

A hippocampális neuroplaszticitás és a depresszió

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Simon Mária

Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Általános Orvostudományi Kar

Pécsi Tudományegyetem

Témavezető: Dr. Trixler Mátyás egyetemi tanár

„Elméleti orvostudomány” Ph.D. program

Programvezető: Dr. Szolcsányi János egyetemi tanár

„Viselkedéstudományok” Ph.D. alprogram

Alprogramvezető: Dr. Szabó Imre egyetemi tanár

Pécs, 2007

BEVEZETÉS

A major depressziós zavar gyakori, visszatérő és akár életet veszélyeztető kórkép is lehet. Epidemiológiai vizsgálatok szerint a populáció 10-25%-a válik depresszióssá élete során legalább egyszer. A szociális státusz elvesztése esetén a depresszió nagyobb kockázatával kell számolni.

Az intenzív kutatások ellenére keveset tudunk a major depresszió neurobiológiai hátteréről. Úgy tűnik, a hagyományos monoamin elméletek nem magyarázzák kielégítően a major depressziós zavar hátterében rejlő neurobiológiai mechanizmusokat. Jóllehet a major depressziós zavar vitathatatlan genetikai alapokkal rendelkezik, sérülékeny személyekben a súlyos környezeti stresszorok jelentősen megnövelik a major depressziós zavar kockázatát. A molekuláris biológia, a hisztopatológia és az agyi képzővizsgálatok kimutatták, hogy a major depressziós zavar összefüggést mutat a hangulatot és érzelmeket szabályozó agyterületek strukturális plaszticitásával és sejtszintű elváltozásaival. Egyes adatok szerint az antidepresszívum kezelés korrigálhatja e változásokat. Főképp a prefrontális cortex és az elülső cinguláris kéreg területén írtak le csökkent metabolizmust és térfogatot, ám a kórkép előrehaladtával megfigyelhető a hippokampális érintettség is. Posztmortem morfológiai vizsgálatok megkisebbedett neuronokat és csökkent glia sűrűséget írnak le egyes limbikus és nem limbikus agyterületeken. Ugyanakkor kiderült, hogy az antidepresszívumok és a lítium neurotrophikus ill, neuroprotektív tulajdonságú, melyet a különféle intracelluláris jelzőrendszerek közvetítenek.

A hippokampusz egyike a depresszió kapcsán legkiterjedtebben vizsgált agyi struktúráknak. A tézis a hippokampusz sejt elváltozásait vizsgálja egy depresszió állatmodellben. Mivel a humán hisztológiai vizsgálatok limitáltak, a mókuscickányokban (*Tupaia belangeri*) alkalmazott krónikus pszichoszociális stressz paradigma, mely egy validált depresszió állatmodell, jól alkalmazhatónak tűnt arra, hogy a krónikus szociális stressz és az egyidejűleg adott antidepresszív kezelés által előidézett morfológiai változásokat tanulmányozhassuk. A tézis a sejt plaszticitás alábbi aspektusait tárgyalja:

1. A citogenezis változásai a gyrus dentatusban.
2. A gátló interneuronok lehetséges érintettsége.
3. Az asztrogliák szerepe a hippokampusz strukturális változásaiban.

Végül, egy fejlesztés alatt álló, új típusú antidepresszívum, a monoaminerg rendszeren közvetlenül nem ható, NK₁ receptor antagonistá tesztelése a krónikus pszichoszociális stressz modell segítségével.

A FONTOSABB KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A krónikus pszichoszociális stressz mókuscickányban: egy valid depresszió állatmodell

A mókuscickány (*Tupaia belangeri*) kis termetű, mókusszerű állat. Filogenetikailag közel áll a főemlősökhöz. Dél-kelet Ázsia esőerdőiben honos. A hímek kifejezett territoriális magatartást mutatnak, mely kísérletesen jól alkalmazható egy rezidens-intruder stressz paradigma kialakítására.

Meghatározott protokoll szerint történik a pszichoszociális stressz indukciója a kísérletekben. A szociális konfliktus előidézéshez egy tapasztalatlan, fiatalabb hím állatot helyezünk a szociálisan tapasztalt hím ketrecébe. Ez a territórium iránti aktív versengést eredményezi, majd miután az állatok között egyértelmű domináns-alárendelt kapcsolat alakul ki, az állatokat egy dróthálóból készült válaszfalal különítjük el. A válaszfalat az öt-hetes stressz időszak alatt naponta mintegy egy órára eltávolítjuk, így ez idő alatt lehetséges az állatok között testi kontaktus, összecsapás. Ezen az időn kívül a szociálisan alárendelt állat védve van ugyan az esetleges fizikai támadástól, ám folyamatosan ki van téve a domináns felől érkező vizuális, hang- és szagingereknek.

A mindennapos szociális stressznek kitett alárendelt állatoknál olyan tünetek jelennek meg melyek nagyon hasonlóak az emberi depresszióban megfigyelhető jelenségekhez: pl. a szimpatikus idegrendszer és a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely túlműködése, az alvásmintázat megváltozása, csökkent motoros aktivitás. Antidepresszív kezelés javíthatja ezeket a tüneteket. Megfigyelhető továbbá a gyrus dentatusban a felnőttkori neurogenesis csökkenése, valamint a neuronok strukturális elváltozásai is, többek között a hippocampális CA3 régió piramissejtjeinek apikális dendritfájának átrendeződése. Antidepresszívumok adása visszafordíthatja ezeket az elváltozásokat, míg a szorongásoldó diazepam hatástalan. Összefoglalva: a krónikus szociális stressz modell mókuscickányban „homológ depresszió állatmodell”-nek tekinthető, mivel az emberi depresszió számos aspektusát utánozza.

Kvantitatív sztereológia és volumetria

A sejtszámokat (neuron és asztroglia) módosított optikai fracionátor módszerrel határoztuk meg, mely a számolandó sejtek alakjától, méretétől, irányától független, elfogulatlan számolási módszer, az optikai diszektor és a fracionált mintavétel sémáját alkalmazza. A fracionált mintavételi sémát minden sejtípus esetében egy bevezető vizsgálat során határoztuk meg, majd egységesen, minden kísérleti állat esetében ezt vettük alapul. A számolás előtt a metszeteket kóddal láttuk el, mely kódot nem törtük fel addig, amíg az

elemzés be nem fejeződött. A sejtszámolást a StereoInvestigator 3,16 szoftver segítségével (Microbrightfield, Colchester, VT, USA) és egy komputer által vezérelt Zeiss III RS mikroszkóppal végeztük. Az optikai diszektor keretén belüli területet és a mintavétel területét úgy határoztuk meg, hogy optikai diszektoronként átlagosan 1-3 sejt legyen számolható.

- **BrdU** (bromo-deoxi-uridin) jelölés esetén dorso-ventrális irányban a bal formatio hippocampalis minden ötödik metszetét vizsgáltuk. A granuláris zóna (beleértve a szubgranuláris réteget is) minden BrdU-val jelölt sejtjét megszámláltuk – az alaktól és a sejtípustól függetlenül. A sejteket 400x-os ill. 1000x-es nagyítás alatt vizsgáltuk – ügyelve arra, hogy a metszet legfelső síkjában levő sejteket ne számoljuk.
- **Parvalbumin-immunreaktív (PV-IR) interneuronok** esetén: dorso-ventrális irányban a bal formatio hippocampalis minden tizedik metszetét vizsgáltuk - állatonként összesen átlagosan 14 metszetből gyűjtöttünk adatot a sejtszámra vonatkozóan. A régió határának kijelölésére 6,3x-os objektívet, a sejtszámoláshoz 16x-os objektívet alkalmaztunk. Az optikai diszektor keretén belüli terület 200 μ m x 300 μ m, a mintavételi terület pedig 300 μ m x 300 μ m volt.
- **GFAP (gliális fibrilláris savas protein) pozitivitást mutató astrocyták:** Minden tizedik metszetben számláltuk a sejteket. Az optikai diszektor keretén belüli terület 500 μ m x 500 μ m, a mintavételi terület pedig 50 μ m x 50 μ m volt.
- **A GFAP pozitív asztrociták sejttest térfogatának meghatározása:** Az asztrociták sejttest térfogatát minden ötödik megszámlált asztrocita esetében az úgynevezett nukleátor szonda segítségével becsültük meg. Minden sejtre nyolc egyenlő távolságra levő, sugaras elhelyezkedésű vonalat helyeztünk, melyek a sejtmagnál metszették egymást. Ezt követően bejelöltük, hogy a vonalak hol metszették a sejttest határát.
- **A hippocampusz térfogatának meghatározása:** A hippocampális térfogat meghatározásához ugyanazokat a metszeteket használtuk, mint a sejtszámoláshoz. A térfogatot a Cavalieri elven alapuló egyenlet segítségével számítottuk ki. Először meghatároztuk a metszetben látható keresztmetszeti hippocampusz területet, amit a StereoInvestigator 3,16 szoftver használatával a hippocampusz határainak kijelölését követően végeztünk (az Ammon szarv és a gyrus dentatus együtt). Ezt az értéket a metszet vastagságával, illetve a mintavételi metszet aránnyal (asztrocita esetében pl. 1/10) szoroztuk.

A VIZSGÁLATOK

1. A hippocampális sejtproliferáció korfüggő érzékenysége krónikus pszichoszociális stresszben

A felnőttkori hippocampális neurogenesis a neuroplaszticitás egyik formájának tekinthető, mely emlősök esetén (beleértve az embert is) az egész élet során fennáll. Számos környezeti és endogén tényezőről kimutatták, hogy befolyásolja ezt a folyamatot. Két példa ezekre az életkor és a stressz.

- **Célkitűzés:** Számos állatkísérletes stresszparadigmában bebizonyosodott, hogy a stressz erőteljesen gátolja a felnőttkori neurogenézist a gyrus dentatusban. Nem ismert ugyanakkor az életkor hatása. Jelen vizsgálatban erre fókuszáltunk.
- **Módszer:** Felnőtt, hím mókuscickányok ($n = 27$) öt-hetes pszichoszociális stresszben vettek részt. Ezt követően BrdU immunhisztokémiával meghatároztuk a gyrus dentatusban a cytogenezis mértékét. A stresszelt állatokat kontrollokkal hasonlítottuk össze ($n = 18$). A BrdU pozitív sejtek az életkor függvényében grafikonon ábrázoltuk. Az adatokhoz regressziós görbéket illesztettünk, a stresszelt és nem stresszelt csoport regressziós paraméterei kerültek összehasonlításra.
- **Eredmények:** A krónikus pszichoszociális stressz szignifikánsan csökkentette a BrdU pozitív sejtek számát (-46%). Az életkor függvényében ábrázolt adatoknál a legjobb illeszkedést az alábbi regressziós egyenlet esetén kaptuk:

$$\text{Log}_e(Y) = \log_e(a) - bx$$

Ahol Y a BrdU pozitív sejtek száma, x az életkor.

A két csoport összehasonlításakor a stresszelt csoport regressziós görbéjének meredeksége (b érték) szignifikánsan jobban csökkenő sejtproliferációt jelzett az életkor előrehaladtával.

- **Következtetés:** Azt találtuk, hogy az idősebb felnőtt állatok gyrus dentatusának sejtproliferációja sokkal sérülékenyebb a stressz hatásra.

2. A krónikus stressz csökkenti a hippocampális PV-IR interneuronok számát: megelőzés Substance P receptor (NK_1) antagonistá kezeléssel

Számos stresszhez kapcsolódó pszichiátriai zavarban kimutatták a GABAerg rendszer anatómiai és funkcionális változásait. Szkizofréniában és bipoláris zavarban egyaránt leírták a gyrus cinguli anterior, a prefrontális kéreg és a hippocampusz helyi gátló sejtek számának

eltéréseit. Ezeket az elváltozásokat gyakran idegrendszer fejlődési zavarral magyarázzák. Így nem hagyhatók figyelmen kívül (különösen a korai életszakaszban elszenvedett) stresszel teli életesemények sem. Nem zárható ki annak lehetősége sem, hogy a tartós stressz excitotoxikus interneuron-szám csökkenést okoz.

- **Célkitűzés:** Ebben a kísérletben megvizsgáltuk, vajon befolyásolja-e a hosszú távú pszichoszociális stressz a parvalbumin tartalmú interneuronok számát, melyekről köztudott, hogy a principális sejtek periszomatikus régiójának legerősebb gátló inputját adják. Második lépésben azt vizsgáltuk, hogy kivédhető-e a stressz okozta változás antidepresszív gyógyszeres kezeléssel (fluoxetinnel, mint SSRI antidepresszívum referencia szerrel és SLV-323-mal, mint újfajta NK₁ receptor (NK₁-R) antagonistával, mely az antidepresszívum fejlesztések egyik lehetséges célpontja lehet).
- **Módszer:** Mókuscickány hímeknél öt-hetes pszichoszociális stresszt alkalmaztunk. Ezt követően immuncytokémiai és kvantitatív sztereológiai technika felhasználásával meghatároztuk a hippokampális parvalbumin-immunreaktív (PV-IR) sejtek számát. Második lépésben az állatok egy csoportja naponta 15mg/ttkg/die fluoxetint, valamint 20mg/ttkg/die SLV-323-as vegyületet kapott. A gyógyszeres kezelés előtt az állatok egy hetes stressz-perióduson estek át, majd folyamatos naponkénti stressz mellett megkezdődött az antidepresszívumok mindennapi orális adagolása, mely 28 napos időszakra terjedt ki.
- **Eredmények:** A stressz jelentősen csökkentette a PV-IR interneuronok számát a gyrus dentatusban (-33%), a CA2 (-28%) és a CA3 (-29%) régióban, míg a CA1 régióra nem volt hatással. Az NK₁-R antagonista adása teljesen megakadályozta a PV-IR interneuronok számának csökkenését, ezzel szemben a fluoxetin csak a gyrus dentatusban gyengítette a stressz kedvezőtlen hatását, a CA2 és CA3 régiókban nem.
- **Következtetések:** Az interneuronok számának csökkenése valódi sejtpusztulást tükrözhet, ám lehetséges az a magyarázat is, hogy a sejtek parvalbumin tartalma csökken, mely akár kompenzációs kísérletként is felfogható. Az antidepresszív hatóanyag adása, mindkét hatóanyag esetében védelmet nyújtott a stressz hatása ellen és úgy tűnt, befolyást gyakorol a hippokampális GABAerg rendszerre. Az SLV-323 NK₁-R a fluoxetinhez hasonló neurobiológiai hatékonyságúnak bizonyult.

3. A hippocampusz asztroglialis plaszticitását a krónikus pszichoszociális stressz és az egyidejű fluoxetin kezelés befolyásolja.

Újabban több in vivo képképző vizsgálat igazolta, hogy mind a hippocampusz, mind a frontális lebeny bizonyos területei szeletív térfogatcsökkenést mutatnak a különféle stresszhez kapcsolódó pszichiátriai kórképeken, különösen PTSD-ben és major depresszióban. Azonban nem ismert a térfogatcsökkenés pontos, sejtszintű alapja.

- **Célkitűzés:** Az affektív zavarban szenvedő betegek post mortem hisztopatológiai vizsgálata csökkent asztroglia számot talált különböző agyi régiókban. Ebben a kísérletben azt vizsgáltuk, vajon a hosszú távú pszichoszociális stressz befolyásolja-e a hippocampális asztrociták számát a depresszió állatmodellben.
- **Módszer:** Felnőtt, hím mókuscickányoknál öt-hetes pszichoszociális stresszt alkalmaztunk. Ezt követően immunhisztológiai és kvantitatív sztereológiai módszert alkalmaztunk a gliális fibrilláris savas protein (GFAP) pozitív asztrociták számának és sejttest térfogatának meghatározására a formatio hippocampalis területén. Ezt követően megvizsgáltuk, hogy a fluoxetin (forgalomban levő SSRI antidepresszívum) adása védelmet nyújt-e a stressz hatása ellen. Így az állatok egy hét szociális stresszt követően reggelente 15mg/ttkg/die fluoxetint kaptak p.o. a további négy hétig tartó stressz mellett.
- **Eredmények:** A stressz szignifikánsan csökkentette mind az asztroglia sejtek számát (-25%), mind azok sejttest térfogatát (-25%). Ez a hatás szignifikáns összefüggést mutatott a hippocampális térfogat csökkenéssel. A fluoxetin kezelés megelőzte az asztrociták számának csökkenését, de nem volt hatása az asztroglia sejttest térfogatának csökkenésére. Nem stresszelt állatokban a fluoxetin kezelés nem volt hatással az asztrociták számára. Stressz esetén a fluoxetin kezelt állatok sejttest térfogata is csökkent (-20%).
- **Következtetések:** Az asztroglia sejtek stressz hatására kialakuló strukturális változásai azt a nézetet támogatják, miszerint a gliasejtek (kivált az asztroglia) szerepet játszanak az affektív zavarok pato-fiziológiájában valamint az antidepresszívumok celluláris hatásában.

4. Az SLV-323, egy új NK₁ receptor antagonistá vizsgálatá egy krónikus pszichoszociális stresszen alapuló depresszió állatmodellben

Bizonyítékok sora igazolja, hogy a Substance P – Neurokinin 1 receptor rendszer fontos szerepet játszik az érzelmi magatartás szabályozásában. A P anyag antagonistákat az antidepresszív hatású vegyületek egyik új jelöltjének tartják. A mókuscickányok közeli rokonságban állnak a főemlősökkel, ezért a neurokinin 1 (NK₁) receptoruk azonos az emberével.

- **Célkitűzés:** Az SLV-323, NK₁ receptor antagonistát mókuscickány hímek krónikus pszichoszociális stressz paradigmájában vizsgáltuk.
- **Módszer:** Az állatok egy hetes stressz periódusnak voltak kitéve, mielőtt a 20mg/ttkg/die SLV-323 naponkénti kezelésük megkezdődött. A pszichoszociális stressz a 4 hetes gyógyszeres kezelési időszak során végig folytatódott. *In vivo* proton mágneses rezonancia spektroszkópia segítségével agyi metabolit koncentráció meghatározás történt. Napi vizelet mintából noradrenalin szint meghatározást, kísérlet végén vett vérmintából pedig szérum tesztoszteron meghatározást végeztünk. Az állatokról naponta videofelvétel készült a szagjelölő (scent-marking) magatartás és a lokomotoros aktivitás mérése céljából. *Post mortem* hippocampális volumenmérés illetve gyrus dentatus sejtproliferáció meghatározás történt.
- **Eredmények:** A stressz jelentősen csökkentette az *N*-acetyl-aszpartát, teljes kreatinin és kolin tartalmú vegyületek *in vivo* agyi koncentrációját, valamint a vizelet noradrenalin emelkedéséhez és a szérum tesztoszteron koncentráció csökkenéséhez vezetett. A stresszelt állatok szagjelölő és lokomotoros aktivitása csökkent. A gyrus dentatusban csökkent a granuláris prekursor sejtek proliferációs frekvenciája. Enyhén csökkent a hippocampus térfogata is. Az egyidejű SLV-323 adás részben kivédte a stressz által kiváltott idegrendszeri változásokat, míg a magatartási változásokra csak mérsékelt hatással volt.
- **Következtetés:** Az SLV-323 – egy új NK₁ receptor antagonistá – antidepresszív hatása a mókuscickányok krónikus szociális stressz modelljében csak részben igazolható.

A FONTOSABB EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS A KLINIKAI VONATKOZÁSOK

1. A gyrus dentatusban a felnőttkori neurogenesis stressz-vulnerabilitása az életkor előrehaladtával nő.
2. A krónikus pszichoszociális stressz és az antidepresszív kezelés (fluoxetin és NK₁ receptor antagonisták közvetlenül vagy közvetetten hatással vannak a hippocampális GABAerg rendszerre.
3. A krónikus pszichoszociális stressz csökkenti a hippocampális asztroglia számát, mely összefüggést mutat a hippocampusz térfogat csökkenésével. Fluoxetin kezelés kivédte az asztroglia számának csökkenését.
4. Az NK₁ receptor antagonisták SLV-323 mérsékelt antidepresszív hatást mutatott a krónikus pszichoszociális stressz depresszió állatmodellben.

A depresszió stressz-hipotézise egyike a biológiai pszichiátria legrégebbi tételeinek. A fentiek – ellentétben a 80-as években elterjedt cortisol-neurotoxicitás elmélettel – a depresszió stressz-neuroplaszticitás elméletét erősítik. Ebbe az elméleti keretbe jól illeszkednek olyan empirikus klinikai adatok is, mint az antidepresszívumok hatásához szükséges több hetes időtartam, a korai relapszusok nagy száma depresszióban, a kindling szenzitizációs elmélet. A neuroplaszticitás valószínűségét vetik fel a képalkotó vizsgálatokkal leírt térfogatváltozások reverzibilitásai is. A depressziós pszeudodemencia és a depresszióban megfigyelhető kognitív deficittünetek (és azok reverzibilitása) pedig tovább hangsúlyozzák a hippocampális neuroplaszticitás szerepét.

Az antidepresszívumok terápiás hatásának mechanizmusa nem ismert pontosan. Jelen tézis adatai, más eredményekkel együtt, azt igazolják, hogy az antidepresszívumok egyértelműen hatással vannak az affektus szabályozó agyi képletek strukturális és sejtes plaszticitására. Az adatok legvitatottabb része a neurogenesis és annak funkcionális szerepe. Igaz, az antidepresszív kezelés jótékonyan hat a stressz okozta változására, ám közvetlen szerepe a depresszió kialakulásában ill. kezelésében eddig nem igazolt. A neurogenesis egyelőre inkább a sejtes plaszticitás egy általános markerének tekinthető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás vagyok mentoromnak, Trixler Mátyás professzornak, aki mindvégig támogatta, segítette munkámat. Az intézet korábbi vezetőjeként folyamatosan tájékozási pontokat adott ismereteimhez.

Köszönettel tartozom Szolcsányi János professzornak, a doktori iskola vezetőjének, valamint Szabó Imre professzornak, az alprogram vezetőjének, mivel olyan szellemi légkört teremtettek, melyben a jelöltek innovatív és kreatív munkát folytathatnak egyetemünkön. Köszönet illeti Lénárd László professzort, aki egyetemi éveim alatt a mentorom volt, munkacsoportjában megismertetett a kísérletes munkával, és megalapozta az idegtudomány iránti érdeklődésemet és lelkesedésemet.

Külön köszönet Fekete Sándornak, a jelenlegi intézetvezetőnek, aki bátorított, hogy útra keljek, ezzel segített legyőzni a kezdeti bizonytalanságaimat, s később is érdeklődéssel kísérte munkámat. Hálás vagyok Tényi Tamásnak, aki megtanított, hogyan kell fogadni az intellektuális kihívásokat, melyek a különböző tudományterületek integrálásakor adódnak, s mert ebből a dolgozat írásakor is ötleteket adott. Itt kell megköszönnöm a Pszichiátriai Klinika minden (egykori és jelenlegi) munkatársának, hogy lehetővé tették külföldi tartózkodásomat és kísérletes munkámat – közülük meg kell említenem egykori évfolyamtársaimat, Herold Róbertet, Kovács Attilát és Osváth Pétert.

Köszönetemet kell kifejezni a göttingeni Német Primáta Központ Klinikai Neurobiológiai Laboratóriumában az „Arbeitsgruppe Fuchs” minden hallgatójának, munkatársának és technikai asszisztensének. Név szerint Barthel Schmelting állatorvost, Olga Pudovkina és Marieke van der Hart biológusokat kell kiemelnem, akikkel közvetlenül együtt dolgoztam. Munkámhoz a legközvetlenebb technikai és elméleti támogatást Eberhard Fuchs professzortól, a Klinikai Neurobiológiai Laboratórium vezetőjétől ill. Czéh Boldizsártól kaptam. Nélkülük e munka nem jöhetett volna létre.

PUBLIKÁCIÓK

I. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk

Tudományos közlemények

1. Czéh B., **Simon M.** (2005): Neuroplaszticitás és depresszió. *Psychiatr Hung.* 20:4-17.
2. Czéh B., **Simon M.**, van der Hart M.G.C., Schmelting B., Hesselink M.B., Fuchs E. (2005): Chronic Stress Decreases the Number of Parvalbumin-Immunoreactive Interneurons in the Hippocampus: Prevention by Treatment with a Substance P Receptor (NK1) Antagonist. *Neuropsychopharmacology.* 30:67-79
impact factor: 5,369
3. Czéh B., Pudovkina O., van der Hart M.G.C, **Simon M.**, Heilbronner U., Michaelis T., Watanabe T., Frahm J., Fuchs E. (2005): Examining SLV-323, a novel NK1 receptor antagonist, in a chronic psychosocial stress model for depression. *Psychopharmacology (Berl).* 180:548-57. **impact factor: 3,994**
4. **Simon M.**, Czéh B., Fuchs E. (2005): Age-dependent susceptibility of adult hippocampal cell proliferation to chronic psychosocial stress. *Brain Res.* 1049:244-8.
impact factor: 2,296
5. Czéh B., **Simon M.**, Schmelting B., Hiemke C., Fuchs E. (2006): Astroglial Plasticity in the Hippocampus is Affected by Chronic Psychosocial Stress and Concomitant Fluoxetine Treatment. *Neuropsychopharmacology.* 31: 1616-1626
impact factor (2005): 5,369
6. Fuchs E, **Simon M**, Schmelting B. (2006): Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Int Clin Psychopharmacol.* Suppl 1:S17-20. **impact factor (2005): 2,745**
7. Czéh B., Fuchs E., **Simon M.** (2006): NK₁-receptor antagonists under investigation for the treatment of affective disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 15:479-486.
impact factor (2005): 3,267

Kongresszusi absztraktok

1. **Simon M.**, Schmelting B., Mocaër E., Fuchs E. (2004): Agomelatine restores sleep EEG activity in chronic psychosocially stressed tree shrews, Program No. 354.10. 2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience.
2. Czéh B., **Simon M.**, van der Hart M.G.C., Schmelting B., Hesselink M.B, Fuchs E (2004) Chronic stress decreases the number of parvalbumin - immunoreactive

interneurons in the hippocampus: Prevention by treatment with a substance P receptor (NK1) antagonist, Program No. 354.6. 2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience.

3. Fuchs E., Czéh B., **Simon M.**, Schmelting B. (2004): Chronic stress decreases the number of parvalbumin - immunoreactive interneurons in the hippocampus: Prevention by treatment with fluoxetine. Program No. 98 43rd American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Annual Meeting in San Juan, Puerto Rico. *Neuropsychopharmacology* 29: S102-S102 Suppl. 1, **impact factor: 4,941**
4. **Simon M.**, Czéh B., Fuchs E (2005): Depresszió és neuroplaszticitás – pszichoszociális stresszen alapuló depresszió állatmodellben. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. 7(Suppl1):16-18.
5. Zambello E., Marini F., Domenici E., Fuchs E., Schmelting B., **Simon M.**, Caberlotto L. (2006): Modulation of central NPY Y₁ and Y₂ receptors mRNA expression induced by social defeat in rat and tree shrew. 8th NPY Meeting - Apr. 22-26, 2006, St. Petersburg, Florida, USA

II. Az értekezéshez nem kapcsolódó publikációk

Tudományos közlemények

1. **Simon M.**, Lénárd K., Tényi T, Trixler M. (2000): An Art-Therapy Group with Chronic Schizophrenic Out-Patients. *Dynamic Psychiatry*, 33:282-289.
impact factor/ social sciences citation index: 0,226
2. Kovács A., **Simon M.** (2000): Gondolatok szkizofrén páciensek ambuláns művészetterápiájáról. *Psychiatr Hung.* 15:472-478.
3. **Simon M.**, Tényi T., Trixler M. (2001): Memóriaajták a pszichodinamikus megközelítés tükrében. *Pszichoterápia*. 10:332-341.
4. Herold R., Tényi T., **Simon M.**, Jeges S., Trixler M. (2002): A nyelvpragmatika szerepe a szkizofrén betegek tudatelméleti deficitjében. *Psychiatr Hung.* 17:458-468.
5. Vörös V., Tényi T., Simon M., Trixler M. (2002): Klonális pluralizáció – A kóros identifikációk újabb formája. *Psychiatr Hung.* 17: 622-633.
6. **Simon M.**, Herold R., Tényi T., Trixler M. (2003): Az életminőség mérésének problémái krónikus szkizofréniában. A „Szubjektív jóllét neuroleptikus kezelés során” skála magyar változata (SWN-HU). *Psychiatr Hung.* 18:17-26.

7. **Simon M.**, Herold R., Tényi T., Trixler M. (2003): A kognitív funkciók változása krónikus szkizofréniában: a quetiapin hatása a kognitív funkciókra. *Psychiatr Hung.* 18:154-163.
8. **Simon M.**, Herold R., Tényi T., Trixler M. (2003): A szubjektív életminőség atípusos antipszichotikumok tartós szedése során. *Psychiatr Hung.* 18:241-250.
9. Vörös V., Tényi T., **Simon M.**, Trixler M. (2003): 'Clonal pluralization of the self': a new form of delusional misidentification syndrome. *Psychopathology.* 36:46-8.

Impact factor: 0,991

10. Herold R., Tényi T., **Simon M.**, Trixler M. (2004): A mentalizációs zavar nyelvpragmatikai és neurokognitív összefüggései szkizofréniában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica.* 6:72-78
11. Herold R., Tényi T., **Simon M.**, Trixler M. (2004): Mentalizáció és életminőség összefüggései szkizofréniában. *Psychiatr Hung.* 19:507-513.

Kongresszusi absztraktok

1. Jandó G., Karádi Z., Ferenczy Zs., **Simon M.**, Birkás Gy, Belső Z and Lénárd L.(1988): Recovery from 6-hydroxydopamine induced sensory neglect after foetal substantia nigra trasplantation into the amygdala in rats. In: *Abstr. of the Eur. Brain and Behav. Soc.*, Zurich: 68.
2. Lénárd L., Jandó G., Faludi B., **Simon M.**, Czurkó A, and Karádi Z. (1990): Recovery from amygdalar sensory neglect after foetal neuronal grafting: Single unit activity and drug responses in the transplanted area. IIIrd Internat. Symp. on Neur. Transplantation, Cambridge, England, August, 1989. No.: 157, *Restorative Neurol. And Neurosci.* 1(2):144.
3. Herold R., **Simon M.**, Tényi T., Trixler M. (2002): Cognitive functioning and subjective well-being in schizophrenia after six month quetiapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacology* 12(Suppl3):267-268. **impact factor: 2,492**
4. **Simon M.**, Herold R., Tényi T., Trixler M. (2002): Neurocognitive functioning and subjective well-being of schizophrenic patients on quetiapine in comparison to conventional antipsychotics: A 6 months follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacology.* 12(Suppl3):273. **impact factor: 2,492**
5. Herold R., Tényi T., **Simon M.**, Trixler M. (2003): Neurocognitive functioning and theory of mind in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacology.* 13(Suppl4):449.

impact factor: 2,842

6. Herold R., Tényi T., **Simon M.**, Jeges S., Trixler M. (2004): The role of pragmatics in theory of mind deficits in schizophrenia and depression. *Schizophrenia Research*. 67(Suppl1):89. **impact factor: 3,889**

7. **Simon M.**, Herold R., Tényi T., Trixler M. (2004): Does quetiapine directly improve cognitive functions. *Schizophrenia Research*. 67(Suppl1):208-209

impakt factor: 3,889

Könyvfejezetek

1. **Simon M.** (1998): Művészet és terápia – egy kapcsolat. In: Félelmek és boldogságok (Szerk.: Fodor I.) Pécs: Devi Art Foundation, 79-83.
2. Tényi T., Lénárd K., **Simon M.**, Trixler M. (2001): The Poetry and Work of Margerite Little. In: Developmental Aspects of Creativity. (Ed. I. Jakab) Proceedings ASPE Congress Boston 2000, 233 - 242.
3. **Simon M.**, Lénárd K., Tényi T., Trixler M. (2001): Creativity - Affect - Form. In: Developmental Aspects of Creativity. (Ed. I. Jakab) Proceedings ASPE Congress Boston 2000, 243 - 251.
4. Lénárd K., **Simon M.**, Tényi T., Gáti Á., Trixler M. (2001): The Intersubjective Aspects of Psychiatric Patients' Mother-Child Drawings. In: Developmental Aspects of Creativity. (Ed. I. Jakab) Proceedings ASPE Congress Boston 2000, 253- 262.
5. Lénárd K., Tényi T., **Simon M.** (2003): A korai interszubjektív interakciók a projektív rajzvizsgálat tükrében. Az anya-gyerek rajzteszt. In: Új távlatok a klinikai pszichológiában. (Szerk.: Kállai J., Kézdi B.) Budapest, Új Mandátum Kiadó, 97-111
6. Herold R., Tényi T., **Simon M.**, Trixler M. (2004): Szkizofrénia és mentalizáció – tünettani, neurokognitív és nyelvi összefüggések. In: A reprezentáció szintjei. (Szerk.: László J., Kállai J., Bereczkei T.) Budapest, Gondolat Kiadó, 176-183
7. **Simon M.**, Tényi T., Trixler M. (2006): A szkizofrénia művészetterápiája. In: A szkizofrénia pszichoterápiája (Szerk.: Trixler M., Tényi T.) Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt. 129-147

Összesített impaktfaktor: 44.80

Hippocampal Neuroplasticity and Depression

Ph.D. Thesis

Dr. Maria Simon

**Department of Psychiatry and Psychotherapy
Faculty of Medicine
University of Pécs**

Pécs, 2007