

Zusammenfassung

Neuronale Plastizität ist ein Mechanismus, der essentiell zum Lernen, für die Bildung von Gedächtnis und die Verhaltensanpassungen in Reaktion auf Veränderungen der Umwelt oder des internen Zustands ist. Im Zustand eines Energiemangels lässt sich beispielsweise in Mäusen eine Veränderung in stereotypischen Verhaltensweisen beobachten, wie bspw. vermindertes angstbezogenes Verhalten. Bedeutenderweise unterliegen einige neuronale Schaltkreise, die eine Schlüsselrolle in der Kontrolle von Energiehomöostase spielen, Veränderungen in der neuronalen Plastizität in Folge einer defizitären Energiebilanz. Hier stellen Agouti-related peptide (AgRP)-exprimierende Neurone eine essentielle Population von Neuronen dar. AgRP Neurone sind aktiv im Zustand eines Energiemangels und ihre akute Stimulation führt zu einer deutlich erhöhten Futteraufnahme. Bemerkenswerterweise adaptiert sich ihr neuronaler Eingang in Abhängigkeit vom metabolischen Zustand und führt zu einer erhöhten Aktivität während eines Energiemangels. Bisher ist jedoch nicht bekannt, wie sich eine Veränderung der Verfügbarkeit von Nährstoffen auf die Kommunikation von AgRP Neuronen auswirkt und ob die Aktivität von AgRP Neuronen bzw. deren Ausschüttung von Signalmolekülen zur Neuromodulation in ihren Zielregionen führt. Um dies zu untersuchen, haben wir einen komplementären Ansatz verwendet, der Optogenetik mit Elektrophysiologie vereint um die Eigenschaften der GABAergen Transmission im Bed Nucleus der Stria Terminalis (BNST), eine Gehirnregion, die Hungersignale von AgRP Neuronen, sowie angstbezogene Signale durch Projektionen aus der zentralen Amygdala (CeA) erhält, zu charakterisieren.

Zusammengefasst zeigen wir, dass Fasten sowie die selektive chemogenetische Aktivierung von AgRP Neuronen einen Anstieg in der funktionalen GABAergen Konnektivität des AgRP → BNST Schaltkreises bewirkt, während es zudem die GABAerge Transmission des CeA → BNST Schaltkreises abschwächt. Interessanterweise hebt die Anwendung eines Gen Knock-Out sowie eines spezifischen Re-Expressions Ansatzes hervor, dass diese homo- und heterosynaptischen Änderungen der GABAergen Synapsen die AgRP Neuronen-vermittelte Freisetzung von Neuropeptide Y (NPY) benötigt. Weitere *in vivo* Experimente

konnten bestätigen, dass grundsätzlich die NPY-vermittelte Signalübertragung für den anxiolytischen Phänotyp von gefasteten Mäusen erforderlich ist. Sie konnten jedoch nicht zeigen, dass die Ausschüttung von NPY durch AgRP Neurone ausreichend für die Regulierung von angstbezogenem Verhalten ist. Nichtsdestotrotz decken diese Erkenntnisse einen neuen Aspekt von der Steuerung neuronale Plastizität von AgRP Neuronen in ihren Projektionsarealen in Abhängigkeit vom metabolischen Zustand auf, der einer potentielle Implikation für die Regulation von Hunger- bzw. Angstsignalen hat.