

Zusammenfassung

Die Kommunikation der Darm-Hirn Achse beschreibt das Interagieren zwischen dem Verdauungstrakt und Zentralen Nervensystem. Es handelt sich um ein komplexes Netzwerk, welches über spinale und vagale Afferenzen und Efferenzen kommuniziert. In unserer Studie haben wir die Kommunikation unterschiedlicher Magen-Darm-Trakt innervierender, vagaler Afferenzen, welche über Neurotransmitter wie Glutamat oder GABA vermittelt wird, zum Hirnstamm (Dorsal-Vagal-Komplex), in Mäusen, untersucht. Hierfür verwendeten wir die Methode des Channelrhodopsin-Assisted-Circuit Mapping (CRACM). Wir konnten unterschiedliche glutamaterge Übertragung, der spezifischen Magen-Darm-Trakt innervierender vagalen Afferenzen, zu Neuronen im Nucleus Tractus Solitarius (NTS) beobachten, welche sich durch monosynaptische, polysynaptische oder mono- und polysynaptische Verbindungen kennzeichnete. Wir beobachteten vermehrte monosynaptische Verbindungen in der Kommunikation zwischen *Glp1r+* vagalen Afferenzen und Neuronen des NTS. Hingegen wiesen *Vip+* vagale Afferenzen eine erhöhte Anzahl an polysynaptischen Verbindungen zum NTS auf. Des Weiteren, erhielt ein Teil der Neurone im NTS Licht-induzierte GABAerge Ströme, welche nur im Zusammenhang mit Licht-induzierten glutamatergen Strömen auftraten. Diese GABAerge Übermittlung war besonders ausgeprägt nach Stimulation von *Gpr65+* vagalen Afferenzen. Unsere Daten weisen auf funktionelle Unterschiede in der synaptischen Übertragung spezifischer Magen-Darm-Trakt innervierender vagaler Afferenzen, zu Neuronen im NTS hin. Weitergehend, untersuchten wir die physiologische Rolle glutamaterger Übertragung von Magen-Darm-Trakt innervierenden vagalen Afferenzen, mittels eines Vglut2-Knock-Out Modells in Mäusen. Hierbei konnten wir keine Veränderungen in den untersuchten metabolischen Funktionen feststellen. Dennoch beobachteten wir geringe Veränderungen in der Essensaufnahme und in der Glukose Homöostase, in manchen der untersuchten Gruppen. Zuletzt wurde die Kommunikation zwischen Magen-Darm-Trakt innervierenden vagalen Afferenzen und vagalen Efferenzen des Nucleus dorsalis nervi vagi (DMN), mittels der gleichen Methode (CRACM) untersucht. Wir identifizierten glutamaterge Transmission, welche sich hauptsächlich durch polysynaptische Verbindungen auszeichnete. Weitergehend, beobachteten wir GABAerge Licht-induzierte Ströme, welche im Zusammenhang mit Licht-induzierten glutamatergen Strömen auftraten, nach Stimulation vagaler Afferenzen. Dies weist auf separate Verarbeitungsprozesse sensorischer Informationen hin, welche durch unterschiedliche vagale Afferenzen vermittelt wird.

Abstract

“Gut-Brain communication” is a common term which describes the interactions of the digestive system with the central nervous system. It is a complex network that acts via spinal and vagal afferent and efferent pathways to relay specific sensory information to the brain. Here we investigated the communication of distinct GI-tract innervating vagal afferents and the role of fast acting neurotransmitters like glutamate or GABA to the dorsal vagal complex (DVC) in mice. To dissect this, we used Channelrhodopsin-Assisted-Circuit Mapping (CRACM). We observed distinct glutamatergic input patterns of GI-tract innervating vagal afferents onto downstream NTS neurons, with mono-, poly or both mono-and polysynaptic inputs. For *Glp1r+* vagal afferents, we observed abundant monosynaptic connectivity whereas we found more elevated polysynaptic input following *Vip+* vagal afferent activation. Moreover, light-evoked (le)-GABAergic inputs were present in a subset of NTS neurons that received le-glutamatergic inputs upon vagal afferent stimulation. This GABAergic signalling was most pronounced upon *Gpr65+* vagal afferent activation. Our data suggests functional differences in synaptic transmission in distinct GI-tract vagal afferents in the NTS. Furthermore, we investigated the physiological role of glutamatergic transmission of distinct GI-tract innervating vagal afferents. Using a *Vglut2*-knock-out approach in mice, we saw no alterations in metabolic functions. Nevertheless, we did observe changes in food intake and glucose homeostasis in some of the investigated afferent types. Lastly, we investigated the nature of synaptic communication between GI-tract innervating vagal afferents to downstream vagal efferents in the DMN, employing the same CRACM approach. We identified distinct glutamatergic signalling of GI-tract innervating vagal afferents to downstream DMN neurons. In which polysynaptic inputs occurred predominantly. Furthermore, le-GABAergic inputs were present in a subset of DMN neurons that received le-glutamatergic inputs upon vagal afferent stimulation. Therefore, communication of specific GI-tract innervating vagal afferents to vagal efferents show diverse synaptic input types, which suggests segregated processing of vagal afferent sensory information that leads to distinct vagal efferent outputs.