

Dipl. Biol: Bergado Acosta, Jorge R.

Thema: “Molecular Mechanisms of Classical Fear Conditioning: GABAergic factors and their role in fear-related network activities.”

Summary:

In the work presented here, I investigated the role of rhythmically synchronized network activity of the theta frequency range in amygdalo-hippocampus pathways during the formation and expression of learned fear. In particular, I focused on the contribution of GABAergic mechanisms to these activities. To this end I used classical fear conditioning, which provided the possibility to address mechanisms of memory generalization and stress modulation, as well as gene x environment interactions impinging on such fear memories. First, I determined the temporal specificity of the amygdalo-hippocampal theta synchronization in wild type mice (study 1) and addressed the role of stress mechanisms therein using NCAM null mutant mice (study 2). These studies provide evidence for a specific involvement of amygdalo-hippocampal theta phase synchronization in the consolidation of cued and contextual informations at long-term stages of fear memory and their relation to the encoding of stimulus salience in the conditioned animals. Based on these results, I then addressed the role of g-amino butyric acid (GABA) synthesis in fear memory consolidation, retrieval and their relation to the amygdalo-hippocampal theta synchronization (study 3). Mice with targeted ablation of the key enzyme in GABA synthesis, glutamate decarboxylase (GAD)65 were employed for this. I could demonstrate that a deficiency in GAD65 results in a selective disturbance of stimulus-specificity during long-term fear memory consolidation. Moreover, I was able to describe network activity patterns that are associated with fear memory generalization in GAD65 mutant and wild type mice. Finally, I could show (study 4) that the recently discovered neuropeptide S (NPS), likely through control of GABAergic transmission in the basolateral subnucleus of the amygdala, is capable to modulate contextual aspects of fear memory or its retrieval. Together, my data suggest that GABAergic transmission controls amygdalo-hippocampal network activities during a late phase of fear memory consolidation, and thus are critical for the

specificity and stress-dependent modulation of both auditory cued and contextual fear memory.

Zusammenfassung:

In der hier vorgelegten Arbeit untersuchte ich die Entstehung und Funktion rhythmisch synchronisierter Netzwerkaktivitäten im Theta Frequenzbereich, die im amygdalo-hippokampalen System während der Bildung und Expression von Furchtgedächtnissen auftreten. Der Beitrag GABAerger Mechanismen zu diesen Aktivitäten stand im Mittelpunkt dieser Untersuchungen. Hierzu setzte ich das Paradigma der klassischen Furchtkonditionierung ein, das mir die Möglichkeit eröffnete Mechanismen der Generalisierung von Furchtgedächtnissen und ihrer Modulation durch Stress, sowie das Wirken von Gen x Umwelt Interaktionen hierbei zu analysieren. Zunächst bestimmte ich die temporale Spezifität der amygdalo-hippokampalen Thetaoszillationen in wildtyp Mäusen (Studie 1) und untersuchte die Bedeutung von Stressmechanismen für den Grad dieser Interaktion am Modell der NCAM Nullmutanten (Studie 2). Hierbei zeigte sich ein hohes Maß an Selektivität dieser Netzwerkaktivität für späte Phasen der Gedächtniskonsolidierung stimulus-spezifischer und kontextueller Furcht, sowie ihre Abhängigkeit von einer adäquaten Salienzcodierung in den konditionierten Tieren. Auf der Basis dieser Erkenntnisse untersuchte ich dann (Studie 3) die Bedeutung der Synthese des inhibitorischen Transmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) für die Konsolidierung und den Abruf konditionierter Furcht, sowie die hierbei auftretenden Thetaoszillationen.

Zu diesem Zwecke wurden Mäuse mit genetischer Ausschaltung des Schlüsselenzyms der GABA Synthese, Glutamat Dekarboxylase (GAD)65, eingesetzt. Es gelang mir zu zeigen, dass GAD65 Defizienz zu einer selektiven Störung stimulus-spezifischen Langzeit-Furchtgedächtnisses führt. Darüber hinaus konnte ich Veränderungen der rhythmischen Thetasynchronisation zwischen Amygdala und Hippokampus nachweisen, die mit der Generalisierung von Furchtgedächtnissen in GAD65 Mutanten und in übertrainierten wildtyp-Tieren assoziiert sind. Schließlich zeigte ich (Studie 4), dass das kürzlich entdeckte Neuropeptid S (NPS), wahrscheinlich durch eine Modulation

GABAerger Transmission im basolateral Subnukleus der Amygdala, kontextuelle Aspekte der Furchtgedächtnisbildung bzw. deren Abrufes beeinflussen kann. Zusammengefasst zeigen meine Daten, dass GABAerge Transmission rhythmisch synchronisierte Netzwerkaktivitäten im amygdalo-hippocampalen System in späten Phasen der Gedächtniskonsolidierung kontrollieren, und so insbesondere für die Spezifität und stressabhängige Modulation von auditorisch und kontextuell konditionierter Furcht von grundlegender Bedeutung sind.