 454 (7207): 1014–18. <https://doi.org/10.1038/nature07183>.
- Gegear, R. J., Foley, L. E., Casselman, A. und Reppert, S. M. 2010. „Animal cryptochromes mediate magnetoreception by an unconventional photochemical mechanism.“ *Nature* 463 (7282): 804. <https://doi.org/10.1038/nature08719>.

- Göbel, K., Baumgarten, F., Kuntz, B., Hölling, H. und Schlack, R. 2018. „ADHS bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends“, September. <http://dx.doi.org/10.17886/RKI-GBE-2018-078>.
- Golan, N., Shahar, E., Ravid, S. und Pillar, G. 2004. „Sleep Disorders and Daytime Sleepiness in Children with Attention-Deficit/Hyperactive Disorder.“ *Sleep* 27 (2): 261–66. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.2.261>.
- Goldstein, L. S. B. und Fyrberg, E. A., Hrsg. 1994. *Drosophila Melanogaster: Practical Uses in Cell and Molecular Biology*. Methods in Cell Biology 44. San Diego: Acad. Press.
- Goodhill, G. J. 2016. „Can Molecular Gradients Wire the Brain?“ *Trends in Neurosciences* 39 (4): 202–11. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.01.009>.
- Götz, B. Y. K. G. 1987. „Course-control, metabolism and wing interference during ultralong tethered flight in *Drosophila melanogaster*“. *Journal of Experimental Biology* 46 (128): 35–46.
- Götz, K. G. 1965. „Die optischen Übertragungseigenschaften der Komplexaugen von *Drosophila*.“ *Kybernetik* 2 (5): 215–21. <https://doi.org/10.1007/BF00306417>.
- . 1968. „Flight control in *Drosophila* by visual perception of motion“. *Kybernetik* 4 (6): 199–208. <https://doi.org/10.1007/BF00272517>.
- Götz, K. G. 1980. „Visual Guidance in *Drosophila*“. In *Development and Neurobiology of Drosophila*, herausgegeben von O. Siddiqi, P. Babu, Linda M. Hall, und Jeffrey C. Hall, 391–407. Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7968-3\\_28](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7968-3_28).
- Götz, K. G. und Wenking, H. 1973. „Visual Control of Locomotion in the Walking Fruitfly *Drosophila*“. *Journal of Comparative Physiology* 85 (3): 235–66. <https://doi.org/10.1007/BF00694232>.
- Gough, A. und Morrison, J. 2016. „Managing the comorbidity of schizophrenia and ADHD“. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 41 (5): E79–80. <https://doi.org/10.1503/jpn.150251>.
- Grebler, R., Kistenpfennig, C., Rieger, D., Bentrop, J., Schneuwly, S., Senthilan, P. R. und Helfrich-Förster, C. 2017. „*Drosophila* Rhodopsin 7 can partially replace the structural role of Rhodopsin 1, but not its physiological function.“ *Journal of Comparative Physiology. A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 203 (8): 649–59. <https://doi.org/10.1007/s00359-017-1182-8>.
- Green, J. und Maimon, G. 2018. „Building a Heading Signal from Anatomically Defined Neuron Types in the *Drosophila* Central Complex.“ *Current Opinion in Neurobiology* 52 (Juli): 156–64. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.06.010>.
- Groth, A. C., Fish, M., Nusse, R. und Calos, M. P. 2004. „Construction of Transgenic *Drosophila* by Using the Site-Specific Integrase From Phage  $\Phi$ C31.“ *Genetics* 166 (4): 1775–82. <https://doi.org/10.1534/genetics.166.4.1775>.
- Guo, C., Du, Y., Yuan, D., Li, M., Gong, H., Gong, Z. und Liu, L. 2015. „A conditioned visual orientation requires the ellipsoid body in *Drosophila*.“ *Learning & Memory* 22 (1): 56–63. <https://doi.org/10.1101/lm.036863.114>.
- Guo, F., Holla, M., Díaz, M. M. und Rosbash, M. 2018. „A Circadian Output Circuit Controls Sleep-Wake Arousal in *Drosophila*“. *Neuron* 100 (3): 624–635.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.002>.
- Hamada, F. N., Rosenzweig, M., Kang, K., Pulver, S. R., Ghezzi, A., Jegla, T. J. und Garrity, P. A. 2008. „An Internal Thermal Sensor Controlling Temperature Preference in *Drosophila*.“ *Nature* 454 (7201): 217–20. <https://doi.org/10.1038/nature07001>.
- Hamanaka, Y., Minoura, R., Nishino, H., Miura, T. und Mizunami, M. 2016. „Dopamine- and Tyrosine Hydroxylase-Immunoreactive Neurons in the Brain of the American Cockroach, *Periplaneta Americana*“. Herausgegeben von Hiromu Tanimoto. *PLOS ONE* 11 (8): e0160531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160531>.
- Hanai, S. und Ishida, N. 2009. „Entrainment of *Drosophila* Circadian Clock to Green and Yellow Light by Rh1, Rh5, Rh6 and CRY.“ *Neuroreport* 20 (8): 755–58. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832a7c4e>.
- Hanesch, U., Fischbach, K.-F. und Heisenberg, M. 1989. „Neuronal Architecture of the Central Complex in *Drosophila Melanogaster*“. *Cell and Tissue Research* 257 (2): 343–66. <https://doi.org/10.1007/BF00261838>.
- Hardie, R. C., Peretz, A., Pollock, J. A. und Minke, B. 1993. „Ca<sup>2+</sup> limits the development of the light response in *Drosophila* photoreceptors.“ *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 252 (1335): 223–29. <https://doi.org/10.1098/rspb.1993.0069>.

- Hartenstein, V., Cruz, L., Lovick, J. K. und Guo, M. 2017. „Developmental Analysis of the Dopamine-Containing Neurons of the *Drosophila* Brain: Development of *Drosophila* Brain DAergic System“. *Journal of Comparative Neurology* 525 (2): 363–79. <https://doi.org/10.1002/cne.24069>.
- Hassan, B. A. und Hiesinger, P. R. 2015. „Beyond Molecular Codes: Simple Rules to Wire Complex Brains.“ *Cell* 163 (2): 285–91. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.031>.
- Hassenstein, B. und Reichardt, W. 1956. „Systemtheoretische Analyse Der Zeit-, Reihenfolgen- Und Vorzeichenauswertung Bei Der Bewegungsverzeption Des Rüsselkäfers *Chlorophanus*.“ *Zeitschrift Für Naturforschung B* 11 (9–10): 513–24. <https://doi.org/10.1515/znb-1956-9-1004>.
- Haywood, A., Saunders, L. und Staveley, B. 2002. „*Dopa Decarboxylase(Ddc)-GAL4* dramatically reduces life span.“ *Drosophila Information Service* 85.
- Heigwer, F., Port, F. und Boutros, M. 2018. „RNA Interference (RNAi) Screening in *Drosophila*“. *Genetics* 208 (3): 853–74. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300077>.
- Heisenberg, M. 2003. „Mushroom Body Memoir: From Maps to Models“. *Nature Reviews Neuroscience* 4 (4): 266–75. <https://doi.org/10.1038/nrn1074>.
- Heisenberg, M., Borst, A., Wagner, S. und Byers, D. 1985. „*Drosophila* Mushroom Body Mutants Are Deficient in Olfactory Learning: Research Papers“. *Journal of Neurogenetics* 2 (1): 1–30. <https://doi.org/10.3109/01677068509100140>.
- Heisenberg, M. und Buchner, E. 1977. „The Role of Retinula Cell Types in Visual Behavior of *Drosophila Melanogaster*.“ *Journal of Comparative Physiology* 117 (2): 127–62. <https://doi.org/10.1007/BF00612784>.
- Heisenberg, M. und Wolf, R. 1984. *Vision in Drosophila*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <http://www.springerlink.com/content/978-3-642-69936-8>.
- Helfrich-Förster, C., Winter, C., Hofbauer, A., Hall, J. C. und Stanewsky, R. 2001. „The Circadian Clock of Fruit Flies Is Blind after Elimination of All Known Photoreceptors.“ *Neuron* 30 (1): 249–61. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00277-X).
- Herculano-Houzel, S. 2009. „The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain“. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>.
- Hofbauer, A. und Buchner, E. 1989. „Does *Drosophila* Have Seven Eyes?“ *Naturwissenschaften* 76 (7): 335–36. <https://doi.org/10.1007/BF00368438>.
- Holsboer, F. 2000. „The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression.“ *Neuropsychopharmacology* 23 (5): 477–501. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7).
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schieren, L. S. J., Hulzen, K. J. E. van, Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., et al. 2017. „Subcortical Brain Volume Differences in Participants with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adults: A Cross-Sectional Mega-Analysis.“ *The Lancet Psychiatry* 4 (4): 310–19. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4).
- Inagaki, H. K., Ben-Tabou de-Leon, S., Wong, A. M., Jagadish, S., Ishimoto, H., Barnea, G., Kitamoto, T., Axel, R. und Anderson, D. J. 2012. „Visualizing Neuromodulation In Vivo: TANGO-Mapping of Dopamine Signaling Reveals Appetite Control of Sugar Sensing.“ *Cell* 148 (3): 583–95. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.022>.
- Ito, K., Shinomiya, K., Ito, M., Armstrong, J. D., Boyan, G., Hartenstein, V., Harzsch, S., Heisenberg, M., Homberg, U., Jenett, A., et al. 2014. „A Systematic Nomenclature for the Insect Brain“. *Neuron* 81 (4): 755–65. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.017>.
- James, W. 1890. In *The Principles of Psychology*, 1:402–58. New York: Cosimo Classics.
- Jobe, E. M. und Zhao, X. 2017. „DNA Methylation and Adult Neurogenesis.“ *Brain Plasticity (Amsterdam, Netherlands)* 3 (1): 5–26. <https://doi.org/10.3233/BPL-160034>.
- Joiner, W. J., Crocker, A., White, B. H. und Sehgal, A. 2006. „Sleep in *Drosophila* Is Regulated by Adult Mushroom Bodies“. *Nature* 441 (7094): 757–60. <https://doi.org/10.1038/nature04811>.
- Kahsai, L. und Zars, T. 2011. „Learning and Memory in *Drosophila*: Behavior, Genetics, and Neural Systems“. In *International Review of Neurobiology*, 99:139–67. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387003-2.00006-9>.
- Karam, C. S., Jones, S. K. und Javitch, J. A. 2020. „Come Fly with Me: An Overview of Dopamine Receptors in *Drosophila Melanogaster*“. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 126 (S6): 56–65. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13277>.

- Katsuki, F. und Constantinidis, C. 2014. „Bottom-Up and Top-Down Attention: Different Processes and Overlapping Neural Systems“. *The Neuroscientist* 20 (5): 509–21. <https://doi.org/10.1177/1073858413514136>.
- Kim, B.-N., Kim, J.-W., Kang, H., Cho, S.-C., Shin, M.-S., Yoo, H.-J., Hong, S.-B. und Lee, D. S. 2010. „Regional Differences in Cerebral Perfusion Associated with the Alpha-2A-Adrenergic Receptor Genotypes in Attention Deficit Hyperactivity Disorder.“ *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 35 (5): 330–36. <https://doi.org/10.1503/jpn.090168>.
- Kim, Y.-C., Lee, H.-G. und Han, K.-A. 2007. „D1 Dopamine Receptor DDA1 Is Required in the Mushroom Body Neurons for Aversive and Appetitive Learning in *Drosophila*“. *Journal of Neuroscience* 27 (29): 7640–47. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1167-07.2007>.
- Kirschfeld, K. 1967. „Die Projektion der optischen Umwelt auf das Raster der Rhabdomere im Komplexauge von *Musca*.“ *Experimental Brain Research* 3 (3). <https://doi.org/10.1007/BF00235588>.
- Kiselev, A. und Subramaniam, S. 1994. „Activation and Regeneration of Rhodopsin in the Insect Visual Cycle.“ *Science* 266 (5189): 1369–73. <https://doi.org/10.1126/science.7973725>.
- Koenig, S., Wolf, R. und Heisenberg, M. 2016a. „Vision in flies: Measuring the attention span.“ *PLoS ONE* 11 (2): 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148208>.
- . 2016b. „Visual attention in flies - Dopamine in the mushroom bodies mediates the after-effect of cueing.“ *PLoS ONE* 11 (8): 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161412>.
- Krashes, M. J., Keene, A. C., Leung, B., Armstrong, J. D. und Waddell, S. 2007. „Sequential Use of Mushroom Body Neuron Subsets during *Drosophila* Odor Memory Processing“. *Neuron* 53 (1): 103–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.021>.
- Krause, T., Spindler, L., Poeck, B. und Strauss, R. 2019. „*Drosophila* Acquires a Long-Lasting Body-Size Memory from Visual Feedback“. *Current Biology* 29 (11): 1833-1841.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.04.037>.
- Kumar, S., Chen, D. und Sehgal, A. 2012. „Dopamine acts through Cryptochrome to promote acute arousal in *Drosophila*.“ *Genes & Development* 26 (11): 1224–34. <https://doi.org/10.1101/gad.186338.111>.
- Kuntz, S., Poeck, B. und Strauss, R. 2017. „Visual Working Memory Requires Permissive and Instructive NO/CGMP Signaling at Presynapses in the *Drosophila* Central Brain“. *Current Biology* 27 (5): 613–23. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.056>.
- Kunz, T., Kraft, K. F., Technau, G. M. und Urbach, R. 2012. „Origin of *Drosophila* Mushroom Body Neuroblasts and Generation of Divergent Embryonic Lineages“. *Development* 139 (14): 2510–22. <https://doi.org/10.1242/dev.077883>.
- Lai, S.-L. und Lee, T. 2006. „Genetic Mosaic with Dual Binary Transcriptional Systems in *Drosophila*“. *Nature Neuroscience* 9 (5): 703–9. <https://doi.org/10.1038/nn1681>.
- Lamaze, A., Krättschmer, P., Chen, K.-F., Lowe, S. und Jepson, J. E. C. 2018. „A Wake-Promoting Circadian Output Circuit in *Drosophila*“. *Current Biology* 28 (19): 3098-3105.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.024>.
- Lappin, J. S. und Disch, K. 1972. „The Latency Operating Characteristic: I. Effects of Stimulus Probability on Choice Reaction Time.“ *Journal of Experimental Psychology* 92 (3): 419–27. <https://doi.org/10.1037/h0032360>.
- Lebestky, T., Chang, J.-S. C., Dankert, H., Zelnik, L., Kim, Y.-C., Han, K.-A., Wolf, F. W., Perona, P. und Anderson, D. J. 2009. „Two Different Forms of Arousal in *Drosophila* Are Oppositely Regulated by the Dopamine D1 Receptor Ortholog DopR via Distinct Neural Circuits“. *Neuron* 64 (4): 522–36.
- Levine, S. und Mullins, R. F. 1966. „Hormonal Influences on Brain Organization in Infant Rats.“ *Science* 152 (3729): 1585–92. <https://doi.org/10.1126/science.152.3729.1585>.
- Li, Chaney, S., Roberts, I., Forte, M. und Hirsh, J. 2000. „Ectopic G-Protein Expression in Dopamine and Serotonin Neurons Blocks Cocaine Sensitization in *Drosophila melanogaster*.“ *Current biology : CB* 10 (März): 211–14. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00501-7](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00501-7).
- Lin, C.-Y., Chuang, C.-C., Hua, T.-E., Chen, C.-C., Dickson, B. J., Greenspan, R. J. und Chiang, A.-S. 2013. „A Comprehensive Wiring Diagram of the Protocerebral Bridge for Visual Information Processing in the *Drosophila* Brain“. *Cell Reports* 3 (5): 1739–53. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.04.022>.

- Lin, M. F., Carlson, J. W., Crosby, M. A., Matthews, B. B., Yu, C., Park, S., Wan, K. H., Schroeder, A. J., Gramates, L. S., St Pierre, S. E., et al. 2007. „Revisiting the Protein-Coding Gene Catalog of *Drosophila Melanogaster* Using 12 Fly Genomes.“ *Genome Research* 17 (12): 1823–36. <https://doi.org/10.1101/gr.6679507>.
- Liu, C., Plaçais, P.-Y., Yamagata, N., Pfeiffer, B. D., Aso, Y., Friedrich, A. B., Siwanowicz, I., Rubin, G. M., Preat, T. und Tanimoto, H. 2012. „A Subset of Dopamine Neurons Signals Reward for Odour Memory in *Drosophila*“. *Nature* 488 (7412): 512–16. <https://doi.org/10.1038/nature11304>.
- Liu, G., Seiler, H., Wen, A., Zars, T., Ito, K., Wolf, R., Heisenberg, M. und Liu, L. 2006. „Distinct Memory Traces for Two Visual Features in the *Drosophila* Brain“. *Nature* 439 (7076): 551–56. <https://doi.org/10.1038/nature04381>.
- Liu, L., Wolf, R., Ernst, R. und Heisenberg, M. 1999. „Context Generalization in *Drosophila* Visual Learning Requires the Mushroom Bodies.“ *Nature* 400 (6746): 753–56. <https://doi.org/10.1038/23456>.
- Luan, H., Peabody, N. C., Vinson, C. R. und White, B. H. 2006. „Refined Spatial Manipulation of Neuronal Function by Combinatorial Restriction of Transgene Expression“. *Neuron* 52 (3): 425–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.028>.
- Maffei, A. und Turrigiano, G. 2008. „The Age of Plasticity: Developmental Regulation of Synaptic Plasticity in Neocortical Microcircuits.“ *Progress in Brain Research* 169: 211–23. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00012-X).
- Manto, M. und Perrotta, G. 2018. „Toxic-Induced Cerebellar Syndrome: From the Fetal Period to the Elderly.“ *Handbook of Clinical Neurology* 155: 333–52. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00022-6>.
- Mao, Z. und Davis, R. L. 2009. „Eight different types of dopaminergic neurons innervate the *Drosophila* mushroom body neuropil: anatomical and physiological heterogeneity“. *Frontiers in Neural Circuits* 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.04.005.2009>.
- Martín, F. und Alcorta, E. 2017. „Novel Genetic Approaches to Behavior in *Drosophila*“. *Journal of Neurogenetics* 31 (4): 288–99. <https://doi.org/10.1080/01677063.2017.1395875>.
- McGuire, S. E., Le, P. T., Osborn, A. J., Matsumoto, K. und Davis, R. L. 2003. „Spatiotemporal Rescue of Memory Dysfunction in *Drosophila*“. *Science (New York, N.Y.)* 302 (5651): 1765–68. <https://doi.org/10.1126/science.1089035>.
- McGuire, S. E., Mao, Z. und Davis, R. L. 2004. „Spatiotemporal Gene Expression Targeting with the TARGET and Gene-Switch Systems in *Drosophila*“. *Science Signaling* 2004 (220): pl6–pl6. <https://doi.org/10.1126/stke.2202004pl6>.
- McKellar, C. E. und Wyttenbach, R. A. 2017. „A Protocol Demonstrating 60 Different *Drosophila* Behaviors in One Assay“. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education: JUNE: A Publication of FUN, Faculty for Undergraduate Neuroscience* 15 (2): A110–16.
- Mellert, D. J., Williamson, W. R., Shirangi, T. R., Card, G. M. und Truman, J. W. 2016. „Genetic and Environmental Control of Neurodevelopmental Robustness in *Drosophila*“. *PLoS ONE* 11 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155957>.
- Mendel, A. K. 2020. „Abakyse der idiothetischen Orientierung bei *Drosophila melanogaster* mittels Verhaltensanalyse und molekulargenetischer Methoden“. Mainz: Johannes Gutenberg Universität Mainz.
- Michael, A. K., Fribourgh, J. L., Van Gelder, R. N. und Partch, C. L. 2017. „Animal Cryptochromes: Divergent Roles in Light Perception, Circadian Timekeeping and Beyond.“ *Photochemistry and Photobiology* 93 (1): 128–40. <https://doi.org/10.1111/php.12677>.
- Miller, S. M., Ngo, T. T. und Swinderen, B. van. 2012. „Attentional Switching in Humans and Flies: Rivalry in Large and Miniature Brains.“ *Frontiers in Human Neuroscience* 5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00188>.
- Miranda, A. und Sousa, N. 2018. „Maternal Hormonal Milieu Influence on Fetal Brain Development.“ *Brain and Behavior* 8 (2): e00920. <https://doi.org/10.1002/brb3.920>.
- Mishra, J. und Gazzaley, A. 2012. „Attention Distributed across Sensory Modalities Enhances Perceptual Performance“. *Journal of Neuroscience* 32 (35): 12294–302. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0867-12.2012>.

- Montagni, I., Guichard, E. und Kurth, T. 2016. „Association of Screen Time with Self-Perceived Attention Problems and Hyperactivity Levels in French Students: A Cross-Sectional Study.“ *BMJ Open* 6 (2): e009089. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009089>.
- Neubauer, A. C. 1991. „Intelligence and RT: A Modified Hick Paradigm and a New RT Paradigm.“ *Intelligence* 15 (2): 175–92. [https://doi.org/10.1016/0160-2896\(91\)90029-D](https://doi.org/10.1016/0160-2896(91)90029-D).
- Neuser, K., Triphan, T., Mronz, M., Poeck, B. und Strauss, R. 2008. „Analysis of a spatial orientation memory in *Drosophila*.“ *Nature* 453 (7199): 1244–47. <https://doi.org/10.1038/nature07003>.
- Newman, Z. L., Hoagland, A., Aghi, K., Worden, K., Levy, S. L., Son, J. H., Lee, L. P. und Isacoff, E. Y. 2017. „Input-Specific Plasticity and Homeostasis at the *Drosophila* Larval Neuromuscular Junction.“ *Neuron* 93 (6): 1388-1404.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.028>.
- Nieoullon, A. 2002. „Dopamine and the regulation of cognition and attention“. *Progress in Neurobiology* 67 (1): 53–83. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00011-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00011-4).
- Nikkelen, S. W. C., Valkenburg, P. M., Huizinga, M. und Bushman, B. J. 2014. „Media Use and ADHD-Related Behaviors in Children and Adolescents: A Meta-Analysis.“ *Developmental Psychology* 50 (9): 2228–41. <https://doi.org/10.1037/a0037318>.
- Nikolic, K., Loizu, J., Degenaar, P. und Toumazou, C. 2010. „A Stochastic Model of the Single Photon Response in *Drosophila* Photoreceptors.“ *Integrative Biology: Quantitative Biosciences from Nano to Macro* 2 (7–8): 354–70. <https://doi.org/10.1039/c0ib00031k>.
- Ofstad, T. A., Zuker, C. S. und Reiser, M. B. 2011. „Visual Place Learning in *Drosophila Melanogaster*“. *Nature* 474 (7350): 204–7. <https://doi.org/10.1038/nature10131>.
- Okamoto, H., Stracke, H., Wolters, C. H., Schmael, F. und Pantev, C. 2007. „Attention Improves Population-Level Frequency Tuning in Human Auditory Cortex“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (39): 10383–90. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2963-07.2007>.
- Omoto, J. J., Nguyen, B.-C. M., Kandimalla, P., Lovick, J. K., Donlea, J. M. und Hartenstein, V. 2018. „Neuronal Constituents and Putative Interactions Within the *Drosophila* Ellipsoid Body Neuropil“. *Frontiers in Neural Circuits* 12 (November): 103. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00103>.
- Ozturk, N., Selby, C. P., Annayev, Y., Zhong, D. und Sancar, A. 2011. „Reaction Mechanism of *Drosophila* Cryptochrome.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (2): 516–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017093108>.
- Ozturk, N., VanVickle-Chavez, S. J., Akileswaran, L., Van Gelder, R. N. und Sancar, A. 2013. „Ramshackle (Brwd3) Promotes Light-Induced Ubiquitylation of *Drosophila* Cryptochrome by DDB1-CUL4-ROC1 E3 Ligase Complex.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (13): 4980–85. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303234110>.
- Pan, Y., Zhou, Y., Guo, C., Gong, H., Gong, Z. und Liu, L. 2009. „Differential Roles of the Fan-Shaped Body and the Ellipsoid Body in *Drosophila* Visual Pattern Memory“. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 16 (5): 289–95. <https://doi.org/10.1101/lm.1331809>.
- Perkins, L. A., Holderbaum, L., Tao, R., Hu, Y., Sopko, R., McCall, K., Yang-Zhou, D., Flockhart, I., Binari, R., Shim, H.-S., et al. 2015. „The Transgenic RNAi Project at Harvard Medical School: Resources and Validation“. *Genetics* 201 (3): 843–52. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.180208>.
- Pfeiffer, B. D., Jenett, A., Hammonds, A. S., Ngo, T.-T. B., Misra, S., Murphy, C., Scully, A., Carlson, J. W., Wan, K. H., Laverty, T. R., et al. 2008. „Tools for Neuroanatomy and Neurogenetics in *Drosophila*.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (28): 9715–20. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803697105>.
- Pitman, J. L., McGill, J. J., Keegan, K. P. und Allada, R. 2006. „A Dynamic Role for the Mushroom Bodies in Promoting Sleep in *Drosophila*“. *Nature* 441 (7094): 753–56. <https://doi.org/10.1038/nature04739>.
- Pörzgen, P., Park, S. K., Hirsh, J., Sonders, M. S. und Amara, S. G. 2001. „The Antidepressant-Sensitive Dopamine Transporter in *Drosophila Melanogaster*: A Primordial Carrier for Catecholamines.“ *Molecular Pharmacology* 59 (1): 83–95. <https://doi.org/10.1124/mol.59.1.83>.
- Potter, C. J. und Luo, L. 2011. „Using the Q System in *Drosophila Melanogaster*“. *Nature Protocols* 6 (8): 1105–20. <https://doi.org/10.1038/nprot.2011.347>.

- Prinzmetal, W., McCool, C. und Park, S. 2005. „Attention: Reaction Time and Accuracy Reveal Different Mechanisms.“ *Journal of Experimental Psychology: General* 134 (1): 73–92. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.134.1.73>.
- Ramel, S. E. und Georgieff, M. K. 2014. „Preterm Nutrition and the Brain.“ *World Review of Nutrition and Dietetics* 110: 190–200. <https://doi.org/10.1159/000358467>.
- Ramos-Vara JA. 2005. „2005 Jul;42(4):405-26. Technical aspects of immunohistochemistry.“ *Vet Pathol*.
- Ravinder, S., Donckels, E. A., Ramirez, J. S. B., Christakis, D. A., Ramirez, J.-M. und Ferguson, S. M. 2016. „Excessive Sensory Stimulation during Development Alters Neural Plasticity and Vulnerability to Cocaine in Mice“. *Eneuro* 3 (4): ENEURO.0199-16.2016. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0199-16.2016>.
- Rieger, D., Stanewsky, R. und Helfrich-Förster, C. 2016. „Cryptochrome, Compound Eyes, Hofbauer-Buchner Eyelets, and Ocelli Play Different Roles in the Entrainment and Masking Pathway of the Locomotor Activity Rhythm in the Fruit Fly *Drosophila melanogaster*“. *Journal of Biological Rhythms*, Juni. <https://doi.org/10.1177/0748730403256997>.
- Riemensperger, T., Isabel, G., Coulom, H., Neuser, K., Seugnet, L., Kume, K., Iché-Torres, M., Cassar, M., Strauss, R., Preat, T., et al. 2011. „Behavioral Consequences of Dopamine Deficiency in the *Drosophila* Central Nervous System“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (2): 834–39. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010930108>.
- Rister, J., Desplan, C. und Vasilias, D. 2013. „Establishing and Maintaining Gene Expression Patterns: Insights from Sensory Receptor Patterning.“ *Development* 140 (3): 493–503. <https://doi.org/10.1242/dev.079095>.
- Roeleke, D. 2011. „Konstruktion und Programmierung eines zylindrischen Bildschirms aus polyoptischen Fasern zur Realisierung eines Flugsimulators für *Drosophila melanogaster*. Diplomarbeit, Johannes - Gutenberg Universität Mainz.“
- Roessingh, S. und Stanewsky, R. 2017. „The *Drosophila* TRPA1 Channel and Neuronal Circuits Controlling Rhythmic Behaviours and Sleep in Response to Environmental Temperature“. *International Journal of Molecular Sciences* 18 (10): 2028. <https://doi.org/10.3390/ijms18102028>.
- Sakai, T. und Kitamoto, T. 2006. „Differential Roles of Two Major Brain Structures, Mushroom Bodies and Central Complex, for *Drosophila* Male Courtship Behavior“. *Journal of Neurobiology* 66 (8): 821–34. <https://doi.org/10.1002/neu.20262>.
- Salcedo, E., Huber, A., Henrich, S., Chadwell, L. V., Chou, W.-H., Paulsen, R. und Britt, S. G. 1999. „Blue- and Green-Absorbing Visual Pigments of *Drosophila*: Ectopic Expression and Physiological Characterization of the R8 Photoreceptor Cell-Specific Rh5 and Rh6 Rhodopsins.“ *Journal of Neuroscience* 19 (24): 10716–26. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-24-10716.1999>.
- Sareen, P., Wolf, R. und Heisenberg, M. 2011. „Attracting the attention of a fly.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (17): 7230–35. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102522108>.
- Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.-M. und Huss, M. 2007. „Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)“. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50 (5–6): 827–35. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0246-2>.
- Schlichting, M., Grebler, R., Peschel, N., Yoshii, T. und Helfrich-Förster, C. 2014. „Moonlight Detection by *Drosophila*’s Endogenous Clock Depends on Multiple Photopigments in the Compound Eyes.“ *Journal of Biological Rhythms*, März. <https://doi.org/10.1177/0748730413520428>.
- Scholz, H., Ramond, J., Singh, C. M. und Heberlein, U. 2000. „Functional Ethanol Tolerance in *Drosophila*“. *Neuron* 28 (1): 261–71. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00101-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00101-X).
- Schultz, W. 2007. „Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses“. *Annual Review of Neuroscience* 30 (1): 259–88. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722>.
- Seelig, J. D. und Jayaraman, V. 2015. „Neural dynamics for landmark orientation and angular path integration.“ *Nature* 521 (7551): 186–91. <https://doi.org/10.1038/nature14446>.



- Seli, P., Jonker, T. R., Solman, G. J. F., Cheyne, J. A. und Smilek, D. 2013. „A Methodological Note on Evaluating Performance in a Sustained-Attention-to-Response Task“. *Behavior Research Methods* 45 (2): 355–63. <https://doi.org/10.3758/s13428-012-0266-1>.
- Senthilan, P. R. und Helfrich-Förster, C. 2016. „Rhodopsin 7—The unusual Rhodopsin in *Drosophila*.“ *PeerJ* 4 (September). <https://doi.org/10.7717/peerj.2427>.
- Senthilan, P. R., Piepenbrock, D., Ovezmyradov, G., Nadrowski, B., Bechstedt, S., Pauls, S., Winkler, M., Möbius, W., Howard, J. und Göpfert, M. C. 2012. „*Drosophila* Auditory Organ Genes and Genetic Hearing Defects.“ *Cell* 150 (5): 1042–54. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.043>.
- Shang, Y., Haynes, P., Pérez, N., Harrington, K. I., Guo, F., Pollack, J., Hong, P., Griffith, L. C. und Rosbash, M. 2011. „Imaging Analysis of Clock Neurons Reveals Light Buffers the Wake-Promoting Effect of Dopamine“. *Nature Neuroscience* 14 (7): 889–95. <https://doi.org/10.1038/nn.2860>.
- Shen, L.-H., Liao, M.-H. und Tseng, Y.-C. 2012. „Recent Advances in Imaging of Dopaminergic Neurons for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders.“ *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012: 1–14. <https://doi.org/10.1155/2012/259349>.
- Shen, W. L., Kwon, Y., Adegbola, A. A., Luo, J., Chess, A. und Montell, C. 2011. „Function of Rhodopsin in Temperature Discrimination in *Drosophila*.“ *Science* 331 (6022): 1333–36. <https://doi.org/10.1126/science.1198904>.
- Shur-Fen Gau, S. und Shur-Fen, G. S. 2006. „Prevalence of Sleep Problems and Their Association with Inattention/Hyperactivity among Children Aged 6-15 in Taiwan.“ *Journal of Sleep Research* 15 (4): 403–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00552.x>.
- Siegel, R. W. und Hall, J. C. 1979. „Conditioned Responses in Courtship Behavior of Normal and Mutant *Drosophila*.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 76 (7): 3430–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.7.3430>.
- Singh, G., Singh, V., Sobolewski, M., Cory-Slechta, D. A. und Schneider, J. S. 2018. „Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure on the Brain.“ *Frontiers in Genetics* 9: 89. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00089>.
- Sitaraman, D., Zars, M., LaFerriere, H., Chen, Y.-C., Sable-Smith, A., Kitamoto, T., Rottinghaus, G. E. und Zars, T. 2008. „Serotonin is necessary for place memory in *Drosophila*.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (14): 5579–84. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710168105>.
- Spéder, P., Liu, J. und Brand, A. H. 2011. „Nutrient Control of Neural Stem Cells.“ *Current Opinion in Cell Biology*, Cell differentiation, Cell division, growth and death, 23 (6): 724–29. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2011.08.004>.
- Spencer, T., Biederman, J., Harding, M., O'Donnell, D., Wilens, T., Faraone, S., Coffey, B. und Geller, D. 1998. „Disentangling the Overlap between Tourette's Disorder and ADHD“. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 39 (7): 1037–44. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00406>.
- Spindler, S. R. und Hartenstein, V. 2010. „The *Drosophila* neural lineages: a model system to study brain development and circuitry.“ *Development Genes and Evolution* 220 (1–2): 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00427-010-0323-7>.
- Sprecher, S. 2012. „*Drosophila* Neural Development.“ In *ELS*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000791.pub2>.
- Strausfeld, N. J., Hrsg. 1976. *Atlas of an Insect Brain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-66179-2>.
- Strausfeld, N. J., Hansen, L., Li, Y., Gomez, R. S. und Ito, K. 1998. „Evolution, Discovery, and Interpretations of Arthropod Mushroom Bodies“. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 5 (1–2): 11–37.
- Strausfeld, N. J. und Hirth, F. 2013. „Deep Homology of Arthropod Central Complex and Vertebrate Basal Ganglia.“ *Science (New York, N.Y.)* 340 (6129): 157–61. <https://doi.org/10.1126/science.1231828>.
- Strauss, R. 2002. „The central complex and the genetic dissection of locomotor behaviour.“ *Current opinion in neurobiology* 12 (6): 633–38. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00385-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00385-9).
- Strauss, R. und Heisenberg, M. 1993. „A Higher Control Center of Locomotor Behavior in the *Drosophila* Brain“. *The Journal of Neuroscience* 13 (5): 1852–61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-05-01852.1993>.

- Strauss, R. und Pichler, J. 1998. „Persistence of orientation toward a temporarily invisible landmark in *Drosophila melanogaster*“. *Journal of Comparative Physiology A: Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 182 (4): 411–23. <https://doi.org/10.1007/s003590050190>.
- Sur, M. und Rubenstein, J. L. R. 2005. „Patterning and Plasticity of the Cerebral Cortex.“ *Science (New York, N.Y.)* 310 (5749): 805–10. <https://doi.org/10.1126/science.1112070>.
- Sweeney, S. T., Broadie, K., Keane, J., Niemann, H. und O’Kane, C. J. 1995. „Targeted Expression of Tetanus Toxin Light Chain in *Drosophila* Specifically Eliminates Synaptic Transmission and Causes Behavioral Defects“. *Neuron* 14 (2): 341–51. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90290-2](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90290-2).
- Swensson, R. G. 1972. „The Elusive Tradeoff: Speed vs Accuracy in Visual Discrimination Tasks.“ *Perception & Psychophysics* 12 (1): 16–32. <https://doi.org/10.3758/BF03212837>.
- Swinderen, B. van. 2011. *Attention in Drosophila. International Review of Neurobiology*. Bd. 99. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387003-2.00003-3>.
- Tanaka, N. K., Tanimoto, H. und Ito, K. 2008. „Neuronal Assemblies of The *Drosophila* Mushroom Body“. *The Journal of Comparative Neurology* 508 (5): 711–55. <https://doi.org/10.1002/cne.21692>.
- Tang, S. und Guo, A. 2001. „Choice Behavior of *Drosophila* Facing Contradictory Visual Cues“. *Science (New York, N.Y.)* 294 (Dezember): 1543–47. <https://doi.org/10.1126/science.1058237>.
- Tang, S. und Juusola, M. 2010. „Intrinsic Activity in the Fly Brain Gates Visual Information during Behavioral Choices.“ *PLOS ONE* 5 (12): e14455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014455>.
- Technau, G. und Heisenberg, M. 1982. „Neural Reorganization during Metamorphosis of the Corpora Pedunculata in *Drosophila Melanogaster*“. *Nature* 295 (5848): 405–7. <https://doi.org/10.1038/295405a0>.
- Tong, L., Xiong, X. und Tan, H. 2016. „Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Lifestyle-Related Behaviors in Children.“ *PloS One* 11 (9): e0163434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163434>.
- Triphan, T., Poeck, B., Neuser, K. und Strauss, R. 2010. „Visual Targeting of Motor Actions in Climbing *Drosophila*“. *Current Biology* 20 (7): 663–68. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.02.055>.
- Tully, T., Preat, T., Boynton, S. C. und Del Vecchio, M. 1994. „Genetic Dissection of Consolidated Memory in *Drosophila*“. *Cell* 79 (1): 35–47. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90398-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90398-0).
- Tully, T. und Quinn, W. G. 1985. „Classical Conditioning and Retention in Normal and Mutant *Drosophila Melanogaster*“. *Journal of Comparative Physiology A* 157 (2): 263–77. <https://doi.org/10.1007/BF01350033>.
- Turrigiano, G. G. 2017. „The Dialectic of Hebb and Homeostasis.“ *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 372 (1715). <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0258>.
- Turrigiano, G. G. und Nelson, S. B. 2004. „Homeostatic Plasticity in the Developing Nervous System.“ *Nature Reviews. Neuroscience* 5 (2): 97–107. <https://doi.org/10.1038/nrn1327>.
- Tyborowska, A., Volman, I., Niermann, H. C. M., Pouwels, J. L., Smeekens, S., Cillessen, A. H. N., Toni, I. und Roelofs, K. 2018. „Early-Life and Pubertal Stress Differentially Modulate Grey Matter Development in Human Adolescents.“ *Scientific Reports* 8 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27439-5>.
- Velzen, L. S. van, Vriend, C., Wit, S. J. de und Heuvel, O. A. van den. 2014. „Response Inhibition and Interference Control in Obsessive Compulsive Spectrum Disorders“. *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (Juni). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419>.
- Voet, M. van der, Nijhof, B., Oortveld, M. A. W. und Schenck, A. 2014. „*Drosophila* Models of Early Onset Cognitive Disorders and Their Clinical Applications.“ *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Common mechanisms in intellectual disabilities: a challenge for translational outlooks*, 46 (Oktober): 326–42. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.013>.
- Waddell, S. 2010. „*Drosophila* Reveals Neural Circuit Mechanisms of Fly Memory“. *Trends in Neurosciences* 33 (10): 457–64. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.07.001>.
- Wangler, M. F., Yamamoto, S. und Bellen, H. J. 2015. „Fruit Flies in Biomedical Research“. *Genetics* 199 (3): 639–53. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.171785>.
- Wenzel, J. M., Oleson, E. B., Gove, W. N., Cole, A. B., Gyawali, U., Dantrassy, H. M., Bluett, R. J., Dryanovski, D. I., Stuber, G. D., Deisseroth, K., et al. 2018. „Phasic Dopamine Signals in the

- Nucleus Accumbens That Cause Active Avoidance Require Endocannabinoid Mobilization in the Midbrain“. *Current Biology* 28 (9): 1392-1404.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.037>.
- Wickelgren, W. A. 1977. „Speed-Accuracy Tradeoff and Information Processing Dynamics.“ *Acta Psychologica* 41 (1): 67–85. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(77\)90012-9](https://doi.org/10.1016/0001-6918(77)90012-9).
- Wolf, R. und Heisenberg, M. 1980. „On the Fine Structure of Yaw Torque in Visual Flight Orientation of *Drosophila Melanogaster*: II. A Temporally and Spatially Variable Weighting Function for the Visual Field (?Visual Attention?)“. *Journal of Comparative Physiology A* 140 (1): 69–80. <https://doi.org/10.1007/BF00613749>.
- Wolf, R. und Heisenberg, M. 1991. „Basic Organization of Operant Behavior as Revealed in *Drosophila* Flight Orientation“. *Journal of Comparative Physiology A* 169 (6). <https://doi.org/10.1007/BF00194898>.
- Wolff, T., Iyer, N. A. und Rubin, G. M. 2015. „Neuroarchitecture and Neuroanatomy of the *Drosophila* Central Complex: A GAL4-Based Dissection of Protocerebral Bridge Neurons and Circuits: *Drosophila* Central Complex Anatomy and Neurons“. *Journal of Comparative Neurology* 523 (7): 997–1037. <https://doi.org/10.1002/cne.23705>.
- Wolff, T. und Rubin, G. M. 2018. „Neuroarchitecture of the *Drosophila* Central Complex: A Catalog of Nodulus and Asymmetrical Body Neurons and a Revision of the Protocerebral Bridge Catalog“. *Journal of Comparative Neurology* 526 (16): 2585–2611. <https://doi.org/10.1002/cne.24512>.
- Xie, T., Ho, M. C. W., Liu, Q., White, B. H., Potter, C. J., Wu, M. N., Xie, T., Ho, M. C. W., Liu, Q., Horiuchi, W., et al. 2018. „A Genetic Toolkit for Dissecting Dopamine Circuit Function in *Drosophila* Resource A Genetic Toolkit for Dissecting Dopamine Circuit Function in *Drosophila*.“ *CellReports* 23 (2): 652–65. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.068>.
- Yamagata, N., Ichinose, T., Aso, Y., Plaçais, P.-Y., Friedrich, A. B., Sima, R. J., Preat, T., Rubin, G. M. und Tanimoto, H. 2015. „Distinct Dopamine Neurons Mediate Reward Signals for Short- and Long-Term Memories“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (2): 578–83. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421930112>.
- Yamamoto, S. und Seto, E. S. 2014. „Dopamine Dynamics and Signaling in *Drosophila*: An Overview of Genes, Drugs and Behavioral Paradigms“. *Experimental Animals* 63 (2): 107–19. <https://doi.org/10.1538/expanim.63.107>.
- Yang, M. Y., Armstrong, J. D., Vilinsky, I., Strausfeld, N. J. und Kaiser, K. 1995. „Subdivision of the *Drosophila* Mushroom Bodies by Enhancer-Trap Expression Patterns“. *Neuron* 15 (1): 45–54. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90063-2](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90063-2).
- Yang, Z., Liu, B., Su, J., Liao, J., Lin, C. und Oka, Y. 2017. „Cryptochromes Orchestrate Transcription Regulation of Diverse Blue Light Responses in Plants.“ *Photochemistry and Photobiology* 93 (1): 112–27. <https://doi.org/10.1111/php.12663>.
- Yoshii, T., Todo, T., Wülbeck, C., Stanewsky, R. und Helfrich-Förster, C. 2008. „Cryptochrome Is Present in the Compound Eyes and a Subset of *Drosophila*'s Clock Neurons.“ *Journal of Comparative Neurology* 508 (6): 952–66. <https://doi.org/10.1002/cne.21702>.
- Young, J. M. und Armstrong, J. D. 2010. „Structure of the Adult Central Complex in *Drosophila*: Organization of Distinct Neuronal Subsets“. *The Journal of Comparative Neurology* 518 (9): 1500–1524. <https://doi.org/10.1002/cne.22284>.
- Yuan, Q., Xiang, Y., Yan, Z., Han, C., Jan, L. Y. und Jan, Y. N. 2011. „Light-Induced Structural and Functional Plasticity in *Drosophila* Larval Visual System.“ *Science (New York, N.Y.)* 333 (6048): 1458–62. <https://doi.org/10.1126/science.1207121>.
- Zheng, Z., Lauritzen, J. S., Perlman, E., Robinson, C. G., Nichols, M., Milkie, D., Torrens, O., Price, J., Fisher, C. B., Sharifi, N., et al. 2018. „A Complete Electron Microscopy Volume of the Brain of Adult *Drosophila Melanogaster*“. *Cell* 174 (3): 730-743.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.019>.
- Zimmerman, F. J. und Christakis, D. A. 2007. „Associations between Content Types of Early Media Exposure and Subsequent Attentional Problems“. *Pediatrics* 120 (5): 986–92. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3322>.

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen Dopaminlevel und Impulskontrolle..	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung des ersten GAL4 / UAS Systems.....	10
Abbildung 3: Die Neuropile des <i>Drosophila</i> Zentralkomplex. ....	13
Abbildung 4: Entwicklung der Pilzkörperneurone vom Embryo bis zum adulten Nervensystem. ....	14
Abbildung 5: Übersicht der verschiedenen Stimulationszeiträume. ....	22
Abbildung 6: Wellenlängenspektrum der zur Lichtstimulation verwendeten LEDs.....	24
Abbildung 7: Entwicklungsablauf der Fliegen während der Aufzucht bei 18 °C und Ablauf der neuronalen Temperaturaktivierung mittels exprimierter TrpA1 Kanäle. ....	25
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Flügelschlaganalysators und der verwendeten Verhaltensprogramme. ....	27
Abbildung 9: Schaltbild zur Aufzeichnung der Flugspuren im Flugsimulator. ....	29
Abbildung 10: Schaltbild zur Auswertung der Flugspuren. ....	30
Abbildung 11: Schematische Funktionsweise des Dopamin TANGO Reportersystems. ....	34
Abbildung 12: Die Reaktionsgeschwindigkeit bis zu Folgebewegungen im stationären Flug lässt sich durch externe Reize beeinflussen. ....	37
Abbildung 13: Die Reaktionszeit von <i>Drosophila melanogaster</i> ändert sich in Abhängigkeit von der Länge eines Interstimulus-Intervalls (ISI). ....	38
Abbildung 14: Die aufmerksamkeitsbedingte Reaktionsgeschwindigkeit von <i>Drosophila</i> im Flug nach zweitägiger Behandlung mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin nimmt mit zunehmender Konzentration ab. ....	39
Abbildung 15: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s in Abhängigkeit der Dopaminwirkkonzentration folgt einem umgekehrt U-förmigen Verlauf. ....	40
Abbildung 16: Die aufmerksamkeitsbedingte Reaktionsgeschwindigkeit von <i>Drosophila</i> im Flug nach zweitägiger Behandlung mit 3-Iodotyrosin nimmt bei zunehmender Konzentration ab. ....	41
Abbildung 17: Die Anzahl relativer korrekter Reaktionen bleibt von der L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Wirkung unbeeinträchtigt. ....	42
Abbildung 18: Die Anzahl relativer korrekter Reaktionen bleibt von der 3-Iodotyrosin Wirkung unbeeinträchtigt. ....	43
Abbildung 19: Eine Expression von TeTxlc in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen des Pilzkörpers beeinträchtigt die visuelle Aufmerksamkeit negativ. ....	45
Abbildung 20: Eine akute Inaktivierung von $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels Expression von UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> beeinträchtigt die visuelle Aufmerksamkeit negativ. ....	46
Abbildung 21: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s nimmt bei akuter Beeinträchtigung der synaptischen Übertragung der $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper ab. ....	47

Abbildung 22: Die Expression von RNAi gegen den Dop1R1 Rezeptor (BL#62193) in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels c739 GAL4 führt zu einer Verschlechterung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeit. ....	48
Abbildung 23: Die Expression von RNAi gegen den Dop1R1 Rezeptor (BL#31765) in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels c739 GAL4 führt zu einer Verschlechterung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeit. ....	49
Abbildung 24: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit ISI=0,5s im Vergleich zu ISI=0,0s nimmt nach Expression von einem RNAi-Konstrukt gegen den Dop1 Rezeptor in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper ab.....	50
Abbildung 25: Die temperaturgesteuerte Aktivierung von <i>Ddc</i> -GAL4 positiven Neuronen während der Entwicklung führt zu einer langfristigen Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.....	51
Abbildung 26: Die temperaturgesteuerte Aktivierung von GMR61H03-GAL4 positiven Neuronen während der Entwicklung führt zu einer Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.....	53
Abbildung 27: Die temperaturgesteuerte Aktivierung von MB301b GAL4-positiven Neuronen während der Entwicklung führt zu einer Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.....	54
Abbildung 28: Die heterozygoten Kontrollen zu den Experimenten mit temperaturgesteuerter neuronaler Aktivierung zeigen keine beeinträchtigten Reaktionsgeschwindigkeiten. ....	55
Abbildung 29: Die Beeinträchtigung der Reaktionsgeschwindigkeit nach TrpA1-bedingter, temperaturabhängiger Aktivierung <i>Ddc</i> -GAL4-positiver Neurone lässt sich durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder verbessern. ....	56
Abbildung 30: Die Beeinträchtigung des Zugewinns an Reaktionsgeschwindigkeit nach temperaturabhängiger Aktivierung von TrpA1 Kanälen in <i>Ddc</i> -GAL4 positiven Neuronen lässt sich durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin wieder verbessern. ....	57
Abbildung 31: Lichtstimulation zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Entwicklung führt zu Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeiten.....	58
Abbildung 32: Lichtstimulation während der gesamten Pupalphase führt zu Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeiten. ....	59
Abbildung 33: Lichtstimulation während der frühen Phase nach der Eklosion führt zu anhaltender Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit: eine Stimulation adulter 14 Tage alter Tiere hat hingegen keine Auswirkungen. ....	60
Abbildung 34: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s ist nicht mehr nachweisbar nach vorangegangener Lichtstimulation während der Pupalphase und frühen Phase nach der Eklosion. Dieser Effekt bleibt bei einem Alter von 14 Tagen bestehen.....	61

Abbildung 35: Eine Stimulation mit Dauerlicht während der Pupalphase hat im Gegensatz zu einer 5 Hz Stimulation keine Auswirkungen auf die visuelle Aufmerksamkeit. ....	62
Abbildung 36: Die Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Aufmerksamkeit nach Lichtsimulation lassen sich durch die Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin verbessern.....	63
Abbildung 37: Histologische Analyse der Auswirkung von 5 Hz Lichtstimulation auf die Dopaminsignale auf die $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper.....	65
Abbildung 38: Die heterozygoten Kontrollen der Cryptochrom RNAi Experimente zeigen ein wildtypisches Reaktionsmuster. ....	66
Abbildung 39: Die Kontrollen der Cryptochrom RNAi Experimente zeigen nach Lichtstimulation eine Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit. ....	67
Abbildung 40: Die panneurale Expression von Cryptochrom RNAi Konstrukten mittels <i>elav<sup>c155</sup></i> -GAL4 verhindert eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit durch Lichtstimulation vollständig. ....	68
Abbildung 41: Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu 0,0s verringert sich nicht mehr durch Lichtstimulation nach panneuraler Herunterregulierung von Cryptochrom mittels RNAi. ....	69
Abbildung 42: Die Reaktionszeit von <i>Drosophila melanogaster</i> Männchen ändert sich in Abhängigkeit von der Länge eines Interstimulus-Intervalls (ISI). ....	107
Abbildung 43: Die Expression von RNAi gegen den Dop1R1 Rezeptor ( BL#55239) in den $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels <i>c739 GAL4</i> . ....	118
Abbildung 44: Die heterozygoten Kreuzungskontrollen zu den Versuchen in 3.4.2 verhalten sich wildtypisch. ....	126
Abbildung 45: Eine Stimulation mit 5 Hz Lichtreizen während des ersten Tages nach der Eklosion führt zu Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeiten. ....	129
Abbildung 46: Vergleich der GFP Grauwerte der quantitativen histologischen Dopamin Tango Auswertung. ....	136
Abbildung 47: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach links bei einem ISI von 0,0s. ....	142
Abbildung 48: Beispielhafte Analyse einer nicht auswertbaren Reaktion nach rechts bei einem ISI von 0,0s. ....	142
Abbildung 49: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach links bei einem ISI von 4,0s. ....	143
Abbildung 50: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach rechts bei einem ISI von 0,5 s. ....	143
Abbildung 51: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach links bei einem ISI von 0,0 s. ....	144

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Liste der verwendeten <i>Drosophila melanogaster</i> Stämme. ....	19
Tabelle 2: Kreuzungsschema zur Erstellung der Dopamin TANGO Reporterlinie. ....	21
Tabelle 3: Protokolle für die Überstimulation und Tests im Flugsimulator. ....	23
Tabelle 4: Übersicht der verwendeten primären und sekundären Antikörper. ....	33
Tabelle 5: Statistische Auswertung zu Abbildung 12. ....	106
Tabelle 6: Statistische Auswertung zu Abbildung 13A. ....	106
Tabelle 7: Statistische Auswertung zu Abbildung 13B. ....	106
Tabelle 8: Statistische Auswertung zu Abbildung 42A. ....	107
Tabelle 9: Statistische Auswertung zu Abbildung 42 und Abbildung 13B. ....	108
Tabelle 10: Statistische Auswertung zu Abbildung 14. ....	108
Tabelle 11: Statistische Auswertung zu Abbildung 15A. ....	109
Tabelle 12: Statistische Auswertung zu Abbildung 15B. ....	109
Tabelle 13: Statistische Auswertung zu Abbildung 16. ....	110
Tabelle 14: Statistische Auswertung zu Abbildung 17. ....	111
Tabelle 15: Statistische Auswertung zu Abbildung 18. ....	112
Tabelle 16: Statistische Auswertung zu Abbildung 19. ....	113
Tabelle 17: Statistische Auswertung zu Abbildung 20. ....	114
Tabelle 18: Statistische Auswertung zu Abbildung 21A. ....	115
Tabelle 19: Statistische Auswertung zu Abbildung 21B. ....	115
Tabelle 20: Statistische Auswertung zu Abbildung 22. ....	115
Tabelle 21: Statistische Auswertung zu Abbildung 23. ....	116
Tabelle 22: Statistische Auswertung zu Abbildung 24. ....	117
Tabelle 23: Statistische Auswertung zu Abbildung 43. ....	119
Tabelle 24: Statistische Auswertung zu Abbildung 25A und Abbildung 28. ....	120
Tabelle 25: Statistische Auswertung zu Abbildung 25B. ....	122
Tabelle 26: Statistische Auswertung zu Abbildung 26A und Abbildung 28. ....	122
Tabelle 27: Statistische Auswertung zu Abbildung 26B. ....	123
Tabelle 28: Statistische Auswertung zu Abbildung 27A. ....	124
Tabelle 29: Statistische Auswertung zu Abbildung 27B. ....	125
Tabelle 30: Statistische Auswertung zu Abbildung 29 und Abbildung 44. ....	127
Tabelle 31: Statistische Auswertung zu Abbildung 30. ....	128
Tabelle 32: Statistische Auswertung zu Abbildung 45 A. ....	130
Tabelle 33: Statistische Auswertung zu Abbildung 45 B. ....	130
Tabelle 34: Statistische Auswertung zu Abbildung 31. ....	130
Tabelle 35: Statistische Auswertung zu Abbildung 32. ....	131
Tabelle 36: Statistische Auswertung zu Abbildung 33. ....	132

Tabelle 37: Statistische Auswertung zu Abbildung 34. ....	133
Tabelle 38: Statistische Auswertung zu Abbildung 35A.....	134
Tabelle 39: Statistische Auswertung zu Abbildung 35B.....	134
Tabelle 40: Statistische Auswertung zu Abbildung 36A.....	135
Tabelle 41: Statistische Auswertung zu Abbildung 36B.....	135
Tabelle 42: Statistische Auswertung zu Abbildung 46. ....	136
Tabelle 43: Statistische Auswertung zu Abbildung 37. ....	137
Tabelle 44: Statistische Auswertung zu Abbildung 13, Abbildung 38 und Abbildung 39 .....	137
Tabelle 45: Statistische Auswertung zu Abbildung 40. ....	139
Tabelle 46: Statistische Auswertung zu Abbildung 41A.....	140
Tabelle 47: Statistische Auswertung zu Abbildung 41B.....	141



## 9 Anhang

9.1 Die Reaktionsgeschwindigkeit ist durch visuelle Hinweise beeinflussbar (3.1).

**Tabelle 5: Statistische Auswertung zu Abbildung 12.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen erfolgte mittels Wilcoxon Test für gepaarte Stichproben, angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

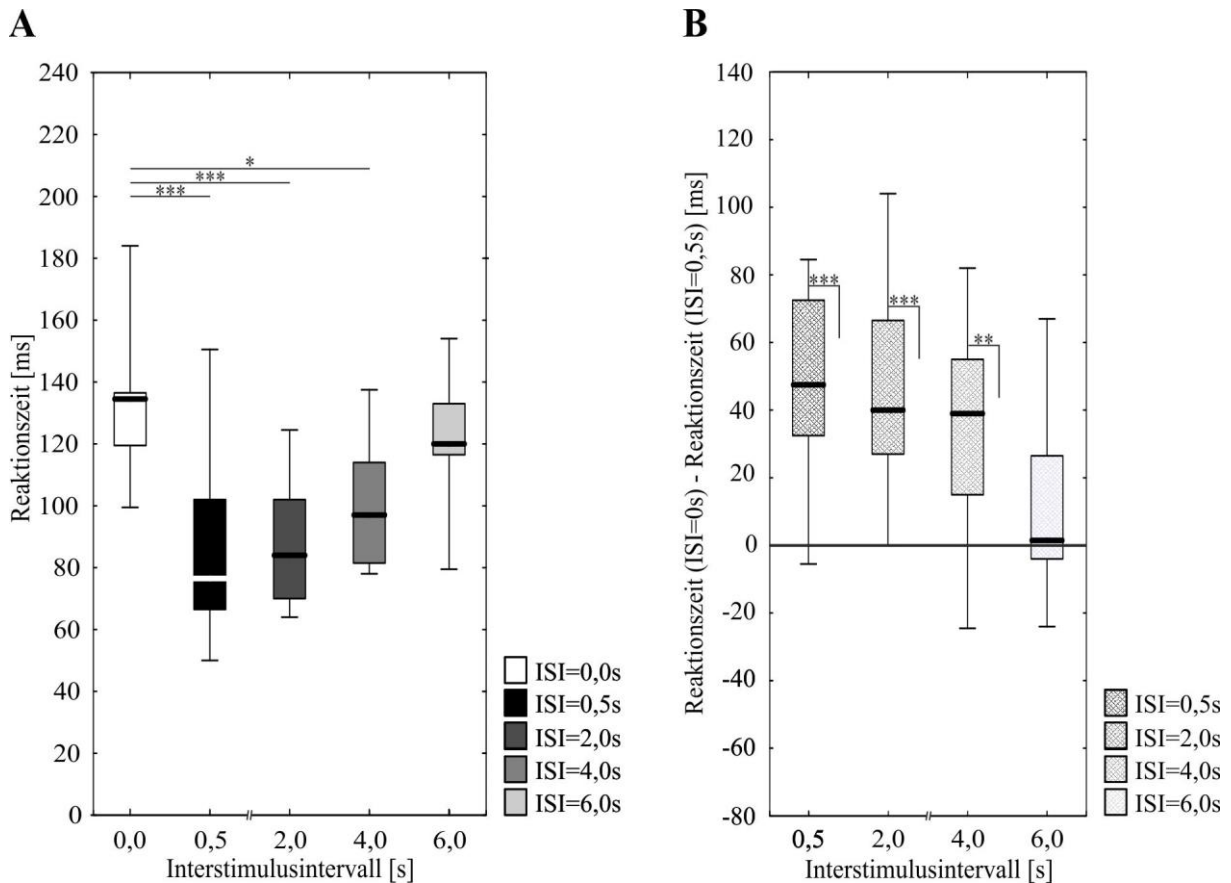
N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
15 / 20	ohne Hinweisreiz		0,94922	0,51222
15 / 20	Korrektter Hinw.		0,77628	0,00185
15 / 20	Falscher Hinw.		0,64126	0,00006
Wilcoxon-VRT				
	Ohne Hinweisreiz	Korrektter Hinweisreiz	Falscher Hinweisreiz	
Ohne Hinweisreiz				
Korrektter Hinweisreiz	0,050059			
Falscher Hinweisreiz	0,00324133	0,00902867		

**Tabelle 6: Statistische Auswertung zu Abbildung 13A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT) für gepaarte Stichproben, angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 12	ISI 0,0s		0,90109	0,04323
20 / 12	ISI 0,5s		0,95200	0,39850
20 / 12	ISI 2,0s		0,95863	0,51683
20 / 12	ISI 4,0s		0,95677	0,48144
20 / 12	ISI 6,0s		0,94229	0,26486
Wilcoxon-VRT				
	ISI 0,5s	ISI 2,0s	ISI 4,0s	ISI 6,0s
ISI = 0,0s	0,001454	0,000701	0,007037	0,111934

**Tabelle 7: Statistische Auswertung zu Abbildung 13B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 12	ISI 0,5s		0,96195	0,58355
20 / 12	ISI 2,0s		0,96283	0,60181
20 / 12	ISI 4,0s		0,97105	0,77686
20 / 12	ISI 6,0s		0,98260	0,96313
t-Test gegen Konstante				
	ISI 0,5s	ISI 2,0s	ISI 4,0s	ISI 6,0s
Wert 0,0s	0,000034	0,0000009	0,00000629	0,102810



**Abbildung 42: Die Reaktionszeit von *Drosophila melanogaster* Männchen ändert sich in Abhängigkeit von der Länge eines Interstimulus-Intervalls (ISI).** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten männlicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar. Erschien die Landmarke im Vorfeld dieser Bewegung und blieb immobil für ein ISI von bis zu vier Sekunden, verringerte sich die Reaktionszeit. Jede Gruppe N=13 Fliegen. B: Die Differenz zwischen der Reaktionszeit bei ISI=0,0s und den einzelnen ISI von 0,5s, 2,0s und 4,0s ist höchst signifikant (ISI = 0,5s und ISI = 2,0s) bzw. hoch signifikant (ISI = 4,0s) größer als 0. Im Median lag die Differenz an Reaktionszeit (im Folgenden als Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit bezeichnet) bei 40 ms. Bei einem ISI von 6,0s bestand kein signifikanter Unterschied mehr. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 8 und Tabelle 9) zu entnehmen.

**Tabelle 8: Statistische Auswertung zu Abbildung 42A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben, angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Im Vergleich zu den Daten der weiblichen Tiere aus Abbildung 13 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (nicht in den Abbildungen angegeben).

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 12	ISI 0,0s		0,93739	0,42394
20 / 12	ISI 0,5s		0,91717	0,22970
20 / 12	ISI 2,0s		0,89831	0,12676
20 / 12	ISI 4,0s		0,93642	0,41219
20 / 12	ISI 6,0s		0,93250	0,36726

t-Test gepaart	ISI 0,5s	ISI 2,0s	ISI 4,0s	ISI 6,0s	
ISI = 0,0s	0,000782	0,000678	0,005629	0,155427	
Test männlich gegen weiblich (Daten aus Abbildung 13)					
	ISI 0,0s	ISI 0,5s	ISI 2,0s	ISI 4,0s	ISI 6,0s
	Wilcoxon-RST	t-Test ungepaart			
	0,055148	0,083313	0,050299	0,076922	0,122390

**Tabelle 9: Statistische Auswertung zu Abbildung 42 und Abbildung 13B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 12	ISI 0,5s		0,88964	0,09646
20 / 12	ISI 2,0s		0,95587	0,68916
20 / 12	ISI 4,0s		0,94271	0,49294
20 / 12	ISI 6,0s		0,93085	0,34962
t-Test gegen Konstante				
	ISI 0,5s	ISI 2,0s	ISI 4,0s	ISI 6,0s
Wert 0,0s	0,0,000261	0,000172	0,002815	0,155427

9.2 Eine pharmakologische Beeinträchtigung des Dopaminspiegels hat eine Auswirkung auf die Aufmerksamkeit (3.2)

**Tabelle 10: Statistische Auswertung zu Abbildung 14.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p	
15 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,90689	0,12132	
15 / 20		ISI 0,5s		0,93883	0,36789	
15 / 20		ISI 4,0s		0,94064	0,39054	
13 / 20	Konzentration 0,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,82850	0,01517	
13 / 20		ISI 0,5s		0,94844	0,57479	
13 / 20		ISI 4,0s		0,94920	0,58627	
16 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,92653	0,21469	
16 / 20		ISI 0,5s		0,97941	0,95871	
16 / 20		ISI 4,0s		0,94353	0,39456	
11 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,96276	0,80554	
11 / 20		ISI 0,5s		0,90282	0,20004	
11 / 20		ISI 4,0s		0,95515	0,71004	
Vergleiche innerhalb Konzentrationsgruppen						
		Test			ISI 0,5s	ISI = 4,0s
Konzentration 0,0 mg/ml		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000022	0,007849	

Konzentration 0,5 mg/ml	Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,002948	0,026232
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,471647	0,833162
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,118311	0,129849
Konzentrationen gegeneinander				
ISI 0,0s untereinander	Test	Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	Wilcoxon RST	~ 1		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	~ 1		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,874279		
ISI 0,5s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,250155		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,00904		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,026731		
ISI 4,0s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	~1		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,224364		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,716130		

**Tabelle 11: Statistische Auswertung zu Abbildung 15A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test		W	p
15 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml			0,95814	0,66066
13 / 20	Konzentration 0,5 mg/ml			0,89201	0,10393
16 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml			0,96297	0,71589
11 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml			0,97036	0,91453
t-Test ungepaart					
	Konzentration 0,5 mg/ml	Konzentration 1,0 mg/ml	Konzentration 2,5 mg/ml		
Konzentration 0,0 mg/ml	0,146896	0,002936	0,013792		
t-Test gegen Konstante					
	Konzentration 0,0 mg/ml	Konzentration 0,5 mg/ml	Konzentration 1,0 mg/ml	Konzentration 2,5 mg/ml	
Wert 0,0s	0,000011	0,000230	0,324691	0,251774	

**Tabelle 12: Statistische Auswertung zu Abbildung 15B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels

Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test		W	p
15 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml			0,95586	0,62083
15 / 20	Konzentration 0,5 mg/ml			0,97106	0,87341
15 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml			0,91214	0,14602
14 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml			0,93696	0,38080
t-Test ungepaart		Konzentration 0,5 mg/ml	Konzentration 1,0 mg/ml	Konzentration 2,5 mg/ml	
Konzentration 0,0 mg/ml		0,061011	0,380079	0,001468	
t-Test gegen Konstante		Konzentration 0,0 mg/ml	Konzentration 0,5 mg/ml	Konzentration 1,0 mg/ml	Konzentration 2,5 mg/ml
Wert 0,0s		0,000011	0,000650	0,000001	0,857980

**Tabelle 13: Statistische Auswertung zu Abbildung 16.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p	
15 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,97478	0,92148	
15 / 20		ISI 0,5s		0,94665	0,47325	
15 / 20		ISI 4,0s		0,86262	0,02633	
15 / 20	Konzentration 0,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,97767	0,95108	
15 / 20		ISI 0,5s		0,84501	0,01477	
15 / 20		ISI 4,0s		0,86572	0,02921	
15 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,93343	0,30686	
15 / 20		ISI 0,5s		0,93667	0,34229	
15 / 20		ISI 4,0s		0,94304	0,42215	
14 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,92685	0,27547	
14 / 20		ISI 0,5s		0,89067	0,08264	
14 / 20		ISI 4,0s		0,94233	0,44897	
Vergleiche innerhalb Konzentrationsgruppen		Test			ISI 0,5s	ISI = 4,0s
Konzentration 0,0 mg/ml		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000020		
		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s		0,002162	

Konzentration 0,5 mg/ml	Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,003931	0,0060894
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000002	0,000005
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,873765	~1
Konzentrationen gegeneinander				
ISI 0,0s untereinander	Test	Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,239285		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,642273		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	~1		
ISI 0,5s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	Wilcoxon RST	0,652870		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	~1		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,0000000		
ISI 4,0s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	Wilcoxon RST	0,486365		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,37831		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,000947		

**Tabelle 14: Statistische Auswertung zu Abbildung 17.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p	
15 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,96481	0,77517	
15 / 20		ISI 0,5s		0,92276	0,21217	
15 / 20		ISI 4,0s		0,92602	0,23776	
13 / 20	Konzentration 0,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,89530	0,11527	
13 / 20		ISI 0,5s		0,94448	0,51746	
13 / 20		ISI 4,0s		0,92462	0,28935	
16 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,93126	0,25526	
16 / 20		ISI 0,5s		0,94433	0,40550	
16 / 20		ISI 4,0s		0,96087	0,67753	
11 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,88173	0,10944	
11 / 20		ISI 0,5s		0,93305	0,44252	
11 / 20		ISI 4,0s		0,89821	0,17576	
Vergleiche innerhalb Konzentrationsgruppen						
		Test			ISI 0,5s	ISI = 4,0s
	Konzentration 0,0 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,05848	0,571054	
	Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,793315	0,465309	

Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,282885	0,096247
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,405351	0,226746
Konzentrationen gegeneinander				
ISI 0,0s untereinander	Test	Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,267337		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,268356		
Konzentration 2,5 mg/ml	Wilcoxon RST	0,116365		
ISI 0,5s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,560421		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,863165		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,377155		
ISI 4,0s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,785112		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,475885		
Konzentration 2,5 mg/ml	Wilcoxon RST	0,990527		

**Tabelle 15: Statistische Auswertung zu Abbildung 18.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p	
15 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,87920	0,04616	
15 / 20		ISI 0,5s		0,96056	0,70210	
15 / 20		ISI 4,0s		0,97397	0,91190	
15 / 20	Konzentration 0,5 mg/ml mg/ml	ISI 0,0s		0,96466	0,77261	
15 / 20		ISI 0,5s		0,96769	0,82248	
15 / 20		ISI 4,0s		0,92255	0,21067	
15 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,95349	0,58091	
15 / 20		ISI 0,5s		0,84001	0,01258	
15 / 20		ISI 4,0s		0,95471	0,60142	
14 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,91145	0,16539	
14 / 20		ISI 0,5s		0,89909	0,10939	
14 / 20		ISI 4,0s		0,95628	0,66161	
Vergleiche innerhalb Konzentrationsgruppen						
	Test			ISI 0,5s	ISI = 4,0s	
Konzentration 0,0 mg/ml	Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,0861304	~1		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,734685	0,150519		

Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test gepaart / Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,022557	0,659747
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,215718	0,692509
Konzentrationen gegeneinander				
ISI 0,0s untereinander	Test	Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	Wilcoxon RST	0,682674		
Konzentration 1,0 mg/ml	Wilcoxon RST	~1		
Konzentration 2,5 mg/ml	Wilcoxon RST	~1		
ISI 0,5s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,440114		
Konzentration 1,0 mg/ml	Wilcoxon RST	0,65057		
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,754358		
ISI 4,0s untereinander		Konzentration 0,0 mg/ml		
Konzentration 0,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,087886		
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,900247		
Konzentration 2,5 mg/ml	Wilcoxon RST	1,649038		

9.3 Die Inhibition der chemischen Übertragung in  $\alpha$  /  $\beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper wirkt sich negativ auf die visuelle Aufmerksamkeit aus

**Tabelle 16: Statistische Auswertung zu Abbildung 19.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
15 / 20	C739 GAL4 > CS	ISI 0,0s		0,95217	0,55931
15 / 20		ISI 0,5s		0,95144	0,54749
15 / 20		ISI 4,0s		0,93762	0,35340
14 / 20	UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	ISI 0,0s		0,98692	0,99738
14 / 20		ISI 0,5s		0,79374	0,00418
14 / 20		ISI 4,0s		0,88741	0,07420
14 / 20	C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>	ISI 0,0s		0,98788	0,99837
14 / 20		ISI 0,5s		0,98874	0,99899
14 / 20		ISI 4,0s		0,93696	0,38071
Vergleiche innerhalb der Gruppen					
		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
	C739 GAL4 > CS	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000008	0,000471



UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,003047	0,004346
C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>	t-Test gepaart / Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,719526	0,505053
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere				
ISI 0,0s untereinander	Test	C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>		
C739 GAL4 > CS	t-Test ungepaart	~ 1		
UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	t-Test ungepaart	0,707547		
ISI 0,5s untereinander				
C739 GAL4 > CS	t-Test ungepaart	C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>		
UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	Wilcoxon RST	0,000443		
ISI 4,0s untereinander				
C739 GAL4 > CS	t-Test ungepaart	C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>		
UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	t-Test ungepaart	0,021989		
ISI 4,0s untereinander				
C739 GAL4 > CS	t-Test ungepaart	C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>		
UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	t-Test ungepaart	0,023425		

**Tabelle 17: Statistische Auswertung zu Abbildung 20.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben. Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
10 / 20	UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 20°C	ISI 0,0s		0,97935	0,96162
10 / 20		ISI 0,5s	0,90991	0,28037	
10 / 20		ISI 4,0s	0,87740	0,12180	
10 / 20	UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 28°C	ISI 0,0s	0,96625	0,85410	
10 / 20		ISI 0,5s	0,91310	0,30294	
10 / 20		ISI 4,0s	0,88292	0,14095	
Vergleiche innerhalb der Gruppen					
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 20°C		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000002	0,001001
UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 28°C		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,488332	0,667424
Temperaturen gegeneinander					
ISI 0,0s untereinander		Test	UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 28°C		
UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 20°C		t-Test ungepaart	0,920045		
ISI 0,5s untereinander					
UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 20°C		t-Test ungepaart	UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 28°C		
			0,000037		

ISI 4,0s untereinander		UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 28°C
UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 20°C	t-Test ungepaart	0,040649

**Tabelle 18: Statistische Auswertung zu Abbildung 21A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
15 / 20	C739 GAL4 > CS		0,94656	0,47193
14 / 20	UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS		0,94450	0,47903
14 / 20	C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>		0,96421	0,79138
t-Test ungepaart		C739 GAL4 > CS	UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	
C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>		0,000055	0,000599	
t-Test gegen Konstante		C739 GAL4 > CS	UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	C739 GAL4 > UAS-TeTx <sup>lc</sup>
Wert 0,0s		0,000004	0,000030	0,359763

**Tabelle 19: Statistische Auswertung zu Abbildung 21B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
10 / 20	UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 20°C		0,93327	0,48078
10 / 20	UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 28°C		0,94261	0,58236
t-Test ungepaart		UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 28°C		
UAS- <i>shibire</i> <sup>ts1</sup> , 20°C		0,000291		
t-Test gegen Konstante		C739 GAL4 > CS	UAS-TeTx <sup>lc</sup> > CS	
Wert 0,0s		0,000001	0,244166	

#### 9.4 Dop1R1 RNAi in den $\alpha$ / $\beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper

**Tabelle 20: Statistische Auswertung zu Abbildung 22.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal

ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Sarah Schmidt.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	C739 GAL4 > CS	ISI 0,0s		0,90432	0,04974
20 / 20		ISI 0,5s		0,74591	0,00015
20 / 20		ISI 4,0s		0,98046	0,93992
20 / 20	UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS	ISI 0,0s		0,95330	0,41997
20 / 20		ISI 0,5s		0,75808	0,00022
20 / 20		ISI 4,0s		0,79326	0,00069
20 / 20	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)	ISI 0,0s		0,92744	0,13786
20 / 20	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)	ISI 0,5s		0,95072	0,37816
20 / 20	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)	ISI 4,0s		0,95324	0,41899
<b>Vergleiche innerhalb der Gruppen</b>					
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
C739 GAL4 > CS		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000438	0,036562
UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,001361	0,851925
C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,408859	0,731758
<b>Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere</b>					
ISI 0,0s untereinander		Test		C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)	
C739 GAL4 > CS		Wilcoxon RST		0,841013	
UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS		t-Test ungepaart		0,740715	
<b>ISI 0,5s untereinander</b>					
ISI 0,5s untereinander				C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)	
C739 GAL4 > CS		Wilcoxon RST		0,000104	
UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS		Wilcoxon RST		0,000060	
<b>ISI 4,0s untereinander</b>					
ISI 4,0s untereinander				C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)	
C739 GAL4 > CS		t-Test ungepaart		0,049866	
UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS		t-Test ungepaart		0,141705	

**Tabelle 21: Statistische Auswertung zu Abbildung 23.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Der Datensatz der GAL4 Kontrolle entspricht dem aus Abbildung 22 und Tabelle 20. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Sarah Schmidt.

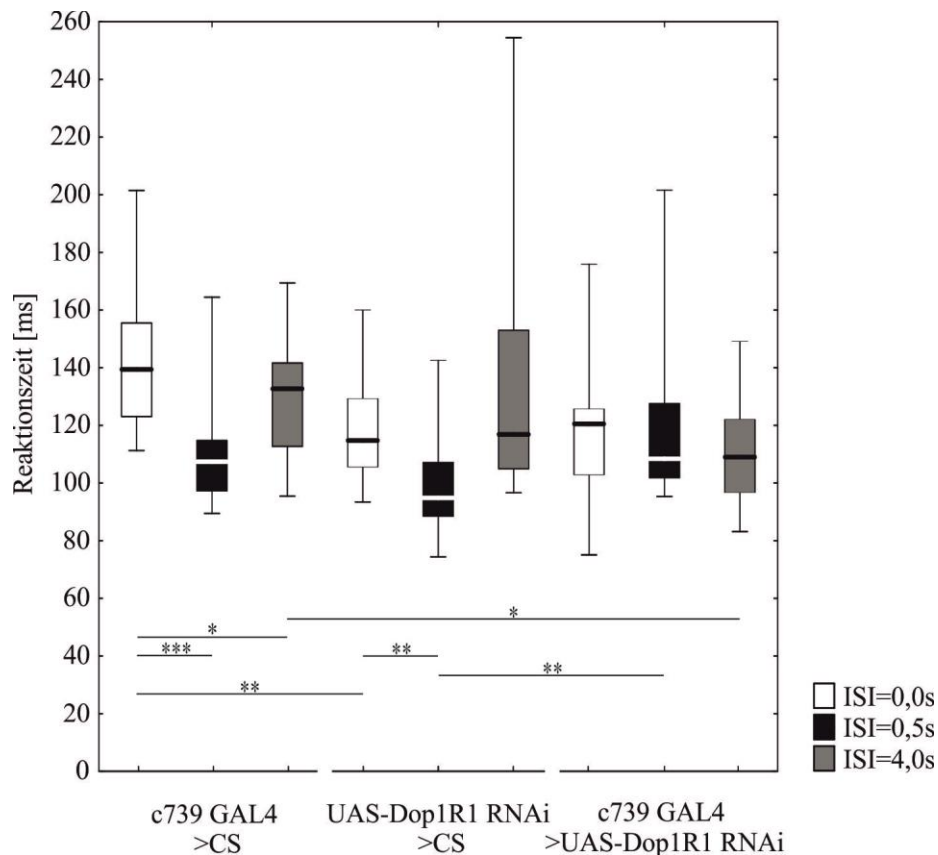
N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	C739 GAL4 > CS	ISI 0,0s		0,90432	0,04974
20 / 20		ISI 0,5s		0,74591	0,00015

20 / 20		ISI 4,0s		0,98046	0,93992
19 / 20	UAS-Dop1R1	ISI 0,0s		0,93045	0,17653
19 / 20	RNAi (#31765)	ISI 0,5s		0,85047	0,00683
19 / 20	> CS	ISI 4,0s		0,93514	0,21524
20 / 20	C739 GAL4 >	ISI 0,0s		0,79502	0,00073
20 / 20	UAS-Dop1R1	ISI 0,5s		0,88682	0,02352
20 / 20	RNAi (#31765)	ISI 4,0s		0,88000	0,01770
Vergleiche innerhalb der Gruppen					
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
C739 GAL4 > CS		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000438	0,036562
UAS-Dop1R1 RNAi (#31765) > CS		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,006614	0,573169
C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#31765)		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,433049	0,357914
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere					
ISI 0,0s untereinander		Test	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#31765)		
C739 GAL4 > CS		Wilcoxon RST	0,365262		
UAS-Dop1R1 RNAi (#31765) > CS		Wilcoxon RST	0,687015		
ISI 0,5s untereinander					
ISI 0,5s untereinander			C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#31765)		
C739 GAL4 > CS		Wilcoxon RST	0,001495		
UAS-Dop1R1 RNAi (#31765) > CS		Wilcoxon RST	0,004302		
ISI 4,0s untereinander					
ISI 4,0s untereinander			C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#31765)		
C		Wilcoxon RST	0,989332		
UAS-Dop1R1 RNAi (#31765) > CS		Wilcoxon RST	~ 1		

**Tabelle 22: Statistische Auswertung zu Abbildung 24.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	C739 GAL4 > CS		0,91990	0,009864
20 / 20	UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS		0,96974	0,74941
19 / 20	UAS-Dop1R1 RNAi (#31765) > CS		0,91557	0,09375
20 / 20	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)		0,94826	0,34149

20 / 20	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#31765)		0,95219	0,40150
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere				
t-Test ungepaart	C739 GAL4 > CS	UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS		
C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193)	0,000764	0,000816		
t-Test ungepaart	C739 GAL4 > CS	UAS-Dop1R1 RNAi (#31765) > CS		
C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#31765)	0,000215	0,004663		
t-Test gegen Konstante	C739 GAL4 > CS	UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS	UAS-Dop1R1 RNAi (#31765) > CS	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#62193) > CS
Wert 0,0s	0,000095	0000240	0,005390	0,408859
			0,465680	



**Abbildung 43: Die Expression von RNAi gegen den Dop1R1 Rezeptor ( BL#55239) in den  $\alpha / \beta$ -Kenyonzellen der Pilzkörper mittels c739 GAL4. Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen**

Landmarke um  $\Delta\phi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Die heterozygoten GAL4 und UAS Kontrollen zeigen eine Verringerung der Reaktionszeit bei ISI=0,5s, die GAL4 Kontrolle ebenfalls bei ISI=4,0s im Vergleich zu ISI=0,0s. Dies ist bei der experimentellen Gruppe nicht mehr der Fall. Die Reaktionszeit bei ISI=0,5s ist hierbei hoch signifikant (im Vergleich zur UAS Kontrolle) länger. N=20 (c739 GAL4 > CS), 15 (UAS-Dop1R1 RNAi > CS), 20 (c739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi). Der Datensatz der GAL4 Kontrolle entspricht dem aus Abbildung 22. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediandarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 23) zu entnehmen.

**Tabelle 23: Statistische Auswertung zu Abbildung 43.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Der Datensatz der GAL4 Kontrolle entspricht dem aus Abbildung 22 und Tabelle 20. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Sarah Schmidt.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	C739 GAL4 > CS	ISI 0,0s		0,90432	0,04974
20 / 20		ISI 0,5s		0,74591	0,00015
20 / 20		ISI 4,0s		0,98046	0,93992
15 / 20	UAS-Dop1R1 RNAi (#55239) > CS	ISI 0,0s		0,90623	0,11856
15 / 20		ISI 0,5s		0,90640	0,11925
15 / 20		ISI 4,0s		0,73000	0,00053
20 / 20	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#55239)	ISI 0,0s		0,91093	0,06638
20 / 20		ISI 0,5s		0,70444	0,00004
20 / 20		ISI 4,0s		0,95105	0,38334
Vergleiche innerhalb der Gruppen					
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
C739 GAL4 > CS		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000438	0,036562
UAS-Dop1R1 RNAi (#55239) > CS		Wilcoxon VRT / t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,007221	0,532130
C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#55239)		t-Test gepaart / Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,265203	0,331724

Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere		
ISI 0,0s untereinander	Test	C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#55239)
C739 GAL4 > CS	Wilcoxon RST	0,004787
UAS-Dop1R1 RNAi (#55239) > CS	Wilcoxon RST	0,656776
ISI 0,5s untereinander		C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#55239)
C739 GAL4 > CS	Wilcoxon RST	0,242270
UAS-Dop1R1 RNAi (#55239) > CS	Wilcoxon RST	0,005385
ISI 4,0s untereinander		C739 GAL4 > UAS-Dop1R1 RNAi (#55239)
C739 GAL4 > CS	Wilcoxon RST	0,020628
UAS-Dop1R1 RNAi (#55239) > CS	Wilcoxon RST	0,086114

9.5 Die temperaturgesteuerte Aktivierung dopaminerger Neurone führt langfristig zu Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsgesteuerten Reaktionsgeschwindigkeit.

**Tabelle 24: Statistische Auswertung zu Abbildung 25A und Abbildung 28.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Sonja Boxhorn.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	Ddc GAL4 > CS, aktiviert	ISI 0,0s		0,96587	0,66636
20 / 20		ISI 0,5s	0,74633	0,00015	
20 / 20		ISI 4,0s	0,86437	0,00937	
30 / 20	UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	ISI 0,0s	0,91778	0,02350	
30 / 20		ISI 0,5s	0,97903	0,79914	
30 / 20		ISI 4,0s	0,91778	0,02364	
12 / 20	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt	ISI 0,0s	0,94268	0,53351	
12 / 20		ISI 0,5s	0,91104	0,22002	
12 / 20		ISI 4,0s	0,94804	0,60848	
20 / 20	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt	ISI 0,0s	0,97229	0,80227	
20 / 20		ISI 0,5s	0,92824	0,14282	
20 / 20		ISI 4,0s	0,92499	0,12361	
21 / 20	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt	ISI 0,0s	0,91927	0,08390	
21 / 20		ISI 0,5s	0,88697	0,01972	
21 / 20		ISI 4,0s	0,86284	0,00713	

Vergleiche innerhalb der Gruppen	Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
Ddc GAL4 > CS, aktiviert	Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,007625	0,380315
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000004	0,001287
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000585	0,947854
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,257766	0,154663
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt	Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,614272	0,930891
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere				
ISI 0,0s untereinander	Test	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt		
Ddc GAL4 > CS, aktiviert	t-Test ungepaart	0,477968		
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,566684		
ISI 0,5s untereinander				
ISI 0,5s untereinander	Test	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt		
Ddc GAL4 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,000052		
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	t-Test ungepaart	0,000000		
ISI 4,0s untereinander				
ISI 4,0s untereinander	Test	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt		
Ddc GAL4 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,080976		
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,005791		
Temperaturen gegeneinander				
ISI 0,0s untereinander	Test	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt	t-Test ungepaart	~ 1		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt	t-Test ungepaart	0,769412		
ISI 0,5s untereinander				
ISI 0,5s untereinander	Test	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt	t-Test ungepaart	0,000000		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt	Wilcoxon RST	0,007049		
ISI 4,0s untereinander				
ISI 4,0s untereinander	Test	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt	t-Test ungepaart	0,134893		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt	Wilcoxon RST	0,069064		



**Tabelle 25: Statistische Auswertung zu Abbildung 25B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Sonja Boxhorn.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
12 / 20	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt		0,93622	0,450770
20 / 20	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt		0,91680	0,08598
21 / 20	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt		0,97307	0,79970
t-Test ungepaart				
		Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt		0,000091		
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt		0,054060		
t-Test gegen Konstante				
		Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv 4 Tage alt	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 4 Tage alt	Ddc GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert 8 Tage alt
Wert 0,0s		0,000292	0,128883	0,557489

**Tabelle 26: Statistische Auswertung zu Abbildung 26A und Abbildung 28.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Sonja Boxhorn.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	GMR61H03 GAL4 > CS, aktiviert	ISI 0,0s		0,95407	0,43311
20 / 20		ISI 0,5s		0,91311	0,07307
20 / 20		ISI 4,0s		0,96936	0,74138
30 / 20	UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	ISI 0,0s		0,91778	0,02350
30 / 20		ISI 0,5s		0,97903	0,79914
30 / 20		ISI 4,0s		91778	002364
18 / 20	GMR61H03 GAL4 > UAS- TrpA1, inaktiv	ISI 0,0s		0,94127	0,30463
18 / 20		ISI 0,5s		0,82360	0,00334
18 / 20		ISI 4,0s		0,94192	0,31249
20 / 20	GMR61H03 GAL4 > UAS- TrpA1, aktiviert	ISI 0,0s		0,92184	0,10750
20 / 20		ISI 0,5s		0,91197	0,06948
20 / 20		ISI 4,0s		0,88087	0,01834
Vergleiche innerhalb der Gruppen					
		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s

GMR61H03 GAL4 > CS, aktiviert	t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000000	0,177025
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000004	0,001287
GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv	Wilcoxon VRT / t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000911	0,174607
GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	t-Test gepaart / Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,709815	0,113831
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere				
ISI 0,0s untereinander	Test	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		
GMR61H03 GAL4 > CS, aktiviert	t-Test ungepaart	~ 1		
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,776056		
ISI 0,5s untereinander				
ISI 0,5s untereinander	Test	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		
GMR61H03 GAL4 > CS, aktiviert	t-Test ungepaart	0,000000		
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	t-Test ungepaart	0,000003		
ISI 4,0s untereinander				
ISI 4,0s untereinander	Test	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		
GMR61H03 GAL4 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,960893		
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,628169		
Temperaturen gegeneinander				
ISI 0,0s untereinander	Test	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv		
GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	t-Test ungepaart	0,482618		
ISI 0,5s untereinander				
ISI 0,5s untereinander	Test	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv		
GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	Wilcoxon RST	0,000038		
ISI 4,0s untereinander				
ISI 4,0s untereinander	Test	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv		
GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	Wilcoxon RST	0,007073		

**Tabelle 27: Statistische Auswertung zu Abbildung 26B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Angegebene. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Sonja Boxhorn.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
18 / 20	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv		0,96669	0,73358

20 / 20	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		0,89409	0,03199
Wilcoxon RST		GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv		
GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		0,000148		
t-Test gegen Konstante / Wilcoxon VRT gegen Konstante		GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	
Wert 0,0s		0,000022	0,851925	

**Tabelle 28: Statistische Auswertung zu Abbildung 27A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

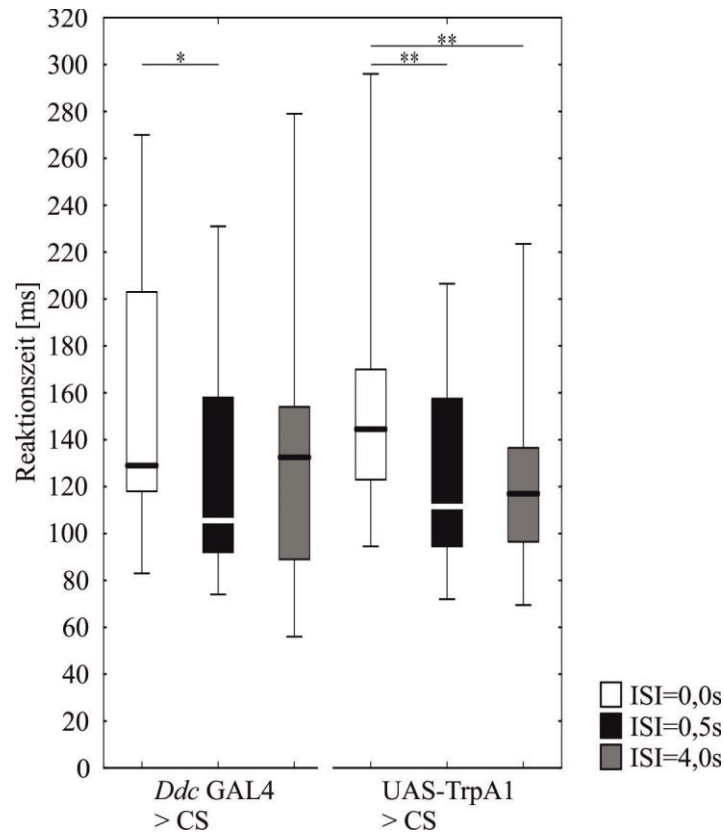
N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
11 / 20	MB301b GAL4 > CS, aktiviert	ISI 0,0s		0,85553	0,05038
11 / 20		ISI 0,5s		0,93734	0,48980
11 / 20		ISI 4,0s		0,82678	0,02118
30 / 20	UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	ISI 0,0s		0,91875	0,02489
30 / 20		ISI 0,5s		0,98029	0,83309
30 / 20		ISI 4,0s		0,91884	0,02503
14 / 20	MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv	ISI 0,0s		0,94883	0,54263
14 / 20		ISI 0,5s		0,87422	0,04811
14 / 20		ISI 4,0s		0,93988	0,41673
14 / 20	MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	ISI 0,0s		0,90743	0,14458
14 / 20		ISI 0,5s		0,95032	0,56564
14 / 20		ISI 4,0s		0,92046	0,22330
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test			ISI 0,5s
MB301b GAL4 > CS, aktiviert		t-Test gepaart / Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000161	0,009926
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000004	0,001287
MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,003907	0,042390
MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		Wilcoxon VRT / t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,362687	0,583994
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere					
ISI 0,0s untereinander		Test		MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	
MB301b GAL4 > CS, aktiviert		t-Test ungepaart		0,263659	
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert		Wilcoxon RST		0,592203	
ISI 0,5s untereinander		Test		MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	
MB301b GAL4 > CS, aktiviert		Wilcoxon RST		0,000000	

UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,003415
ISI 4,0s untereinander	Test	MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert
MB301b GAL4 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,344454
UAS-TrpA1 > CS, aktiviert	Wilcoxon RST	0,198512
Temperaturen gegeneinander		
ISI 0,0s untereinander	Test	MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv
MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	t-Test ungepaart	0,763286
ISI 0,5s untereinander	Test	MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv
MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	Wilcoxon RST	0,004162
ISI 4,0s untereinander	Test	MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv
MB301b GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	Wilcoxon RST	0,227321

**Tabelle 29: Statistische Auswertung zu Abbildung 27B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		W	p
14 / 20	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv	Shapiro Wilk Test	0,92286	0,24173
14 / 20	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		0,95382	0,62149
Wilcoxon RST		GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv		
GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert		0,048723		
t-Test gegen Konstante / Wilcoxon VRT gegen Konstante		GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, inaktiv	GMR61H03 GAL4 > UAS-TrpA1, aktiviert	
Wert 0,0s		0,002114	0,219480	

9.6 Der Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeit durch temperaturgesteuerte TrpA1 Aktivierung *Ddc* positiver Neurone lässt sich durch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Gabe entgegenwirken.



**Abbildung 44: Die heterozygoten Kreuzungskontrollen zu den Versuchen in 3.4.2 verhalten sich wildtypisch.** Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Wurden die heterozygoten Kontrollen für 24 h bei  $30^\circ\text{C}$  inkubiert, behalten sie ein wildtypisches Verhalten. Die Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s ist im Vergleich zu einem ISI von 0,0s signifikant (bei der GAL4 Kontrolle) bzw. hoch signifikant (bei der UAS Kontrolle) kürzer. Im Fall der UAS Kontrolle ist die Reaktionszeit bei einem ISI von 4,0s hoch signifikant kürzer als bei einem ISI von 0,0s.  $N = 18$  (UAS-TrpA1 > CS); 20 (*Ddc* GAL4 > CS). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediantdarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 30) zu entnehmen.

**Tabelle 30: Statistische Auswertung zu Abbildung 29 und Abbildung 44.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Julia Grundler.

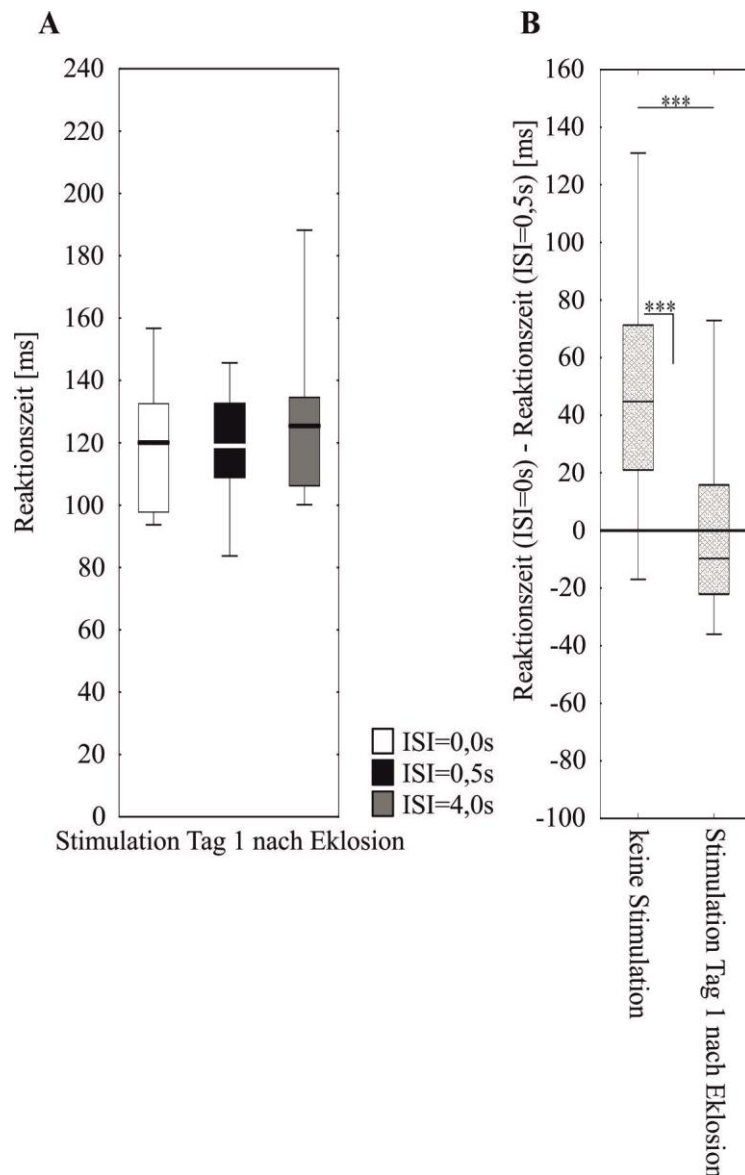
N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p	
18 / 20	Ddc GAL4 > CS	ISI 0,0s		0,89233	0,04232	
18 / 20		ISI 0,5s		0,85955	0,01220	
18 / 20		ISI 4,0s		0,87992	0,02602	
20 / 20	UAS-TrpA1 > CS	ISI 0,0s		0,82167	0,00185	
20 / 20		ISI 0,5s		0,92177	0,10716	
20 / 20		ISI 4,0s		0,89658	0,03560	
Ddc GAL4 > UAS-TrpA1						
17 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,96946	0,80898	
17 / 20		ISI 0,5s		0,89012	0,04655	
17 / 20		ISI 4,0s		0,96423	0,71179	
20 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,97638	0,87940	
20 / 20		ISI 0,5s		0,92448	0,12088	
20 / 20		ISI 4,0s		0,94284	0,27113	
19 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml	ISI 0,0s		0,94719	0,35366	
19 / 20		ISI 0,5s		0,76311	0,00035	
19 / 20		ISI 4,0s		0,83071	0,00331	
15 / 20	Konzentration 5,0 mg/ml	ISI 0,0s		0,82786	0,00857	
15 / 20		ISI 0,5s		0,93056	0,27821	
15 / 20		ISI 4,0s		0,92541	0,23281	
Vergleiche innerhalb der Gruppen						
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test			ISI 0,5s	ISI = 4,0s
Ddc GAL4 > CS		Wilcoxon VRT		ISI 0,0s	0,01137	0,116926
UAS-TrpA1 > CS		Wilcoxon VRT		ISI 0,0s	0,007184	0,006425
Konzentration 0,0 mg/ml		Wilcoxon VRT / t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,981117	~ 1	
Konzentration 1,0 mg/ml		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,737844	0,914238	
Konzentration 2,5 mg/ml		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,023798	0,158911	
Konzentration 5,0 mg/ml		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,053515	0,096198	
ISI 0,0s untereinander Kreuzungskontrollen						
ISI 0,0s untereinander Kreuzungskontrollen		Test		Konzentration 0,0 mg/ml		
Ddc GAL4 > CS		Wilcoxon RST		~ 1		
UAS-TrpA1 > CS		Wilcoxon RST		0,751884		
ISI 0,5s untereinander Kreuzungskontrollen						
ISI 0,5s untereinander Kreuzungskontrollen				Konzentration 0,0 mg/ml		
Ddc GAL4 > CS		Wilcoxon RST		0,105412		
UAS-TrpA1 > CS		Wilcoxon RST		0,097069		

ISI 4,0s untereinander: Kreuzungskontrollen		Konzentration 0,0 mg/ml
Ddc GAL4 > CS	Wilcoxon RST	0,546121
UAS-TrpA1 > CS	Wilcoxon RST	0,463462
ISI 0,0s untereinander: Konzentrationen	Test	Konzentration 0,0 mg/ml
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,654385
Konzentration 2,5 mg/ml	t-Test ungepaart	0,12326
Konzentration 5,0 mg/ml	Wilcoxon RST	0,866145
ISI 0,5s untereinander Konzentrationen:		Konzentration 0,0 mg/ml
Konzentration 1,0 mg/ml	Wilcoxon RST	0,821372
Konzentration 2,5 mg/ml	Wilcoxon RST	0,000183
Konzentration 5,0 mg/ml	Wilcoxon RST	0,088474
ISI 4,0s untereinander Konzentrationen:		Konzentration 0,0 mg/ml
Konzentration 1,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,379962
Konzentration 2,5 mg/ml	Wilcoxon RST	0,029974
Konzentration 5,0 mg/ml	t-Test ungepaart	0,198472

**Tabelle 31: Statistische Auswertung zu Abbildung 30.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege. Die Daten wurden erhoben im Rahmen der Bachelorarbeit von Julia Grundler.

Ddc GAL4 > UAS-TrpA1				
N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
17 / 20	Konzentration 0,0 mg/ml		0,93050	0,22185
17 / 20	Konzentration 1,0 mg/ml		0,94877	0,34877
17 / 20	Konzentration 2,5 mg/ml		0,94287	0,29685
20 / 20	Konzentration 5,0 mg/ml		0,96379	0,75784
t-Test ungepaart	Konzentration 0,5 mg/ml	Konzentration 1,0 mg/ml	Konzentration 2,5 mg/ml	
Konzentration 0,0 mg/ml	0,620946	0,191888	0,196712	
t-Test gegen Konstante	Konzentration 0,0 mg/ml	Konzentration 0,5 mg/ml	Konzentration 1,0 mg/ml	Konzentration 2,5 mg/ml
Wert 0,0s	0,727534	0,733209	0,017067	0,033853

## 9.7 Überstimulation mit Lichtreizen während eines kritischen Fensters in der Entwicklung



**Abbildung 45: Eine Stimulation mit 5 Hz Lichtreizen während des ersten Tages nach der Eklosion führt zu Beeinträchtigungen der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionsgeschwindigkeiten.** A: Die Boxen stellen die medianen Reaktionszeiten weiblicher CS Fliegen nach einer spontanen Rotation einer schwarzen vertikalen Landmarke um  $\Delta\varphi=30^\circ$  im Uhrzeigersinn bzw. gegen den Uhrzeigersinn dar, jeweils nach einem bestimmten Interstimulus Intervall (ISI, Zeit zwischen Auftauchen der Landmarke und Bewegung; weiße Boxen für ISI=0,0s, schwarze Boxen für ISI=0,5s, graue Boxen für ISI=4,0s). Die Reaktionszeiten unterscheiden sich bei einem ISI von 0,5s und 4,0s nicht von der Reaktionszeit bei einem ISI von 0 s. N=14. B: Die Boxen stellen den medianen Zugewinn an Reaktionszeit bei einem ISI von 0,5s im Vergleich zu einem ISI von 0,0s dar. Die schwarze Linie bei 0,0s entspricht einer Situation ohne Verbesserung der Reaktionszeit. Eine Stimulation mit 5 Hz Lichtreizen während des ersten Tages nach der Eklosion führt bereits zu einer Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbedingten Reaktionszeit. Der Zugewinn an Reaktionsgeschwindigkeit ist höchst signifikant verschieden zu dem Zugewinn bei der Kontrollsituation ohne Stimulation. Der Datensatz der Kontrollsituation entspricht der Abbildung 31. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediandarstellung nach Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang (Tabelle 38 und Tabelle 39) zu entnehmen.



**Tabelle 32: Statistische Auswertung zu Abbildung 45 A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb der Gruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT).

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
14 / 20	Stimulation an Tag 1 nach der Eklosion	ISI 0,0s		0,94521	0,48910
14 / 20		ISI 0,5s		0,97298	0,91375
14 / 20		ISI 4,0s		0,86456	0,03522
Vergleiche innerhalb der Gruppen			Test	ISI 0,5s	ISI = 4,0s
Stimulation an Tag 1 nach der Eklosion		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,952580	
		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s		~1

**Tabelle 33: Statistische Auswertung zu Abbildung 45 B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	Keine Stimulation		0,96158	0,57595
14 / 20	Stimulation an Tag 1 nach der Eklosion		0,89894	0,10888
t-Test ungepaart		Keine Stimulation		
Stimulation an Tag 1 nach der Eklosion		0,000680		
t-Test gegen Konstante		Keine Stimulation	Stimulation an Tag 1 nach der Eklosion	
Wert 0,0s		0,000036	0,908705	

**Tabelle 34: Statistische Auswertung zu Abbildung 31.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	4 Tage alt, keine Stimulation	ISI 0,0s		0,90161	0,04422
20 / 20		ISI 0,5s		0,95324	0,41895
20 / 20		ISI 4,0s		0,95612	0,46960
20 / 20	4 Tage alt, larvale Stimulation	ISI 0,0s		0,92041	0,10092
20 / 20		ISI 0,5s		0,96905	0,73467
20 / 20		ISI 4,0s		0,95334	0,42060
20 / 20	4 Tage alt, pupale Stimulation	ISI 0,0s		0,98629	0,98832
20 / 20		ISI 0,5s		0,95498	0,44908
20 / 20		ISI 4,0s		0,93966	0,23627
20 / 20	4 Tage alt, frühe adulte Stimulation	ISI 0,0s		0,95564	0,46085
20 / 20		ISI 0,5s		0,91283	0,07219

20 / 20		ISI 4,0s		0,97116	0,77927
Vergleiche innerhalb der Stimulationsgruppen					
Vergleiche innerhalb der Stimulationsgruppen		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
4 Tage alt, keine Stimulation		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000727	0,002495
4 Tage alt, larvale Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000000	0,001885
4 Tage alt, pupale Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,698254	0,779825
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,894257	~ 1
ISI 0,0s untereinander					
4 Tage alt, larvale Stimulation		Wilcoxon RST		4 Tage alt, keine Stimulation	
4 Tage alt, pupale Stimulation		Wilcoxon RST		~ 1	
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		Wilcoxon RST		0,925426	
				~ 1	
ISI 0,5s untereinander					
4 Tage alt, larvale Stimulation		t-Test ungepaart		4 Tage alt, keine Stimulation	
4 Tage alt, pupale Stimulation		t-Test ungepaart		0,062613	
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		t-Test ungepaart		0,000013	
				0,000004	
ISI 4,0s untereinander					
4 Tage alt, larvale Stimulation		t-Test gepaart		4 Tage alt, keine Stimulation	
4 Tage alt, pupale Stimulation		t-Test gepaart		0,079717	
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation				0,000098	
				0,000075	

**Tabelle 35: Statistische Auswertung zu Abbildung 32.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p	
14 / 20	Frühe pupale Stimulation	ISI 0,0s		0,90964	0,15568	
14 / 20		ISI 0,5s		0,95847	0,69783	
14 / 20		ISI 4,0s		0,87531	0,04986	
15 / 20	Späte pupale Stimulation	ISI 0,0s		0,96554	0,83599	
15 / 20		ISI 0,5s		0,93668	0,41543	
15 / 20		ISI 4,0s		0,97495	0,94548	
Vergleiche innerhalb der Gruppen						
Frühe pupale Stimulation		t-Test gepaart		ISI 0,0s	0,283451	0,134108
Späte pupale Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,706646	0,787562	

**Tabelle 36: Statistische Auswertung zu Abbildung 33.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	4 Tage alt, keine Stimulation	ISI 0,0s		0,90161	0,04422
20 / 20		ISI 0,5s		0,95324	0,41895
20 / 20		ISI 4,0s		0,95612	0,46960
20 / 20	14 Tage alt, keine Stimulation	ISI 0,0s		0,95010	0,36861
20 / 20		ISI 0,5s		0,95324	0,41895
20 / 20		ISI 4,0s		0,95612	0,46960
20 / 20	4 Tage alt, frühe adulte Stimulation	ISI 0,0s		0,95564	0,46085
20 / 20		ISI 0,5s		0,91283	0,07219
20 / 20		ISI 4,0s		0,97116	0,77927
20 / 20	14 Tage alt, frühe adulte Stimulation	ISI 0,0s		0,96894	0,73241
20 / 20		ISI 0,5s		0,96563	0,66120
20 / 20		ISI 4,0s		0,98317	0,96822
20 / 20	14 Tage alt, späte adulte Stimulation	ISI 0,0s		0,92934	0,14996
20 / 20		ISI 0,5s		0,95798	0,50435
20 / 20		ISI 4,0s	0,94265	0,26897	
Vergleiche innerhalb der Gruppen					
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
4 Tage alt, keine Stimulation		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000727	0,002495
14 Tage alt, keine Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000000	0,000094
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,894257	~ 1
14 Tage alt, frühe adulte Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,375196	0,28106
14 Tage alt, späte adulte Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000042	0,004477
ISI 0,0s untereinander: 4 Tage alt					
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		Test	4 Tage alt, keine Stimulation		
14 Tage alt, keine Stimulation		Wilcoxon RST	~ 1		
ISI 0,5s untereinander: 4 Tage alt					
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		Test	4 Tage alt, keine Stimulation		
14 Tage alt, keine Stimulation		t-Test ungepaart	0,000004		
		t-Test ungepaart	~ 1		
ISI 4,0s untereinander: 4 Tage alt					
4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		Test	4 Tage alt, keine Stimulation		
14 Tage alt, keine Stimulation		t-Test ungepaart	0,000075		
		t-Test ungepaart	0,06179		
ISI 0,0s untereinander: 14 Tage alt					
14 Tage alt, frühe adulte Stimulation		Test	14 Tage alt, keine Stimulation		
14 Tage alt, späte adulte Stimulation		t-Test ungepaart	0,931575		
		t-Test ungepaart	~ 1		

ISI 0,5s untereinander: 14 Tage alt	Test	14 Tage alt, keine Stimulation
14 Tage alt, frühe adulte Stimulation	t-Test ungepaart	0,000000
14 Tage alt, späte adulte Stimulation	t-Test ungepaart	0,069629
ISI 4,0s untereinander: 14 Tage alt	Test	14 Tage alt, keine Stimulation
14 Tage alt, frühe adulte Stimulation		0,056996
14 Tage alt, späte adulte Stimulation		0,335450

**Tabelle 37: Statistische Auswertung zu Abbildung 34.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	4 Tage alt, keine Stimulation		0,96158	0,57595
20 / 20	14 Tage alt, keine Stimulation		0,96395	0,62534
20 / 20	4 Tage alt, larvale Stimulation		0,96536	0,65546
20 / 20	4 Tage alt, pupale Stimulation		0,96554	0,65932
20 / 20	4 Tage alt, frühe adulte Stimulation		0,93555	0,19732
20 / 20	14 Tage alt, frühe adulte Stimulation		0,95292	0,41365
20 / 20	14 Tage alt, späte adulte Stimulation		0,91485	0,07890
t-Test ungepaart	4 Tage alt, larvale Stimulation	4 Tage alt, pupale Stimulation	4 Tage alt, frühe adulte Stimulation	
4 Tage alt, keine Stimulation	0,189222	0,000767	0,000925	
t-Test ungepaart	14 Tage alt, frühe adulte Stimulation	14 Tage alt, späte adulte Stimulation		
14 Tage alt, keine Stimulation	0,000169	0,312076		

t-Test gegen Konstante	4 Tage alt, keine Stimulation	14 Tage alt, keine Stimulation	4 Tage alt, larvale Stimulation	4 Tage alt, pupale Stimulation	4 Tage alt, frühe adulte Stimulation	14 Tage alt, frühe adulte Stimulation	14 Tage alt, späte adulte Stimulation
Wert 0,0s	0,000036	0,000000	0,000000	0,349127	0,894257	0,375196	0,000021

**Tabelle 38: Statistische Auswertung zu Abbildung 35A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben. Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz		Shapiro Wilk Test	W	p
11 / 20	Dauerlichstimulation	ISI 0,0s		0,93458	0,45907
11 / 20		ISI 0,5s		0,87000	0,07753
11 / 20		ISI 4,0s		0,94059	0,52742
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test	ISI 0,5s	ISI = 4,0s	
Dauerlichstimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,007821	0,018060
ISI 0,0s untereinander		Test	keine Stimulation		
Dauerlichstimulation		Wilcoxon RST	0,761993		
ISI 0,5s untereinander		Test	keine Stimulation		
Dauerlichstimulation		t-Test ungepaart	0,220137		
ISI 4,0s untereinander		Test	keine Stimulation		
Dauerlichstimulation		t-Test ungepaart	0,900616		

**Tabelle 39: Statistische Auswertung zu Abbildung 35B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
20 / 20	Keine Stimulation		0,96158	0,57595
11 / 20	Dauerlicht Stimulation		0,989143	0,14489
20 / 20	5 Hz Stimulation		0,96554	0,65932
t-Test ungepaart		Keine Stimulation	Dauerlicht Stimulation	
Dauerlicht Stimulation		0,260771	-	
5 Hz Stimulation		0,000767	0,032759	

t-Test gegen Konstante	Keine Stimulation	Dauerlicht Stimulation	5 Hz Stimulation
Wert 0,0s	0,000036	0,003895	0,349127

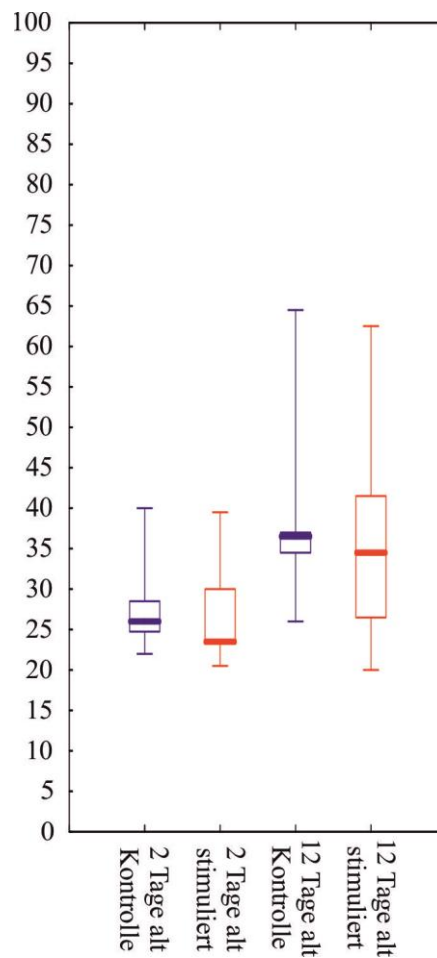
**Tabelle 40: Statistische Auswertung zu Abbildung 36A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben. Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
13 / 20	0,0 mg/ml		ISI 0,0s	0,91905
13 / 20		ISI 0,5s	0,92058	0,25545
13 / 20		ISI 4,0s	0,96793	0,86845
12 / 20	2,5 mg/ml	ISI 0,0s	0,95493	0,70969
12 / 20		ISI 0,5s	0,92582	0,33790
12 / 20		ISI 4,0s	0,95785	0,75279
Vergleiche innerhalb Konzentrationsgruppen		Test	ISI 0,5s	ISI = 4,0s
0,0 mg/ml		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,378002
2,5 mg/ml		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000234
ISI 0,0s untereinander		Test	0,0 mg/ml	
2,5 mg/ml		Wilcoxon RST	0,585575	
ISI 0,5s untereinander		Test	0,0 mg/ml	
2,5 mg/ml		t-Test ungepaart	0,000128	
ISI 4,0s untereinander		Test	0,0 mg/ml	
2,5 mg/ml		t-Test ungepaart	0,041846	

**Tabelle 41: Statistische Auswertung zu Abbildung 36B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
13 / 20	0,0 mg/ml		0,96528	0,83225
12 / 20	2,5 mg/ml	0,95125	0,65533	
t-Test ungepaart		0,0 mg/ml		
2,5 mg/ml		0,002366		
t-Test gegen Konstante		0,0 mg/ml	2,5 mg/ml	
Wert 0,0s		0,189001	0,000117	

9.8 Histologische Analyse der Auswirkungen visueller Überstimulation: DopaminTango



**Abbildung 46: Vergleich der GFP Grauwerte der quantitativen histologischen Dopamin Tango Auswertung.** Sowohl zwischen den GFP Grauwerten der 2 Tage alten Kontrolltiere und akut stimulierten Tiere als auch zwischen den 12 Tage alten Kontrolltieren und den 12 Tage alten Tieren, die vor der Eklosion akut stimuliert wurden, bestehen keine signifikanten Unterschiede. Damit ist ein Vergleich der Grauwert Verhältnisse GFP / RFP möglich. N=7 (2 Tage alt Kontrolle); 8 (2 Tage alt stimuliert); 9 (12 Tage alt Kontrolle); 8 (12 Tage alt stimuliert). \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nichtparametrische Mediarstellung entsprechend Abbildung 12. Die statistische Auswertung ist dem Anhang Tabelle 42 zu entnehmen.

**Tabelle 42: Statistische Auswertung zu Abbildung 46.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). N = Anzahl der Fliegen.

N	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
7	2 Tage alt Kontrolle		0,79771	0,02706
8	2 Tage alt stimuliert		0,87154	0,12770
9	12 Tage alt Kontrolle		0,79790	0,01932
8	12 Tage alt stimuliert		0,93111	0,52623

t-Test ungepaart	2 Tage alt Kontrolle
2 Tage alt stimuliert	0,60469
t-Test ungepaart	12 Tage alt Kontrolle
12 Tage alt stimuliert	0,48708

**Tabelle 43: Statistische Auswertung zu Abbildung 37.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. N = Anzahl der Fliegen.

N	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
7	2 Tage alt Kontrolle		0,96075	0,81726
8	2 Tage alt stimuliert		0,81348	0,05554
9	12 Tage alt Kontrolle		0,93588	0,53929
8	12 Tage alt stimuliert		0,92107	0,43863
t-Test ungepaart	2 Tage alt Kontrolle			
2 Tage alt stimuliert	0,000000			
t-Test ungepaart	12 Tage alt Kontrolle			
12 Tage alt stimuliert	0,314629			

## 9.9 Rolle von Cryptochrom bei der visuellen Überstimulation

**Tabelle 44: Statistische Auswertung zu Abbildung 13, Abbildung 38 und Abbildung 39.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p	
22 / 20	<i>elav<sup>c155</sup> GAL4 &gt; CS,</i> keine Stimulation		ISI 0,0s	0,96490	0,59405
22 / 20			ISI 0,5s	0,95318	0,36462
22 / 20			ISI 4,0s	0,97113	0,73714
21 / 20	<i>elav<sup>c155</sup> GAL4 &gt; CS,</i> stimuliert		ISI 0,0s	0,94631	0,28954
21 / 20			ISI 0,5s	0,96442	0,60920
21 / 20			ISI 4,0s	0,95213	0,37343
21 / 20	<i>Ddc GAL4 &gt; CS,</i> keine Stimulation		ISI 0,0s	0,97132	0,76217
21 / 20			ISI 0,5s	0,97250	0,78759
21 / 20			ISI 4,0s	0,96661	0,65747
21 / 20	<i>Ddc GAL4 &gt; CS,</i> stimuliert		ISI 0,0s	0,96084	0,53319
21 / 20			ISI 0,5s	0,96544	0,63150
21 / 20			ISI 4,0s	0,94077	0,22568
25 / 20			ISI 0,0s	0,82705	0,00067
25 / 20			ISI 0,5s	0,83609	0,00097



25 / 20	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, keine Stimulation	ISI 4,0s		0,93168	0,09503
21 / 20	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert	ISI 0,0s		0,95668	0,45189
21 / 20		ISI 0,5s		0,97428	0,82470
21 / 20		ISI 4,0s		0,93896	0,20781
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test		ISI 0,5s	ISI = 4,0s
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, keine Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000000	0,394045
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, stimuliert		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000137	0,011266
<i>Ddc</i> GAL4 > CS, keine Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000043	0,207624
<i>Ddc</i> GAL4 > CS, stimuliert		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,01812	0,205252
UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, keine Stimulation		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,000239	0,275833
UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,001675	0,517395
Stimuliert gegen keine Stimulation					
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS					
ISI 0,0s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		Wilcoxon RST		0,064592	
ISI 0,5s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		t-Test ungepaart		0,000000	
ISI 4,0s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		t-Test ungepaart		0,669860	
<i>Ddc</i> GAL4 > CS					
ISI 0,0s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		Wilcoxon RST		0,696874	
ISI 0,5s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		t-Test ungepaart		0,002627	
ISI 4,0s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		t-Test ungepaart		0,864857	
UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS					
ISI 0,0s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		Wilcoxon RST		0,107432	
ISI 0,5s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		t-Test ungepaart		0,000142	
ISI 4,0s untereinander stimuliert		Test		keine Stimulation	
		t-Test ungepaart		0,585709	

**Tabelle 45: Statistische Auswertung zu Abbildung 40.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich innerhalb einzelner Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon VRT). Vergleich zwischen Reaktionszeiten verschiedener Konzentrationsgruppen erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon RST). Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test	W	p
25 / 20	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation	ISI 0,0s	0,97914	0,78325
25 / 20		ISI 0,5s	0,98169	0,90756
25 / 20		ISI 4,0s	0,97719	0,80938
26 / 20	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert	ISI 0,0s	0,98336	0,94261
26 / 20		ISI 0,5s	0,96632	0,55398
26 / 20		ISI 4,0s	0,95992	0,41284
19 / 20	<i>Ddc</i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation	ISI 0,0s	0,95079	0,40756
19 / 20		ISI 0,5s	0,97900	0,93018
19 / 20		ISI 4,0s	0,95973	0,56710
16 / 20	<i>Ddc</i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert	ISI 0,0s	0,95822	0,62963
16 / 20		ISI 0,5s	0,89652	0,07071
16 / 20		ISI 4,0s	0,96510	0,75443
Vergleiche innerhalb der Gruppen		Test	ISI 0,5s	ISI = 4,0s
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000000
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,002391
<i>Ddc</i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation		t-Test gepaart	ISI 0,0s	0,000485
<i>Ddc</i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert		Wilcoxon VRT	ISI 0,0s	0,896534
Stimuliert gegen keine Stimulation				
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi				
ISI 0,0s untereinander stimuliert		Test	keine Stimulation	
		t-Test ungepaart	0,349227	
ISI 0,5s untereinander stimuliert		Test	keine Stimulation	
		t-Test ungepaart	0,0068732	
ISI 4,0 untereinander stimuliert		Test	keine Stimulation	
		t-Test ungepaart	0,021763	
<i>Ddc</i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, ISI 0,0s untereinander stimuliert		Test	keine Stimulation	
		Wilcoxon RST	0,014195	
ISI 0,5s untereinander stimuliert		Test	keine Stimulation	
		Wilcoxon RST	0,585660	
ISI 4,0 untereinander stimuliert		Test	keine Stimulation	
		t-Test ungepaart	0,968591	

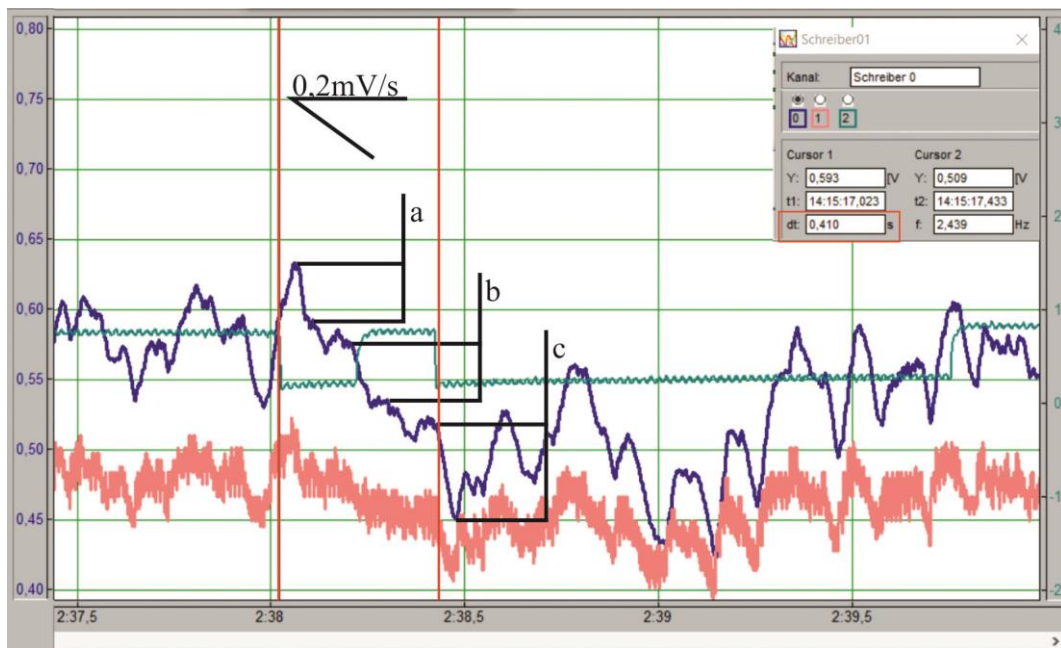
**Tabelle 46: Statistische Auswertung zu Abbildung 41A.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test		W	p		
22 / 20	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, keine Stimulation			0,94708	0,27613		
21 / 20	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, stimuliert			0,94443	0,26629		
25 / 20	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, keine Stimulation			0,94098	0,15593		
21 / 20	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert			0,95080	0,35274		
25 / 20	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation			0,94152	0,19371		
26 / 20	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert			0,97047	0,65694		
t-Test ungepaart							
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS				stimuliert			
keine Stimulation				0,005235			
UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS							
keine Stimulation				0,001619			
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi							
keine Stimulation				0,313837			
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere							
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, stimuliert				UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert			
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert		0,000000		0,000000			
t-Test gegen Konstante							
Wert 0,0s		<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, keine Stimulation	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, stimuliert	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, keine Stimulation	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert
Wert 0,0s		0,000000	0,000069	0,000004	0,000837	0,000000	0,000000

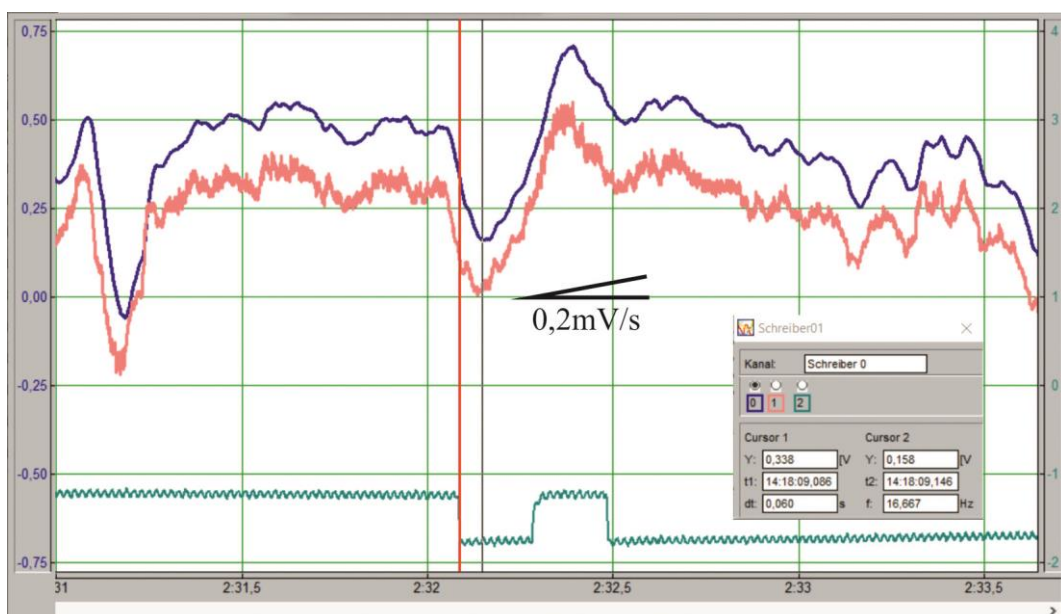
**Tabelle 47: Statistische Auswertung zu Abbildung 41B.** Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro Wilk Test. Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben. Vergleich einzelner Gruppen gegen die Konstante von 0,0s erfolgte mittels Einstichproben t-Test. Angegebene p-Werte sind im Falle multipler Tests Bonferroni-Holm korrigiert. N = Anzahl der Fliegen; n = Anzahl der maximal ausgewerteten Reaktionen pro Fliege.

N / n	Datensatz	Shapiro Wilk Test		W	p		
20 / 20	<i>Ddc</i> GAL4 > CS, keine Stimulation			0,93364	0,18143		
20 / 20	<i>Ddc</i> GAL4 > CS, stimuliert			0,93191	0,15032		
25 / 20	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, keine Stimulation			0,94098	0,15593		
21 / 20	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert			0,95080	0,35274		
20 / 20	<i>Ddc</i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation			0,94362	0,30602		
20 / 20	<i>Ddc</i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert			0,97909	0,95596		
t-Test ungepaart							
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS		stimuliert					
keine Stimulation		0,026738					
UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS							
keine Stimulation		0,001619					
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi							
keine Stimulation		0,008207					
Kontrollen gegen F1 Kreuzungstiere							
<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert		<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, stimuliert		UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert			
		0,090047		0,093862			
t-Test gegen Konstante							
		<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, keine Stimulation	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > CS, stimuliert	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, keine Stimulation	UAS- <i>Cry</i> RNAi > CS, stimuliert	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, keine Stimulation	<i>elav<sup>c155</sup></i> GAL4 > UAS- <i>Cry</i> RNAi, stimuliert
Wert 0,0s		0,000054	0,009060	0,000004	0,000837	0,000000	0,000222

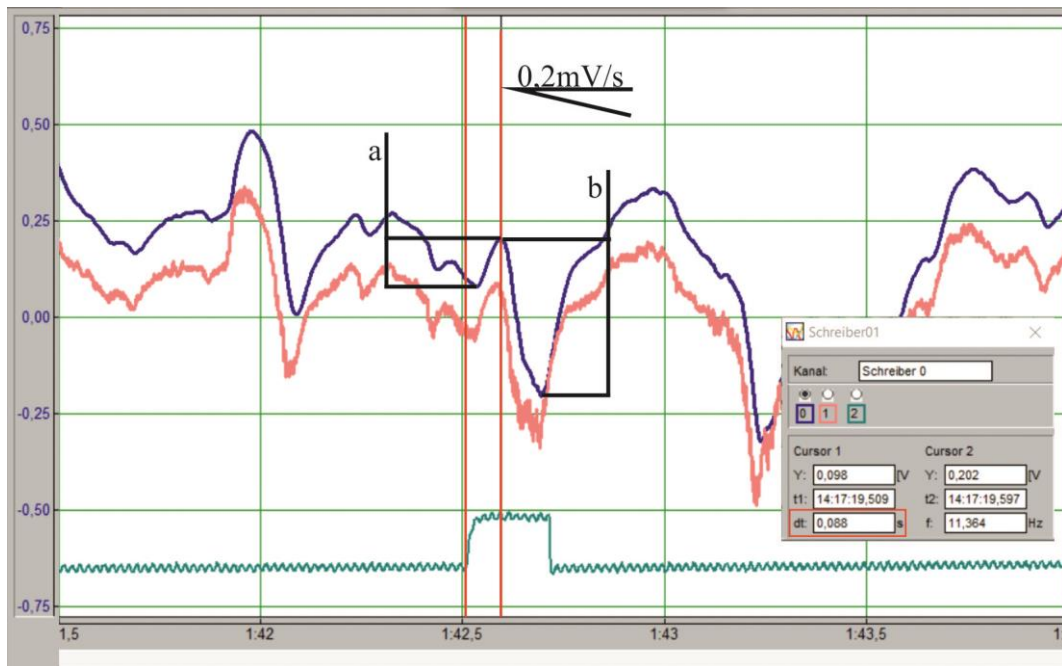
## 9.10 Beispielhafte Analyse von Reaktionen anhand der Auswertungskriterien (2.5.4)



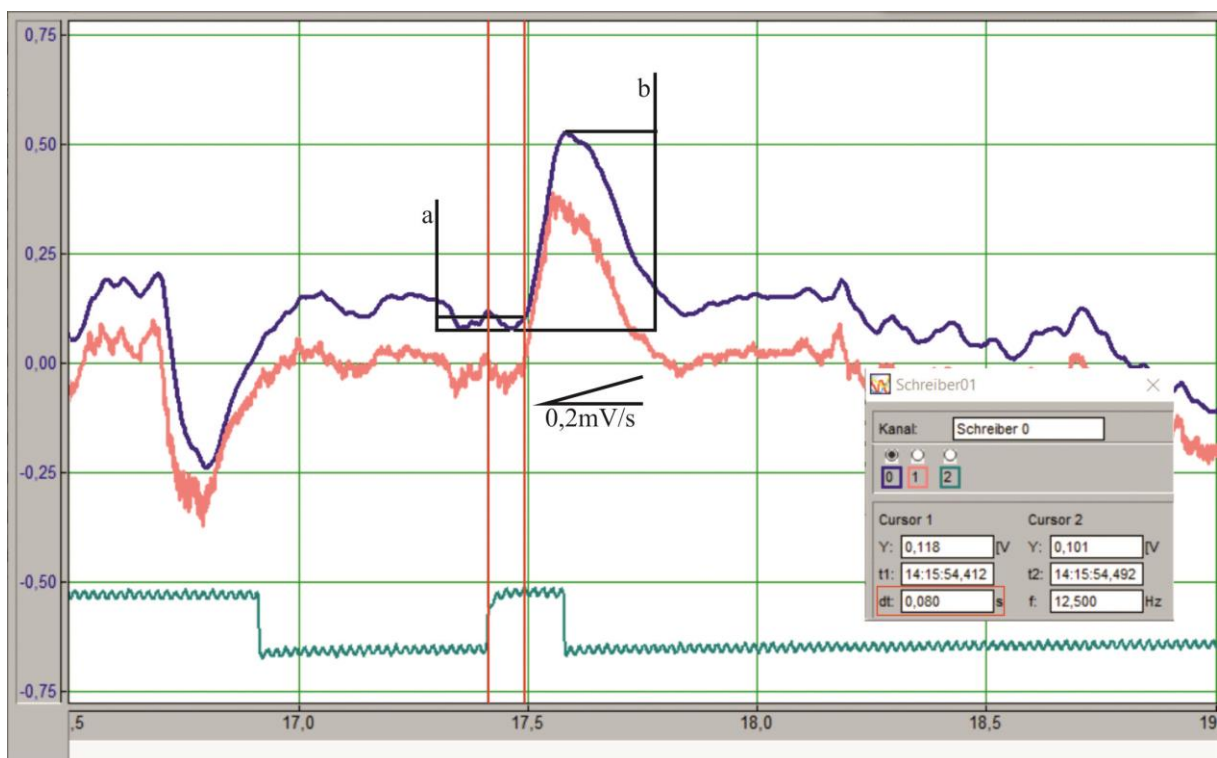
**Abbildung 47: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach links bei einem ISI von 0,0s.** Die drei Punkte a, b und c erfüllen alle die Kriterien für Richtung (eine Linksdrehung entspricht einer Verringerung des Flügelschlagsignals) und Steilheit ( $dY > 0,2 \text{ mV/s}$ ). Jedoch erfüllt lediglich Punkt c das Kriterium für ausreichende Amplitudengröße der Reaktion ( $A > 15 * V = 0,0027$ ) mit  $A(a) = 14,6 * V$ ,  $A(b) = 14,9 * V$  und  $A(c) = 25,2 * V$ . Die gemessene Reaktionszeit beträgt demnach 410 ms (rote Markierungen, Wert im roten Kasten).



**Abbildung 48: Beispielhafte Analyse einer nicht auswertbaren Reaktion nach rechts bei einem ISI von 0,0s.** Die Reaktion erfüllt zunächst alle Kriterien bezüglich Richtung (eine Rechtsdrehung entspricht einer Vergrößerung des Flügelschlagsignals), Steilheit ( $dY > 0,2 \text{ mV/s}$ ) und Amplitudengröße. Jedoch ist bereits während dem Beginn der Bewegung der Landmarke (rote Markierung) eine Reaktion, die entsprechende Kriterien für eine deutliche Bewegung nach links erfüllt, im Gange, weshalb diese Reaktionszeit nicht auswertbar ist.

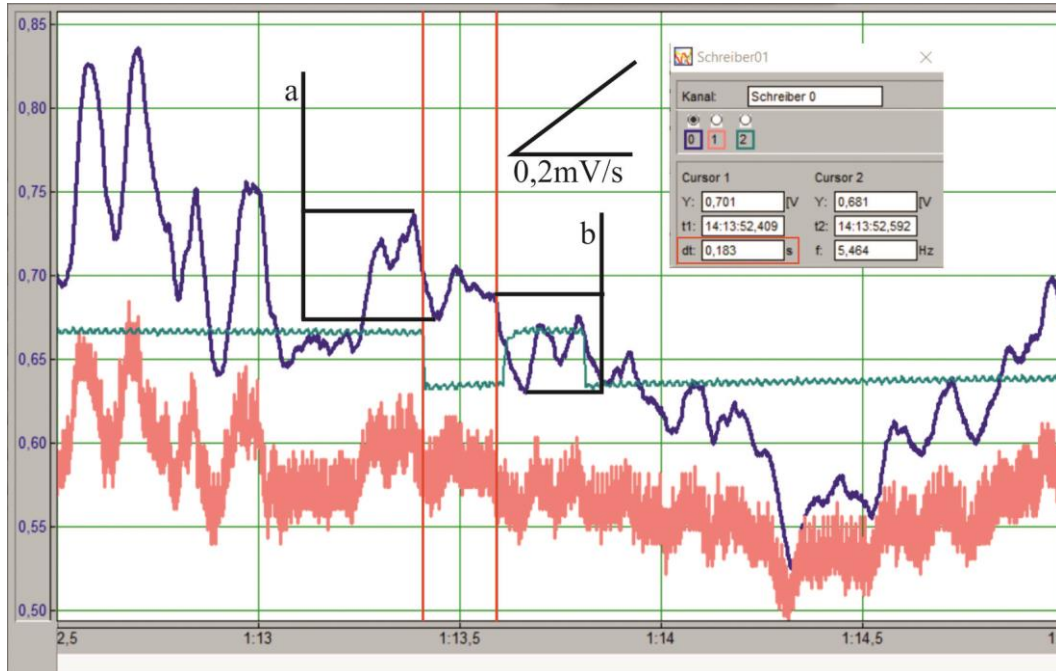


**Abbildung 49: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach links bei einem ISI von 4,0s.** Die Reaktion b erfüllt alle Kriterien bezüglich Richtung (eine Linksdrehung entspricht einer Verringerung des Flügelschlagsignals), Steilheit ( $dY > 0,2 \text{ mV/s}$ ) und Amplitudengröße der Reaktion ( $A > 15 \cdot V = 0,0101$ ) mit  $A(b) = 39,9 \cdot V$ . Die Vergrößerung des Flügelschlagsignals bei a erfüllt zwar das Kriterium für Steilheit, ist mit einer Amplitudengröße von  $A(a) = 12,2 \cdot V$  nicht deutlich genug, um als Reaktion in die falsche Richtung gewertet zu werden. Damit gilt für die Reaktion bei b eine gültige Reaktionszeit von 88 ms (rote Markierungen, roter Kasten).



**Abbildung 50: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach rechts bei einem ISI von 0,5 s.** Die Reaktion b erfüllt alle Kriterien bezüglich Richtung (eine Rechtsdrehung entspricht einer Vergrößerung des Flügelschlagsignals), Steilheit ( $dY > 0,2 \text{ mV/s}$ )

und Amplitudengröße der Reaktion ( $A > 15 \cdot V = 0,0113$ ) mit  $A(b) = 36,8 \cdot V$ . Der Anstieg des Flügelschlagsignals bei a erfüllt zwar das Kriterium für Steilheit, ist mit einer Amplitudengröße von  $A(a) = 2,2 \cdot V$  nicht deutlich genug, um als Reaktion gewertet zu werden. Damit gilt für die Reaktion bei b eine gültige Reaktionszeit von 80 ms (rote Markierungen, roter Kasten).



**Abbildung 51: Beispielhafte Analyse einer korrekten, auswertbaren Reaktion nach links bei einem ISI von 0,0 s.** Die Reaktion b erfüllt alle Kriterien bezüglich Richtung (eine Linksrotation entspricht einer Verringerung des Flügelschlagsignals), Steilheit ( $dY > 0,2 \text{ mV/s}$ ) und Amplitudengröße der Reaktion ( $A > 15 \cdot V = 0,0037$ ) mit  $A(b) = 15,6 \cdot V$ . Die Verringerung des Flügelschlagsignals bei a erfüllt zwar das Kriterium für Steilheit, ist mit einer Amplitudengröße von  $A(a) = 14,5 \cdot V$  nicht deutlich genug, um als Reaktion eine Wertung von b ungültig zu machen. Damit gilt für die Reaktion bei b eine gültige Reaktionszeit von 183 ms (rote Markierungen, roter Kasten).

## **10 Danksagung**



## 11 Lebenslauf