



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM**  
**PSZICHOLÓGIA DOKTORI ISKOLA**

BABICZKY ÁKOS

**AZ INTRA-AMYGDALÁRIS HÁLÓZAT KOMPLEXITÁSA A  
KORTIKO-THALAMIKUS KAPCSOLATOK TÜKRÉBEN**

TÉZISFÜZET

TÉMAVEZETŐ: DR. MÁTYÁS FERENC

HÁLÓZAT ÉS VISELKEDÉS NEUROBIOLÓGIA KUTATÓCSOPORT

KÍSÉRLETI ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÓINTÉZET

BUDAPEST, 2023

## Tudományos háttér és a disszertáció célkitűzései

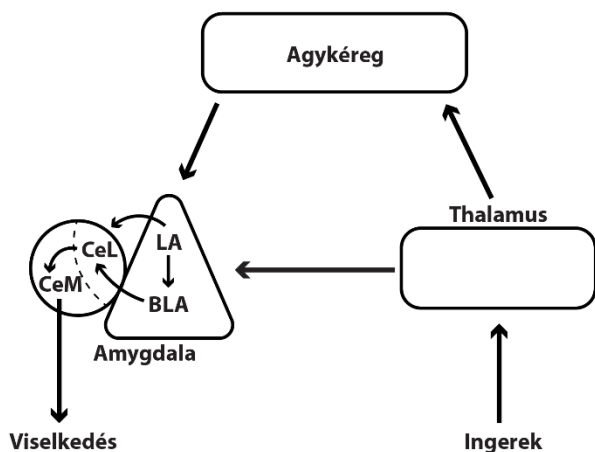
Érzelmeink alapvetően befolyásolják, hogy miként reagálunk a minket körülvevő világra. Gyakorlatilag minden élethelyzet valamilyen érzelmet vált ki belőlünk - ha mást nem, akkor unalmat. Egy adott esemény vagy élethelyzet által kiváltott érzelem ugyanakkor hatással van arra is, hogy hogyan reagálunk vagy viselkedünk. Néhány viselkedés vagy cselekedet csak csekély jelentőséggel bír az életünkben, de néha nagy hatással vannak jólétünkre, mentális és fizikai egészségünkre vagy legfontosabb társas kapcsolatainkra.

Figyelembe véve az érzelmek hatalmas jelentőségét, nem meglepő, hogy szabályozásuk neurobiológiai háttere évtizedek óta intenzív kutatások tárgya. Mára pszichológusok, agykutatók és orvosok munkájának köszönhetően tisztában vagyunk az érzelemszabályozás legalapvetőbb biológiai alapjaival, ugyanakkor még mindig hosszú a megválaszolatlan kérdések sora.

Doktori értekezésemben röviden összefoglalom jelenlegi ismereteinket az érzelemszabályozás neurobiológiájáról, különös hangsúllyal a félelemmel kapcsolatos folyamatokra, mint például a félelemi tanulás, -kifejezés és -lecsengés. Részletes anatómiai és funkcionális jellemzést nyújtok az e folyamatokban résztvevő agyi hálózatokról, különös tekintettel az amygdala nevű agyterületre. Emellett igyekszem beépíteni kutatócsoportunk eredményeit a meglévő tudáshalmazba, azzal a szándékkal, hogy választ adjak néhány nyitott kérdésre és feloldjak bizonyos ellentmondásokat a jelenlegi szakirodalomban.

A félelem tanulásának, kifejezésének és lecsengésének szabályozása az előző évtizedekben intenzíven vizsgált terület volt (LeDoux, 2014; Fanselow és Pennington, 2018; Zych és Gogolla, 2021). A jelenleg elfogadott modell szerint, melyet eredetileg J. E. LeDoux javasolt (LeDoux, 2000, 2017), a külső és belső ingerek a thalamuszon és az agykérgen keresztül jutnak az amygdalába, ahol ez az információ integrálódik és tartós emlékekké alakul (1. ábra). Az amygdala pedig közvetlenül irányítja a viselkedésbeli, autonóm és hormonális válaszokat különböző szubkortikális kapcsolatain keresztül.

Konkrétabban, a thalamusz szintjén a dorzális középvonali magok (*dorsal midline thalamus* – DMT) és a primer hallómag (*medial geniculate nucleus* – MGN) körül elhelyezkedő magok jelentik a két fő thalamikus forrást az amygdala beidegzésére. A jelenleg legelterjedtebb modell szerint klasszikus félelmi kondicionálás során, amikor egy korábban semleges inger (*conditioned stimulus* - CS) és egy kellemetlen inger (*unconditioned stimulus* –



J. E. LeDoux alapján

**1. ábra. A félelmi kondicionálás klasszikus modellje.** A modell szerint a CS és US ingerek közvetlenül a thalamuson keresztül, vagy közvetetten az agykérgen keresztül érik el az amygdalát. Az amygdalán belül a laterális (LA) és bazolaterális magok (BLA) fogadják a thalamikus és agykérgi bemeneteket, és itt történik meg a jelek asszociációja is. Ezután a laterális és bazolaterális magok sejtjei a centrális amygdalába (CeL, CeM) továbbítják a feldolgozott információt, ahonnan közvetlen beidegzés irányul különböző agykéreg alatti struktúrákba, amelyek közvetlenül alakítják a félelemmel kapcsolatos motoros, autonóm és endokrin reakciókat. J. E. LeDoux alapján.

felelősek (*posterior intralaminar nucleus* – PIL, *suprageniculate nucleus* – SG, *MGN*, *medial part* – mMGN stb.) inkább multiszenzoros jellegűek (LeDoux et al., 1985, 1987; Romanski és LeDoux, 1993; Zhang és Giesler, 2005). Azonban, hasonlóan a DMT-hoz, hasonló anatómiai sajátosságaik miatt ezeknek a magoknak a specifikus vizsgálata is nehézkes. Ez a gondolatmenet viszont felveti a következő kérdéseket: Milyen információkat képesek átadni ezek a multiszenzoros magok az amygdalának? És hol történik meg a tényleges CS/US asszociáció?

Harmadszor, bár ellentmondásos eredmények szerepelnek az irodalomban, valószínűnek tűnik, hogy ezek a thalamikus régiók minimális átfedéssel különböző amygdala almagokat látnak el beidegzéssel (LeDoux et al., 1990; Van der Werf et al., 2002). Azonban a

US) egyszerre jelentkeznek, a szenzoros információ ezeken a thalamikus magokon keresztül jut el az amygdalába rövid látenciával. Azonban a jelenlegi irodalom gondos vizsgálata több kérdést is felvet ezzel a modellel kapcsolatban.

Először, a DMT főként az éberségi szint szabályozásában vesz részt, és nem elsődleges szenzoros vagy nociceptív feldolgozásban (Groenewegen és Berendse, 1994; Van der Werf et al., 2002; Vertes et al., 2015). Azonban, mivel ezek a magok rendkívül kicsik, szabálytalan alakúak és más, funkcionálisan változatos thalamikus régiók veszik őket körül, ezért a funkciójuk részletes és pontos vizsgálata eddig kihívást jelentett.

Másodszor, bár sok esetben a laterális thalamus (LT) szerepét egy egyszerű auditoros reléállomásként tartották számon az amygdalával kapcsolatban, azok a magok, amelyek az amygdala beidegzéséért valóban

tényleges projekciós mintázatok közvetlen, részletes és kvantitatív összehasonlítása mindeddig nem történt meg.

Ezért doktori disszertációm egyik fő célja az amygdala thalamikus beidegzésének tisztázása (1-2. TÉZISPONT). Kutatásaink során, olyan molekuláris markereket azonosítottuk, amelyek megbízhatóan meghatározzák az egyes amygdala almagok határait annak érdekében, hogy elérjük a maximális anatómiai pontosságot.

A neocortex szintjén a két legfontosabb terület, amelyekről ismert, hogy jelentős mértékű beidegzést irányítanak az amygdalába, a mediális prefrontális kéreg (mPFC) (McDonald et al., 1999) és a temporális kéreg magasabbrendű asszociációs területei (temporal association cortex – TeA) (Shi és Cassell, 1997). Ezek a területek szoros kapcsolatban vannak a DMT és a LT magokkal is (Sesack et al., 1989; Shi és Cassell, 1997). A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján az mPFC, különösen annak *prelimbic* (PrL) és *infralimbic* (IL) nevű régiói aktívan részt vesznek a félelmi memória szabályozásában és lecsengésében (Arruda-Carvalho és Clem, 2015). Emellett a temporális kéregi területek hozzájárulnak a bonyolult szenzoros jelek feldolgozásához a félelmi tanulás során és részt vesznek a félelmi memórianyomok hosszú távú tárolásában is.

Bár elfogadott tény, hogy ezek a területek szerepet játszanak a félelemmel kapcsolatos folyamatokban, tudtommal eddig nem készült olyan tanulmány, amely közvetlenül összehasonlította volna az amygdalába irányuló agykérgi projekciós mintázatokat egymással és a thalamikus beidegzéssel. Ezért a disszertációmban azt is célul tűztem ki, hogy leírjam és összehasonlítsam ezeket az agykérgi innervációs mintázatokat az amygdala különböző almagjaiban (3. TÉZISPONT).

Az mPFC-n belül a félelem szabályozása szempontjából leggyakrabban említett régiók a korábban már említett PrL és IL. Azonban ezeknek a területeknek az anatómiai meghatározása viszonylag elnagyolt (Le Merre et al., 2021). Ráadásul gyakran előfordul, hogy különböző tanulmányok különböző kifejezéseket használnak (például ventrális és dorzális mPFC) a PrL és IL megnevezések helyett, időnként a szomszédos mPFC területeket is magukba foglalva, tovább nehezítve ezzel a fiziológiai és viselkedési adatok értelmezését. Ezen probléma megoldása érdekében arra törekedtünk, hogy leírjuk az amygdalát beidegző neuronok eloszlását az mPFC-ben, különös hangsúllyal a PrL és IL kérgre (4. TÉZISPONT), az általunk a **3. publikációban** kialakított molekuláris profil alapján.

Visszatérve az amygdaláris hálózat modelljéhez, amint a thalamikus és agykérgi eredetű információ eljut az amygdalába, az intra-amygdaláris kapcsolatok veszik át azok feldolgozását. Általánosan elfogadott az a nézet, hogy az amygdalán belül egy lineáris információáramlás történik a bazolaterális amygdaláris komplexumból (*basolateral amygdalar complex*), különösen annak laterális részéből a centrális amygdalába (Orsini és Maren, 2012).

Azonban számos ellentmondás és megválaszolatlan kérdés van az intra-amygdaláris kapcsolatokkal összefüggésben. Például számos tanulmány azonosítja a közvetlen laterális-centrális amygdala útvonalat a hálózat fontos elemeként, tudomásom szerint nem áll rendelkezésre közvetlen kísérletes bizonyíték ennek a pályának a létezésére (Tovote et al., 2015). Ezért ennek a disszertációnak az utolsó célja az intra-amygdaláris kapcsolatok megbízható feltérképezése és azok összehasonlítása a korábban meghatározott thalamikus és agykérgi innervációs mintázatokkal (5. TÉZISPONT).

## Tézispontok

### 1. Tézispont: A két legfontosabb thalamikus magcsoport egymással nem átfedő módon idegzi be az amygdalát

Az 1. és 2. publikációban kimutattuk, hogy az amygdalába vetítő thalamikus neuronok túlnyomó többsége (>90%) calretinint (Calr) fejez ki, és a DMT és LT régiókban található. Ezekben a tanulmányokban klasszikus retrográd pályajelölést, Calr-függő anterográd virális pályajelölést, illetve többszörös fluoreszcens immunohisztokémiát alkalmaztunk, hogy mindkét irányban leírjuk ezeket a kapcsolatokat. Azonban ezekben a tanulmányokban külön-külön vizsgáltuk a DMT-amygdala és az LT-amygdala kapcsolatokat.

Ezért egyidejűleg jelöltük meg a két populáció Calr-pozitív sejtjeit ugyanazokkal a virális eszközökkel, és közvetlenül összehasonlítottuk az axon-sűrűségüket az amygdalában. Annak érdekében, hogy specifikusan meg tudjuk határozni az egyes amygdala almagok határait, különböző molekulálirs markereket használtunk fel. Kísérleteink analízise során egy egyedi ImageJ kódot alkalmaztunk, amelyet kifejezetten az axon-sűrűség mérésére terveztek nagy nagyítású fluoreszcens konfokális képeken. **Nem publikált eredményeink** szerint a DMT és az LT valóban nem átfedő módon idegzik be az amygdala legfontosabb almagjait. Míg DMT főként az anterior bazolaterális (*basolateral amygdaloid nucleus, anterior part*) és centrolaterális magot (CeL) látja el beidegzéssel, az LT erős projekciókat biztosít laterális (LA) és anterior bazomediális (*basomedial amygdaloid nucleus, anterior part* – BMA), valamint az úgynevezett *amygdalostriatal transition zone* (Astr)-ban.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a különböző serkentő információk a thalamusból nem közvetlenül konvergálnak az amygdala fő almagjaiban. Konkrétan, ezek az anatómiai eredmények azt sugallják, hogy a thalamusból érkező éberséggel kapcsolatos (DMT) és szenzoros információk (LT) többnyire különböző amygdala területekre jutnak el.

Kapcsolódó publikációk:

- **1. Publikáció: A highly collateralized thalamic cell type with arousal-predicting activity serves as a key hub for graded state transitions in the forebrain (2018)**, Mátyás, F\*., Komlósi, G.\*, Babiczky, Á., Kocsis, K., Barthó, P., Barys, B., Dávid, C., Kanti, V., Porrero, C., Magyar, A., Szűcs, I., Clasca, F., & Acsády, L., *Nature neuroscience*, 21(11), 1551–1562.

- **2. publikáció: Associative and plastic thalamic signaling to the lateral amygdala controls fear behavior (2020)**, Barsy, B.\* , Kocsis, K.\* , Magyar, A., Babiczky, Á., Szabó, M., Veres, J. M., Hillier, D., Ulbert, I., Yizhar, O., & Mátyás, F., Nature neuroscience, 23(5), 625–637.
- **Nem publikált eredmények**

## **2. Tézispont: A thalamikus pályák az *intercalated* neuroncsoportokon konvergálnak**

Az 1. TÉZISPONTBAN arra a következtetésre jutottam, hogy a két thalamikus pálya főként nem átfedő innervációs mintázatot eredményez mutat amygdalában. Fontos kivételt képez ez alól a megállapítás alól az ún. dorzomediális *intercalated* neuroncsoport (*dorsomedial intercalated cell cluster* – dm-ITC), valamint az ún. *supraintercalated* neuroncsoport (*supraintercalated cluster of neurons* – SIC). Utóbbi neuroncsoport leírására először a **2. publikációban** került sor. Ezek a  $\gamma$ -amino vajsav (GABA)erg neuroncsoportok fontos szerepet játszanak az intra-amygdaláris gátló mechanizmusok kialakításában, bár pontos funkcionális szerepük a félelem szabályozásában még nem teljesen tisztázott.

A 2. publikációban bemutattuk, hogy a SIC sejtjei szelektíven aktiválódnak a CS és US egyidejű bemutatásakor. Hasonló aktivációs mintázatokról számoltak be a dm-ITC csoport esetében korábbi tanulmányokban. Továbbá, bebizonyosodott, hogy ezek a területek LT beidegzést is kapnak, mely nociceptív és szenzoros jeleket közvetít. Azonban ebben a tanulmányban nem mértük meg az LT beidegzés erősségét, illetve hasonló adatok a DMT-szal kapcsolatban sem állnak rendelkezésre.

Ezért az 1. TÉZISPONTban leírt fő amygdala almagok thalamikus beidegzésének mérése mellett, a SIC és dm-ITC axondenzitását is kvantifikáltuk. **Nem publikált eredményeink** szerint ezek a csoportok hasonlóan erős beidegzést kapnak mind a DMT-ből, mind az LT-ből. Érdekes módon a jelölt axonok sűrűsége hasonló volt a legintenzívebben beidegzett amygdala almagokéhoz mindkét thalamikus régió esetén.

Összességében eredményeink arra utalnak, hogy a thalamikus beidegzés nem csak serkentő pályákat hajt meg az amygdalában, hanem hatással lehet az intra-amygdaláris gátlásra is. Kimutattuk továbbá, hogy az említett GABAerg neuroncsoportok (SIC, dm-ITC) erős, konvergáló thalamikus bemenetet kapnak a DMT-ből és az LT-ből, bár ennek a konvergenciának a funkcionális következményei még nem teljesen tisztázottak.

Kapcsolódó publikációk:

- **2. publikáció: Associative and plastic thalamic signaling to the lateral amygdala controls fear behavior (2020)**, Barsy, B.\* , Kocsis, K.\* , Magyar, A., Babiczky, Á., Szabó, M., Veres, J. M., Hillier, D., Ulbert, I., Yizhar, O., & Mátyás, F., *Nature neuroscience*, 23(5), 625–637.

- **Nem publikált eredmények**

### **3. tézispont: Az amygdala neokortikális beidegzése hasonló a thalamikus beidegzéshez**

Az **1.**, **2.** és **3. publikációban** a DMT, LT és a neocortex közötti kapcsolatokat jellemeztük. Az **1.** és **3. publikáció** szerint a DMT reciprok módon kapcsolódik az mPFC-hez, különösen a PrL és IL régiókhoz. Emellett, a **2. publikációban** bemutattuk, hogy az LT legjelentősebb neokortikális partnere a TeA régió. Ugyanakkor, nem találtunk jelentős közvetlen kapcsolatot a DMT és a TeA között, sem az LT és az mPFC között, semelyik irányban.

A thalamo-kortikális és kortiko-thalamikus kapcsolatok mellett az amygdala kap neokortikális beidegzést az mPFC és a TeA területéről is. A **2. publikációban** kimutattuk, hogy a LA-t erősen innerválja a TeA, míg a **3. publikációban** közölt adatok szerint az mPFC területén található intertelencephalikus neuronok az amygdalát is beidegzik, különösen a BLA alrégiót és a dm-ITC-t. Azonban a mPFC és a TeA specifikus és szisztematikus összehasonlítása az egyes amygdala almagokban mindeddig nem történt meg.

Ezért vírusokkal jelöltük az mPFC és TeA neuronokat, és összehasonlítottuk projekciós mintázataikat az amygdalában. **Nem publikált eredményeink** szerint a két neokortikális forrás valóban különböző eloszlást mutat az egyes amygdala almagokban. Konkrétan az mPFC erősen innerválta a BLA-t, a poszterior bazomediális magot (*basomedial amygdaloid nucleus, posterior part* – BMP), a centromediális magot (CeM) és bizonyos mértékben az Astr-t, míg a TeA legjelentősebb célpontjai a LA és az Astr voltak. Fontos megjegyezni, hogy a legerősebb mPFC és TeA beidegzés azokban a magokban volt megfigyelhető, amelyeket a DMT vagy LT is erősen innervált, nevezetesen a BLA-ban és LA-ban. Érdekes módon az SIC mindkét agykérgi régióból kapott bemeneteket, míg a dm-ITC legfőbb agykérgi bemenete a mPFC-ből érkezett.

Összefoglalva, eredményeink azt mutatták, hogy a nem átfedő thalamikus beidegzés mellett a mPFC és a TeA bemenetei is különülnek az amygdala különböző almagjaiban. Ezenkívül ez a szeparáció hasonlít a thalamikus mintázatokhoz, különösen az amygdala agykérgi-jellegű régiókban (LA, BLA). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a különböző forrásokból származó magasabb rendű agykérgi információ nem konvergál közvetlenül ezekben az amygdala alrégiókba, hasonlóan a thalamikus beidegzéshez. Érdemes ugyanakkor kiemelni, hogy a SIC területén mégis megfigyelhető bizonyos mértékű konvergencia, ahol a thalamikus axonok is jelentős mértékben átfednek.

Kapcsolódó publikációk:

- **1. publikáció: A highly collateralized thalamic cell type with arousal-predicting activity serves as a key hub for graded state transitions in the forebrain** (2018), Mátyás, F\*., Komlósi, G.\*, Babiczky, Á., Kocsis, K., Barthó, P., Barsy, B., Dávid, C., Kanti, V., Porrero, C., Magyar, A., Szűcs, I., Clasca, F., & Acsády, L., *Nature neuroscience*, 21(11), 1551–1562.
- **2. publikáció: Associative and plastic thalamic signaling to the lateral amygdala controls fear behavior** (2020), Barsy, B.\*, Kocsis, K.\*, Magyar, A., Babiczky, Á., Szabó, M., Veres, J. M., Hillier, D., Ulbert, I., Yizhar, O., & Mátyás, F., *Nature neuroscience*, 23(5), 625–637.
- **3. publikáció: Molecular characteristics and laminar distribution of prefrontal neurons projecting to the mesolimbic system** (2022), Babiczky, Á., & Mátyás, F., *eLife*, 11, e78813.
- **Nem publikált eredmények**

#### **4. Tézispont: A mPFC alrégiói és rétegei különböző beidegzést biztosítanak az egyes amygdala almagokban**

Bár korábbi tanulmányok vizsgálták a mPFC beidegzés alrégiókénti különbségeit az amygdalában, nevezéktani inkonzisztenciák és a mPFC alrégiók precíz anatómiai meghatározásának hiánya megnehezíti ezeknek a tanulmányoknak az értelmezését. Míg néhány tanulmány egyszerűen ventrális és dorzális régióra osztja a mPFC-t, mások megkülönböztetnek kisebb alrégiókat (pl. PrL, IL) is. Ugyanakkor nem egyértelmű, hogy ezek a nevezéktani különbségek miként feleltethetők meg egymásnak. Például, az vmPFC kizárólag az IL-t tartalmazza, vagy a ventrális PrL-t is magában foglalja? Ha az utóbbi igaz, akkor hol húzódik a határ a dorzális és ventrális PrL között? Ezen nyitott kérdések mellett, legjobb tudomásom szerint, a mPFC-amygdala kapcsolat rétegenkénti eredete nem került részletes vizsgálatra az almagok között.

Ezért a **3. publikációban** meghatározott molekuláris markerek segítségével (calbindin, parvalbumin, Ctip2, FoxP2) leírtuk a BLA-, BMP-, CeM- és Astr-vetítő mPFC neuronok alrégiókénti és réteg szerinti eloszlását klasszikus retrográd pályajelöléssel. **Nem publikált eredményeink** szerint az amygdalába vetítő neuronok túlnyomó többsége a PrL, IL, MO és Cg régiókban található. Azonban míg a BLA-vetítő neuronok főként a Cg és PrL dorzális részén található, a BMP-, CeM- és Astr-vetítő sejtek túlnyomórészt a PrL, IL és MO ventrális részén helyezkednek el, bár némi átfedés is megfigyelhető, különösen a PrL és IL területeken. Ezenkívül, míg az agykérgi-jellegű magokat (BLA, BMP) beidegző neuronok megtalálhatók a 2/3. és 5. rétegben is, az amygdala striatális magjait (CeM, Astr) beidegző sejtek szinte kizárólag a 5. rétegben voltak megfigyelhetők.

Összességében elmondható, hogy megerősítettük azokat korábbi eredményeket, amelyek az mPFC alrégióinak és az amygdala almagjainak kapcsolatának különbségeit mutatták be, ugyanakkor nagyfokú anatómiai precizitással. Eredményeink szerint az mPFC különböző alrégiói valóban különböző módon vetítenek az egyes amygdala almagokba, azonban ezek a különbségek nem kategorikusak. Az a megfigyelésünk ugyanakkor, hogy az amygdala striatális magjai jellemzően az 5. rétegből kapnak beidegzést a mPFC-ből, korábbi publikációkban nem szerepel.

Kapcsolódó publikációk:

- **3. publikáció: Molecular characteristics and laminar distribution of prefrontal neurons projecting to the mesolimbic system (2022), Babiczky, Á., & Máttyás, F., eLife, 11, e78813.**
- **Nem publikált eredmények**

## 5. Tézispont: Több párhuzamos útvonal létezik az amygdalában

Az amygdala-függő asszociatív tanulás kanonikus modellei szerint a LA-ból a centrális magok felé lineáris információáramlás történik közvetlenül vagy a bazális magokon keresztül. Azonban az 1-4. TÉZISPONTOKBAN leírt thalamo-amygdaláris és kortiko-amygdaláris innervációs mintázatok arra utalnak, hogy több elkülönült intra-amygdaláris útvonal is létezik. A **2. publikációban** több lehetséges intra-amygdaláris útvonalat is leírtunk, melyek szerepet játszhatnak a félelmi tanulásban és előhívásban, bár ebben a tanulmányban nem vizsgáltuk az intra-amygdaláris kapcsolatokat rendszerszinten.

Annak érdekében, hogy kvantitatív módon tisztázzuk az intra-amygdaláris kapcsolatok természetét, klasszikus retrográd pályajelöléssel vizsgáltuk az egyes almagok közötti kapcsolatot, különös hangsúlyt fektetve a LA-ra és a BLA-ra. Ezeknek a kísérleteknek a **nem publikált eredményei** szerint 1) nincs erős közvetlen kapcsolat a LA és a BLA között, 2) sem az egyes régiók és a CeL között. Továbbá, 3) a LA legerősebben Astr-át és a BMP-t innerválja, míg 4) a BLA nem biztosít erős beidegzést más amygdala almagokban.

Összességében elmondható, hogy eredményeink szerint az amygdalán belül egy viszonylag komplex hálózat található, ami némiképp ellentmond a klasszikus, inkább lineáris információáramlást feltételező modellnek.

Kapcsolódó publikációk:

- **2. publikáció: Associative and plastic thalamic signaling to the lateral amygdala controls fear behavior (2020)**, Barsy, B.\* , Kocsis, K.\* , Magyar, A., Babiczky, Á., Szabó, M., Veres, J. M., Hillier, D., Ulbert, I., Yizhar, O., & Mátyás, F., Nature neuroscience, 23(5), 625–637.
- **Nem publikált eredmények**

## Összefoglalás

A jelen doktori disszertációban az érzelmi viselkedést, különösen a félelmi tanulást szabályozó agyi hálózatra összpontosítottam. Bár az elmúlt évtizedekben számos eredmény látott napvilágot a félelem neurobiológiájával kapcsolatban, még mindig messze vagyunk a teljességtől. Mindazonáltal igyekeztem összefoglalni az eddig publikált legfontosabb eredményeket, és saját kísérleti eredményeinket is beépíteni a meglévő szakirodalomba.

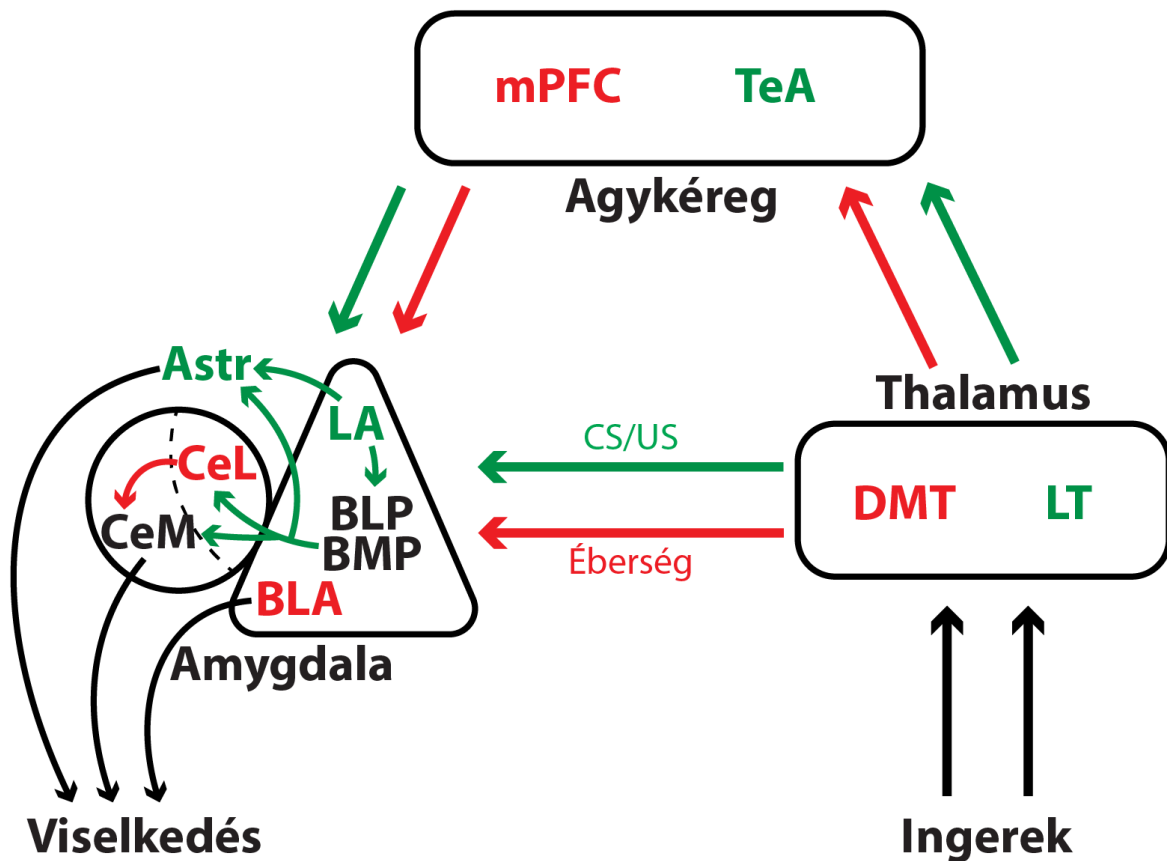
Röviden összefoglalva, az uralkodó nézet szerint az amygdala, „limbikus” bemenetei révén képi annak az agyi hálózatnak a központját, amely az érzelmek, de különösen a félelem szabályozásáért felelős. Az amygdala legfontosabb bemenetei közé tartozik a DMT és a LT, valamint a mPFC és a TeA is. Bár ezeknek a struktúráknak a kapcsolatait és funkcióit alaposan vizsgálták, bizonyos részletek még mindig tisztázásra várnak. Kutatásom főként ennek a hálózatnak az anatómiai jellemzőire összpontosított, különös hangsúlyt fektetve az abban részt vevő sejtek molekuláris azonosítására és a még mindig gyakori ellentmondásokra a szakirodalomban.

A disszertációban összefoglalt legfontosabb eredmények a következők: (1) Az amygdala különböző almagjai főként a DMT és a LT Calr-expresszáló neuronjaiból kapnak beidegzést, nagyrészt nem átfedő módon. (2) A két forrásból érkező thalamikus beidegzés ugyanakkor a SIC és a dm-ITC területén konvergenciát mutat. (3) A mPFC-ből és a TeA-ból érkező beidegzés szintén nagyfokú szeparációt mutat az amygdalában, és ez a mintázat hasonlít a thalamikus beidegzési mintázathoz, különösen a LA-ban és a BLA-ban. (4) A különböző amygdala almagokba (BLA, BMP, CeM, Astr) irányuló mPFC beidegzés különböző régiókból és rétegekből ered. (5) Az amygdalán belül a LA fontos forrása több intra-amygdaláris pályának, míg a BLA főként extra-amygdaláris területekkel áll kapcsolatban, ami némiképp ellentmond korábbi szakirodalmi adatoknak.

Eredményeink összességében arra utalnak, hogy legalább két párhuzamos thalamo-kortiko-amygdaláris pálya létezik, amelyek a félelmi viselkedés különböző aspektusaiért lehetnek felelősek (2. ábra). Ezek az útvonalak különböző amygdaláris hálózatok beidegzését biztosítják, amelyek képesek befolyásolni az agy olyan területeinek tevékenységét, amelyek a félelemszabályozás különböző részleteiért felelnek. Ugyanakkor az amygdala területén található *intercalated* neuroncsoportok egy fontos konvergenciapontot képezhetnek a két rendszer között. A jövőben elektrofiziológiai és viselkedési kísérletek segíthetnek a két pálya

funkcionális szerepének feltárásában, remélhetőleg hozzájárulva az amygdalával kapcsolatos neurális folyamatok pontosabb megismeréséhez.

## Új modell



2. ábra. Az általunk javasolt új modell vázlata. A különböző ingerek két elkülönült thalamo-kortiko-amygdaláris pályán keresztül érik el az amygdalát. Eredményeink arra utalnak, hogy a külső ingerek (CS/US) a LT-TeA pályán (zöld) keresztül, míg a belső ingerek (éberség) a DMT-mPFC útvonalon (piros) szállítódnak. Ezek a pályák különböző amygdala almagokban végződnek. Az elkülönülés különösen szembeötlő a LA és a BLA területén. Ezek a magok pedig különböző hálózatok meghajtásában vesznek részt: míg az LA fontos forrása több intra-amygdaláris útvonalnak, a BLA első sorban extra-amygdaláris célpontokkal áll kapcsolatban. Astr – amygdalostriatal transition zone; BLA, BLP – anterior, poszterior bazolaterális mag; BMP – poszterior bazomediális mag; CeL – centrolaterális mag; CeM – centromediális mag; DMT – dorzális középvonali thalamus; LA – laterális mag; LT – laterális thalamus; mPFC – mediális prefrontális kéreg; TeA – temporal association area.

## Hivatkozások

- Arruda-Carvalho M, Clem RL (2015) Prefrontal-amygdala fear networks come into focus. *Front Syst Neurosci* 9:1–5
- Fanselow MS, Pennington ZT (2018) A return to the psychiatric dark ages with a two-system framework for fear. *Behaviour Research and Therapy* 100:24–29
- Groenewegen HJ, Berendse HW (1994) The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci* 17:52–57
- Le Merre P, Ährlund-Richter S, Carlén M (2021) The mouse prefrontal cortex: Unity in diversity. *Neuron* 109:1925–1944
- LeDoux J, Farb C, Ruggiero D (1990) Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *The Journal of Neuroscience* 10:1043–1054
- LeDoux JE (2000) Emotion Circuits in the Brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155–184
- LeDoux JE (2014) Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111:2871–2878
- LeDoux JE (2017) Semantics, Surplus Meaning, and the Science of Fear. *Trends Cogn Sci* 21:303–306
- LeDoux JE, Ruggiero DA, Forest R, Stornetta R, Reis DJ (1987) Topographic organization of convergent projections to the thalamus from the inferior colliculus and spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 264:123–146
- LeDoux JE, Ruggiero DA, Reis Donald J (1985) Projections to the subcortical forebrain from anatomically defined regions of the medial geniculate body in the rat. *J Comp Neurol* 242:182–213
- McDonald AJ, Shammah-Lagnado SJ, Shi C, Davis M (1999) Cortical afferents to the extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 877:309–338
- Orsini CA, Maren S (2012) Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neurosci Biobehav Rev* 36:1773–1802
- Romanski LM, LeDoux JE (1993) Information Cascade from Primary Auditory Cortex to the Amygdala: Corticocortical and Corticoamygdaloid Projections of Temporal Cortex in the Rat. *Cerebral Cortex* 3:515–532
- Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS (1989) Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: An anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 290:213–242
- Shi C-J, Cassell MD (1997) Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J Comp Neurol* 382:153–175
- Tovote P, Fadok JP, Lüthi A (2015) Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 16:317–331
- Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002) The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Rev* 39:107–140
- Vertes RP, Linley SB, Hoover WB (2015) Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neurosci Biobehav Rev* 54:89–107
- Zhang X, Giesler GJ (2005) Response Characteristics of Spinothalamic Tract Neurons That Project to the Posterior Thalamus in Rats. *J Neurophysiol* 93:2552–2564
- Zych AD, Gogolla N (2021) Expressions of emotions across species. *Curr Opin Neurobiol* 68:57–66