

# **A hippocampális neuroplaszticitás és a depresszió**

**Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

**Dr. Simon Mária**

**Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika**

**Általános Orvostudományi Kar**

**Pécsi Tudományegyetem**

**Pécs, 2007**

# **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 asztrogliá sejtek szerepe a hippokampusz strukturális változásaiban.

Végül, egy fejlesztés alatt álló, új típusú antidepresszívum, a monoaminerg rendszeren közvetlenül nem ható, NK<sub>1</sub> 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 szagigereknek.

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 frakcionátor módszerrel határoztuk meg, mely a számolandó sejtek alakjától, méretétől, irányától független, elfogulatlan számolási módszer, az optikai diszektor és a frakcionált mintavétel sémáját alkalmazza. A frakcionált 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 $\mu$ m x 300 $\mu$ m, a mintavételi terület pedig 300 $\mu$ m x 300 $\mu$ m volt.
- **GFAP (gliális fibrilláris savas protein) pozitivitást mutató astrocyták:** Minden tizedik metszetben számláltuk a sejteket. Az optikai diszektor keretén belüli terület 500 $\mu$ m x 500 $\mu$ m, a mintavételi terület pedig 50 $\mu$ m x 50 $\mu$ 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<sub>1</sub>) 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 NK<sub>1</sub> receptor (NK<sub>1</sub>-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 NK<sub>1</sub>-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 NK<sub>1</sub>-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 NK<sub>1</sub> receptor antagonistá vizsgálata 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 (NK<sub>1</sub>) receptoruk azonos az emberével.

- **Célkitűzés:** Az SLV-323, NK<sub>1</sub> 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 szérumszint 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 szérumszint meghatározást csökkentette. A stresszelt állatok szagjelölő és lokomotoros aktivitása csökkent. A gyrus dentatusban csökkent a granuláris prekurzor 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 NK<sub>1</sub> 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 NK<sub>1</sub> 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 NK<sub>1</sub> 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): NK<sub>1</sub>-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 Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> 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**



# **Hippocampal Neuroplasticity and Depression**

**Ph.D. Thesis**

**Dr. Maria Simon**

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

Ph.D. School leader: Prof. Dr. János Szolcsányi

Ph.D. Program leader: Prof. Dr. Imre Szabó

Project leader: Prof Dr. Mátyás Trixler

Pécs, 2007.

## **INTRODUCTION**

Major depressive disorder (MDD) is a common, recurrent, and often life-threatening illness. Epidemiological studies have shown that up to 10-25% of the population is getting depressed in their lives. In humans, loss of rank or social status is associated with a greater risk of depression.

Despite extensive studies on MDD, relatively little is known about its etiology. The traditional monoamine hypothesis fails to explain sufficiently the neurobiological mechanisms underlying major depressive disorder (MDD). Although MDD indisputably has a strong genetic basis, severe environmental stressors have been associated with a considerable increase in risk for MDD in vulnerable individuals. Recent findings in molecular biology, histopathology and brain imaging revealed that MDD is related with impairments of structural plasticity and cellular resilience in brain areas regulating mood and emotions. Although MDD has traditionally been connected to neurochemical alterations, recent neuroimaging studies have demonstrated selective structural and functional changes across various limbic and nonlimbic regions in the brains of depressed individuals. In particular, both metabolism and volume of the prefrontal and cingulate cortex are reduced, while—with further progression of the syndrome—hippocampal volume loss can also occur. Postmortem morphometric studies revealed decreased neuronal size and glial density in some cortical and limbic brain areas. Moreover, it has been revealed that antidepressants and lithium seem to have neuroprotective properties, mediated by neurotrophic intracellular signaling pathways.

The hippocampal formation is one of the most widely studied brain structures associated to depression. This dissertation focuses on the *cellular alterations in the hippocampus in an animal model for depression*. Since histological studies are limited in humans, the *chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews (Tupaia belangeri)*, a valid animal model of depression, was used to study the morphological changes as a result of chronic stress and concomitant antidepressant treatment. Following aspects of the cellular plasticity have been investigated:

- i. the changes of *cytogenesis in the dentate gyrus*
- ii. the possible involvement of inhibitory *interneurons*
- iii. the role of *astroglia* in the structural changes of hippocampus
- iv. finally, a novel possible antidepressant agent, a *non-monoaminergic NK<sub>1</sub> receptor antagonist* was tested in the chronic psychosocial stress model.

## ***MAIN EXPERIMENTAL METHODS***

### **Chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews: a valid animal model of depression**

Tree shrews (*Tupaia belangeri*) are small, squirrel-like animals, phylogenetically close to primates, naturally living in South-East Asia. Males live solitarily, exhibiting pronounced territoriality, which can be utilized to establish challenging situations under experimental control. To induce social conflict one naïve male is introduced into the cage of a socially experienced male. This results in active competition for control over the territory, and after a clear dominant–subordinate relationship has been established, the two animals are separated by a wire mesh barrier. The barrier is removed every experimental day for about one hour, thereby allowing physical contact between the two males during this time only. Beyond this time period, the subordinate animal is protected from repeated physical attacks, but it is constantly exposed to olfactory, visual and acoustic cues from the dominant animal.

During periods of daily social stress, subordinate male tree shrews develop symptoms that are very similar to what can be observed in many patients with major depression, such as hyperactivities of the sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, disturbances in sleeping patterns, and reduced motor activity. Some of these parameters are renormalized by antidepressant treatment. In addition, suppressed neurogenesis and structural changes in neurons, e.g. retraction of the dendrites of hippocampal pyramidal neurons, can be observed too. These processes are counteracted by antidepressants, whereas the anxiolytic diazepam was ineffective. Taken together, the chronic social conflict in the male tree shrew appears to be a valid model for studying stress-related disorders such as depression. The chronic social stress in tree shrews can be regarded as a ‘*homologous model*’ of depression, because it mimics several aspects of the human disease.

### **Quantitative stereology and volumetry**

Cell (neuron and astrocyte) numbers were estimated with the modified optical fractionator technique. The optical fractionator is an unbiased counting method, which is independent of the size, shape and orientation of the cells to be counted, and combines the optical disector with the fractionator-sampling scheme. The parameters of the fractionator-sampling scheme were established in pilot experiments, and were uniformly applied to all animals. Before quantitative analysis, slides were coded, and the code was not broken until the analysis was completed. Cell counting was conducted using a Zeiss III RS microscope with the aid of the Stereoinvestigator 3.16 software (Microbrightfield, Colchester, VT, USA). The optical

disector frame area, and the sampling area, were selected such that 1–3 neurons per optical disector were counted on average.

**Bromo-deoxy-uridine positive cells:** Every fifth section (an average of 26) through the dorso-ventral extent of the left hippocampal formation was examined. All BrdU-labeled cells in the granule cell layer including the subgranular zone, defined as a two-cell-body-wide zone along the border of the granule cell layer, were counted regardless of size or shape. To enable counting of cell clusters, cells were examined under 400× and 1,000× magnification, omitting cells in the outermost focal planes. The total number of BrdU-labeled cells was estimated by multiplying the number of cells counted in every fifth section by five.

**Parvalbumin-immunoreactive interneurons:** For examination, every tenth section (an average of 14 sections per animal) was systematically sampled through the dorso-ventral extent of the left hippocampus. The border of the region was outlined using a 6.3× objective (N.A. 0.16), and for counting cells a 16× (N.A. 0.16) objective was used. The size of the disector frame area was 200 μm × 300 μm, and the sampling area, was 300 μm × 300 μm.

**Glial fibrillar acidic protein (GFAP) positive astrocytes:** every tenth sections along the dorso-ventral extent of the hippocampus were selected, yielding an average of 14 section per animal for analysis. The area associated with each movement (sampling area) was 500 μm × 500 μm; the area of the counting frame was 50 μm × 50 μm; the thickness of the section (24.3 μm); and  $h$  is the height of the of the disector ( 20μm).

**The somal volume of the GFAP positive astrocytes:** The somal volume of astrocyte cell body was calculated in every fifth counted glial cell using the nucleator probe. For each cell, eight isotropic lines converged on the nucleus and intersected the somal boundary.

**Hippocampal volumes** were assessed in the same sections as those used for counting astrocytes. The volumes were estimated according to the formula based on the Cavalieri principle. First, the cross sectional hippocampal area was measured by tracing the borders of the hippocampus (Ammon's horn together with the dentate gyrus) using the StereoInvestigator 4.04 software. Then, this value was multiplied by the the nominal section thickness of 50 μm; and by the sampling section fraction (1/10).

## **EXPERIMENTS**

### **1. Age-dependent susceptibility of adult hippocampal cell proliferation to chronic psychosocial stress**

Adult hippocampal neurogenesis is a form of neuroplasticity that has been shown to persist throughout the entire lifespan of mammals, including humans. A number of environmental and endogenous factors have been demonstrated to modulate this process. Two examples are age and stress, both of which are powerful inhibitors.

- **Objective:** Stress is one of the most potent environmental factors known to suppress both the proliferation and survival rate of newly generated hippocampal granule cells. This has been demonstrated using various stress paradigms in several species. It is not known whether dentate cell proliferation in individuals of various ages might be differentially susceptible to stress. Here, we focused on this.
- **Method:** We subjected adult male tree shrews ( $n = 27$ ) to five weeks of psychosocial stress, after which dentate cytogenesis was determined using BrdU immunohistochemistry. Stressed animals were compared with non-stressed controls ( $n = 18$ ). The number of BrdU positive cells was plotted as a function of age. Regression curves were fitted to the data. The regression parameters of the stressed and nonstressed group were compared.
- **Results:** Chronic psychosocial stress resulted in a significant decrease (-46%) of the total number of BrdU-positive cells (Student's  $t$ -test:  $t = 3.47$ ,  $df = 43$ ,  $p = 0.001$ ). For BrdU data plotted as a function of age, we found the best fit with the following regression:

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

Where  $Y$  is the number of BrdU positive cells, and  $x$  is the age. While comparing slope ( $b$  value in the equation) the stressed and non-stressed groups, the slope of the stressed group showed a significantly more decline in the cytogenesis along the age.

- **Conclusion:** We found that older animals were significantly more vulnerable to the adverse effect of stress on dentate cell proliferation.

## ***2. Chronic Social Defeat Stress Decreases the Number of Parvalbumin-Immunoreactive Interneurons in the Hippocampus: Prevention by Treatment with a Substance P Receptor (NK<sub>1</sub>) Antagonist***

Several lines of evidence originating from both animal and human studies suggest the involvement of the GABAergic system in the pathophysiology of depressive disorders. Changes in the number of local inhibitory neurons have been reported, especially in the anterior cingulate and prefrontal cortices, and in the hippocampi of schizophrenic and bipolar patients. These observations are often interpreted as a consequence of altered neurodevelopment, therefore the contribution of stressful experiences, especially in the perinatal period should be also taken into account. Because parvalbumin-containing interneurons receive robust excitatory input from the mossy fibers, one may assume that they might eventually die from excitotoxic injury due to the excessive glutamate levels that has been reported in the hippocampus during stress.

- **Objective:** Here, we examined whether long-term social defeat stress influenced the number of parvalbumin-containing GABAergic cells, known to provide the most powerful inhibitory input to the perisomatic region of principal cells.
- **Method:** Adult male tree shrews were submitted to five weeks of stress, after which immunocytochemical and quantitative stereological techniques were used to estimate the total number of hippocampal parvalbumin-immunoreactive (PV-IR) neurons. Additionally, we examined whether antidepressant treatment offered protection from this stress-induced effect. We administered fluoxetine (15 mg/kg per day) and SLV-323 (20 mg/kg per day), a novel neurokinin 1 receptor (NK<sub>1</sub>R) antagonist, because the NK<sub>1</sub>R has been proposed as a possible target for novel antidepressant therapies. Animals were subjected to a seven-day period of psychosocial stress before the onset of daily oral administration of the drugs, with stress continued throughout the 28-day treatment period.
- **Results:** Stress significantly decreased the number of PV-IR cells in the dentate gyrus (–33%), CA2 (–28%) and CA3 (–29%), whereas the CA1 was not affected. NK<sub>1</sub>R antagonist administration completely prevented the stress-induced reduction of the number of PV-IR interneurons, whereas fluoxetine attenuated this decrement in the dentate gyrus, without affecting the CA2 and CA3.
- **Conclusions:** The effect of stress on interneuron numbers may reflect real cell loss; alternatively, parvalbumin concentration is diminished in the neurons, which might

indicate a compensatory attempt. In either case, antidepressant treatment offered protection from the effect of stress and appears to modulate the hippocampal GABAergic system. Furthermore, the NK1R antagonist SLV-323 showed neurobiological efficacy similar to that of fluoxetine.

### ***3. Astroglial plasticity in the hippocampus after chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment***

Recently, numerous in vivo imaging studies revealed that both the hippocampus and prefrontal cortex undergoes selective volume reduction in several stress-related neuropsychiatric illnesses particularly in PTSD and major depressive disorder however, the exact cellular basis for this volume decrease has not yet been elucidated.

- **Objective:** Analysis of postmortem tissue from patients with affective disorders has revealed decreased number of glial cells in several brain areas. Here, we examined whether long-term psychosocial stress influences the number and morphology of hippocampal astrocytes in an animal model with high validity for research on the pathophysiology of major depression.
- **Method:** Adult male tree shrews were submitted to five weeks of psychosocial stress, after which immunocytochemical and quantitative stereological techniques were used to estimate the total number and somal volume of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive astrocytes in the hippocampal formation. Additionally, we examined whether antidepressant treatment with fluoxetine, a serotonin selective reuptake inhibitor, offered protection from these stress-induced effects. Animals were subjected to a seven-day period of psychosocial stress before the onset of daily oral administration of fluoxetine (15 mg/kg per day), with stress continued throughout the 28-day treatment period.
- **Results:** Stress significantly decreased both the number (-25%) and somal volume (-25%) of astroglia. Fluoxetine treatment prevented the stress-induced numerical decrease of astrocytes, but had no counteracting effect on somal volume shrinkage. In non-stressed animals, fluoxetine treatment had no effect on the number of astrocytes, but similarly to stress exposure significantly reduced their somal volumes (-20%).
- **Conclusions:** These notable changes of astroglial structural plasticity in response to stress and antidepressant treatment support the notion that glial changes may

contribute to the pathophysiology of affective disorders as well as to the cellular actions of antidepressants.

#### ***4. Examining SLV-323, a Novel NK1 Receptor Antagonist, in a Chronic Social Defeat Stress Model for Depression***

Several lines of evidence suggest that the Substance P – NK<sub>1</sub>R system plays an important role in the regulation of emotional behavior. Substance P antagonists have been proposed as candidates for a new class of antidepressant compounds.

- **Objective:** We examined the effects of SLV-323, a novel neurokinin 1 receptor (NK1R) antagonist, in the chronic psychosocial stress paradigm of adult male tree shrews.
- **Methods:** Animals were subjected to a 7-day period of psychosocial stress before being treated daily with SLV-323 (20 mg/kg per day). The psychosocial stress continued throughout the treatment period of 28 days. Brain metabolite concentrations were determined *in vivo* by proton magnetic resonance spectroscopy. Norepinephrine excretion was monitored from daily urine samples, and serum testosterone concentrations were measured at the end of the experiment. All animals were videotaped daily to analyze scent marking behavior and locomotor activity. Cell proliferation in the dentate gyrus and hippocampal volume were measured post mortem.
- **Results:** Stress significantly decreased cerebral concentrations of *N*-acetyl-aspartate, total creatine, and choline-containing compounds *in vivo* and resulted in an increase of urinary norepinephrine and decrease of serum testosterone concentrations. Moreover, stressed animals displayed decreased scent marking behavior and locomotor activity. The proliferation rate of the granule precursor cells in the dentate gyrus was reduced, and hippocampal volume was mildly decreased. The stress-induced alterations in the central nervous system were partially prevented by concomitant administration of SLV-323, while drug treatment had only a minor effect on the stress-induced behavioral changes.
- **Conclusions:** The novel NK1R antagonist SLV-323 has certain antidepressant-like effects in a valid animal model of depression.



## SUMMARY OF THE MAIN FINDINGS AND POTENTIAL CLINICAL RELEVANCES

1. Age is a significant modulator of the stress-vulnerability in the adult hippocampus; i.e. we found that older animals were significantly more vulnerable to the adverse effect of stress on dentate cell proliferation
2. Both chronic social defeat stress and antidepressant treatment (with fluoxetine or an NK1 receptor antagonist) appear to influence directly or indirectly the hippocampal GABAergic system.
3. Chronic stress significantly decreased the number of astrocytes in the hippocampus and this numerical decrease correlated with the hippocampal volume shrinkage. Fluoxetine treatment prevented the stress-induced numerical reduction of astrocytes.
4. The novel NK1R antagonist SLV-323 has certain antidepressant-like effects in a valid animal model of depression.

The stress hypothesis of depression is one of the oldest theories of the biological psychiatry. Our results support the neuroplasticity theory of depression, in contrast to the “hypercortisolism – neurotoxicity” theory formulated during the mid ‘80s. Although, until now there is no experimental evidence demonstrating any alterations in the incidence of adult neurogenesis in the dentate of depressed patients, our results still support the neuroplasticity theory of depression, in contrast to the “hypercortisolism – neurotoxicity” theory formulated during the mid ‘80s. This recently formulated neuroplasticity theory of depression may explain such empirical observations in the clinical practice as the delayed effectiveness of antidepressant drug therapy, the frequent relapses during the early phase and the kindling sensitisation phenomenon. Furthermore, the reversibility of the structural changes detected by the *in vivo* imaging techniques in depressed patients argue that the underlying cellular changes are plastic in nature and not irreversible cell loss. Finally, the cognitive deficits of depressed patients, i.e. the pseudodementia – and its reversibility – imply impaired hippocampal neuroplasticity in this disorder.

The exact mechanism of the therapeutic effect of antidepressant treatment is not yet fully understood. Findings of this thesis – in line with results of other groups – prove that these agents have a clear effect on the cellular plasticity. The role of neurogenesis and its functional role are the most questionable. Antidepressant treatment has a beneficial effect on many aspects of cellular and structural plasticity, but its immediate therapeutic role has not yet been established. The rate of neurogenesis can be rather regarded as a general aspect of cellular plasticity.

## LIST OF PUBLICATIONS

### I. Publications related to the thesis

#### Scientific papers:

8. Czéh B., **Simon M.** (2005): Neuroplaszticitás és depresszió. *Psychiatr Hung.* 20:4-17.
9. 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**
10. 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**
11. **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**
12. 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**
13. 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**
14. Czéh B., Fuchs E., **Simon M.** (2006): NK<sub>1</sub>-receptor antagonists under investigation for the treatment of affective disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 15:479-486.  
**impact factor (2005): 3,267**

#### Abstracts of posters and oral presentations at congresses

6. **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.
7. 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.

8. 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**

9. **Simon M.**, Czéh B., Fuchs E (2005): Depresszió és neuroplaszticitás – pszichoszociális stresszen alapuló depresszió állatmodellben. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. 7(Suppl1):16-18.
10. Zambello E., Marini F., Domenici E., Fuchs E., Schmelting B., **Simon M.**, Caberlotto L. (2006): Modulation of central NPY Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> receptors mRNA expression induced by social defeat in rat and tree shrew. 8th NPY Meeting - Apr. 22-26, 2006, St. Petersburg, Florida, USA

## II. Publications not related to the thesis

### Scientific papers

12. **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**

13. Kovács A., **Simon M.** (2000): Gondolatok szkizofrén páciensek ambuláns művészetterápiájáról. *Psychiatr Hung.* 15:472-478.
14. **Simon M.**, Tényi T., Trixler M. (2001): Memóriaajták a pszichodinamikus megközelítés tükrében. *Pszichoterápia*. 10:332-341.
15. Herold R., Tényi T., **Simon M.**, Jeges S., Trixler M. (2002): A nyelvpragmatika szerepe a szkizofrén betegek tudatelméleti deficitjében. *Psychiatr Hung.* 17:458-468.
16. Vörös V., Tényi T., Simon M., Trixler M. (2002): Klonális pluralizáció – A kóros identifikációk újabb formája. *Psychiatr Hung.* 17: 622-633.
17. **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.

18. **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.
19. **Simon M.**, Herold R., Tényi T., Trixler M. (2003): A szubjektív életminőség atípusos antipszichotikumok tartós szedése során. *Psychiatr Hung.* 18:241-250.
20. 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**

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

**Abstracts of posters at congresses**

8. 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 transplantation into the amygdala in rats. In: *Abstr. of the Eur. Brain and Behav. Soc.*, Zurich: 68.
9. 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.
10. 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**

11. **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**

12. 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**

13. 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**

14. **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**

### **Book chapters and proceedings**

8. **Simon M.** (1998): Művészet és terápia – egy kapcsolat. In: Félelmek és boldogságok (Szerk.: Fodor I.) Pécs: Devi Art Foundation, 79-83.
9. Tényi T., Lénárd K., **Simon M.**, Trixler M. (2001): The Poetry and Work of Margarite Little. In: Developmental Aspects of Creativity. (Ed. I. Jakab) Proceedings ASPE Congress Boston 2000, 233 - 242.
10. **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.
11. 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.
12. Lénárd K., Tényi T., **Simon M.** (2003): A korai interszubjektív interakciók a projektív rajzvizsgálat tükrében. Az anya-gyerek rajzteszt. In: Új távlatok akadémiai pszichológiában. (Szerk.: Kállai J., Kézdi B.) Budapest, Új Mandátum Kiadó, 97-111
13. 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
14. **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

***Cumulative impact factor: 44.80***