

B4054

TÉZISEK

**SÉRÜLÉST KÖVETŐ ÉS HORMONÁLLAPOT FÜGGŐ  
PLASZTICITÁS PATKÁNY KÖZPONTI  
IDEGRENSZERÉBEN**

**dr. Horváth Szatmár**

témavezető

**Prof. Toldi József, D.Sc.**  
tanszékvezető egyetemi tanár



Szegedi Tudományegyetem  
Természettudományi Kar  
Összehasonlító Élettani Tanszék

Szeged  
2004

---

*A természet egyre mélyülő megértése során minden nagy siker forrása  
a természet megfigyelésének öröme és a rajta való szüntelen gondolkodás.*

*Lenard Fülöp*

## I. BEVEZETÉS

Az idegi plaszticitás fogalma igen tág és nehezen definiálható, legáltalánosabban az idegrendszer adaptív változásokra való képességét értjük alatta. Az idegrendszernek e képessége igen összetett: a reflextevékenységtől kezdve, a sérülésekre adott válaszokon át, a bonyolult tanulási folyamatokig terjed.

Kutatótársaimmal a munka egy részében azt vizsgáltuk, hogy perifériás idegi sérülés hatására milyen plasztikus folyamatok játszódnak le a központi idegrendszerben. Az agy felépítésének klasszikus, huzalozásrendszerű felépítésével ellentétben egyre több adat szól amellett, hogy a testrészek kérgi reprezentációja aktivitásfüggően változik. Állatkísérletek és humán vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy perifériás idegi sérülést követően a deafferentált szomatoszenzoros kérgi terület (S1) a sérüléssel szomszédos testrészek által is aktiválhatóvá válik. Hasonló módon a mozgató kérgi (M1) reprezentáció is kiterjed amputációt követően.

Egészen bizonyos, hogy a kérgi reprezentációs térkép változása a neuron-glia elemek funkcionális kapcsolatainak molekuláris szintű változásaiból adódik össze.

A disszertációmban részletezett munkánk során a perifériás idegi sérülést követő agykérgi változásokat és a hormonfüggő agykérgi és kéreg alatti plasztikus folyamatokat vettük górcső alá. A probléma összetett jellegéből adódóan, vizsgálataink is sokrétűek voltak: elektrofiziológiai, immunhisztokémiai és magatartás kísérleteket végeztünk Sprague-Dawley patkányokon. A neuronális plaszticitás morfológiai vizsgálatára, idegi pályajelölésre egy viszonylag új keletű módszert állítottunk be, a pseudorabies vírus immunhisztokémiát.

Természetesen a disszertációmban bemutatott eredmények nem egy ember munkái, hanem csapatmunka gyümölcse. A tárgyalt kísérleti munkák közül azokban voltam irányadó kutató, amelyeknél a nevem fel van tüntetve. A többi esetben együttműködőként vettem részt a kísérletekben.

A sérülést követő idegi plaszticitás és a neuronális ösztrogénhatás rejtélyes jelenségének jobb megértése céljából döntöttem úgy, hogy az általuk irányított kísérletek eredményeit is tárgyalom dolgozatomban, természetesen az Ő szíves engedélyükkel.

## II. CÉLKITŰZÉS

1. Megvizsgálni, hogy az arcideg (N7x) átvágása (humán faciális parézis modellje) olyan változásokat eredményez a kétoldali elsődleges mozgató kérgi területek (M1) összeköttetéseiben, amely megváltoztatja a PRV fertőzési mintázatát (koordinátor *Horváth Szatmár*).
2. Annak a hipotézisnek a tesztelése, hogy az NMDA funkció kis mértékű blokkolása az egyedfejlődés kritikus időszakában (, amely lényeges magatartásbeli változást nem okoz), olyan – első pillantásra nem szembetűnő – élethosszig tartó plaszticitásváltozásokat indukálnak, amelyek megfelelő módszerekkel felfedhetők (koordinátor: Németh Hajnalka).
3. Annak a kérdésnek a kísérletes vizsgálata, hogy a denerváció (perifériás) és az iszkémiás (centrális) kérgi sérülés azonos vagy eltérő módon eredményeznek változást a kérgi reprezentációban (koordinátor: Dr. Farkas Tamás).
4. 17- $\beta$  ösztradiol (E2) hatásának vizsgálata a *nucleus arcuatus* (ARC) (mint a legszélesebb körben vizsgált nemi hormonfüggő plasztikus agyterület) idegsejtjeire. A szagló és a szomatoszenzoros rendszer hatásának vizsgálta ugyanezen a sejtpopuláción (koordinátor: Dr. Kis Zsolt).
5. Megvizsgáltuk bizonyos központi idegrendszeri struktúrák PRV fertőződésének ösztrogén függését. Vizsgálatunk tárgya az ARC és a szubfornikális szerv volt, amelyek ösztrogén receptor tartalma igen magas (Shughrue et al., 1997) (Koordinátor: Horváth Szatmár).
6. Teszteltük az ösztrogén hatását a patkány központi idegrendszer egyik legplasztikusabb részén, a bajuszszőrök reprezentációjának megfelelő szomatoszenzoros kérgi területen (barrel field) (Koordinátor: Dr. Kis Zsolt).

### **III. SÉRÜLÉS ÁLTAL KIVÁLTOTT PLASZTIKUS KÉRGI VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA PATKÁNYBAN**

#### **1. PERIFÉRIÁS IDEGI SÉRÜLÉS HATÁSA PSEUDORABIES VÍRUS KÖZPONTI IDEGRENDSZERI FERTŐZÉSI MINTÁZATÁRA**

Első kísérletsorozatunkban pálya-jelölő módszerként a pseudorabies (PRV)-immunhisztokémiát alkalmaztuk. A megszokott transz-szinaptikus jelölő anyagokkal szemben a herpes vírusoknak az az előnye, hogy a sejtről-sejtre történő terjedést követően a jel nem gyengül (Card et al., 1993). A Bartha vírusörzs (PRV-Ba) (Bartha, 1961) a PRV gyengített változata, amelyről kimutatták, hogy elsősorban szinaptikus kapcsolatok mentén, kizárólag retrográd irányba terjed, pl. az axon végződés felől a sejttesten keresztül a preszinaptikus afferens felé [Lásd. (Enquist et al., 1998)]. Mi a PRV-Ba egy genetikailag pályajelölésre módosított változatát, Ba-DupLac-ot használtuk azon a feltevésünk vizsgálatára, hogy az arcideg (*nervus facialis*) átvágása (N7x) olyan mértékű változást eredményez-e a két agyfélteke primer motoros kérgé (M1) között, amely a PRV transzkallózáls jelölési mintázatában is megjelenik. Kísérleteink igazolták feltevésünket. A főbb megfigyelések az alábbiak: a kontroll állatokban, a beadási szúrt csatorna körül számos elsődlegesen fertőzött sejtet találtunk, míg az ellenoldali M1-ben csak nagyon nehezen találtunk egy-két másodlagosan fertőződött idegsejtet. Ezen idegsejtek csaknem egyenletesen oszlottak el mediolaterális irányban, az agykéregben. Ezzel ellentétben, a jobb oldali N7x eredményeként, a PRV átterjedt az elsődlegesen fertőzött sejtekről az ellenoldali M1 számos idegsejtjére. Ezek a másodlagosan fertőzött sejtek a beadással homotóp kérgi terület körül koncentráálódtak. A fertőzött sejtek száma abban az esetben volt a legmagasabb, amikor a sérülés és a vírus beadása között két óra telt el.

#### **2. MK-801 (DIZOCILPINE) KIS DÓZISÚ POSZTNATÁLIS KRÓNIKUS ADÁSÁNAK HATÁSA KIFEJLETTKORI PERIFÉRIÁS IDEGI SÉRÜLÉST KÖVETŐ KÉRGI PLASZTICITÁSRA, TANULÁSRA ÉS MEMÓRIÁRA**

Számos neurotranszmitter plaszticitásban játszott szerepét bizonyították már eddig is. Egyre növekszik azonban azoknak az eredményeknek a száma, amelyek azt igazolják, hogy a gátlási szint átmeneti csökkenése (pl. perifériás idegi sérülést követően) szükséges, de önmagában nem elegendő a primer motoros kéreg plaszticitásának kialakításához. Az M1-ben kialakuló plasztikus változások szorosan kapcsolódnak

az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorokhoz. Kimutatták továbbá, hogy a horizontális pályákon keresztül terjedő mezőpotenciálok kialakításáért is NMDA receptorok tehetők felelőssé, illetve ezekben a horizontális kapcsolatokban kialakulhat hosszantartó megerősödés, „*long-term potentiation*” (LTP). Feltételezték, hogy ha MK-801-et (egy nem-kompetitív NMDA receptor antagonistá) adnak a fejlődés NMDA receptor szenzitív szakaszában, akkor az, szerkezeti változásokat fog eredményezni az idegi fejlődésben (Griesbach and Amsel, 1998). Így jutottunk mi is arra, hogy megvizsgáljuk az újszülöttkorban adott MK-801 hatását a felnőttkori térbeli tanulásra és kérgi plaszticitásra. Mindezt a viselkedés legkisebb károsodása mellett próbáltuk megtenni, amelyet tanulási és memória tesztekkel ellenőriztünk. Fő kérdésünk az volt, hogy ez a kismértékű korai behatás befolyásolja-e később - felnőtt korban - a mesterségesen kiváltott kérgi plaszticitást elektrofiziológiai módszerekkel mérhető mértékben. A vízi labirintus, „*water maze*” vizsgálatok alapján azt állíthatjuk, hogy az MK-801 kezelt állatok kis (nem szignifikáns) mértékben rosszabbul teljesítettek a térbeli tanulási és memória tesztekben. A vizuális tesztekben még ekkora eltérés sem volt; itt egyformán jól teljesítettek mind a kontroll, mind az MK-801 kezelt állatok.

Nem volt irodalmi adatunk arra vonatkozólag, hogy a primer motoros kérgi kiváltott potenciálok növekedése közvetlenül NMDA függő folyamat. (Hess et al., 1994) mindössze annyit feltételezték, hogy ezek a receptorok módosíthatók újszülöttkori MK-801 kezeléssel. Ezért egy olyan vizsgálati rendszert kellett beállítanunk, amely alkalmas a gátlási szint időbeli változásának nyomon követésére. Páros impulzusokkal ingereltük a M1-et közvetlenül, illetve a háromszatú idegen (*nervus trigeminus*-on) keresztül, s a kiváltott aktivitásokat mindkét oldali M1-ről elvezettük. A sérülésnek megfelelő oldalon és azzal ellentétes primer motoros kéregben (M1 C) regisztrált első és második kiváltott potenciál hányadosát ( $Q = fEPSP1/fEPSP2$ ) vettük a kérgi gátlás mértékének alapjául. Az MK-801-gyel kezelt állatok M1 C-ben nagy amplitúdójú kiváltott potenciálok jelentek meg, míg az ellentétes oldali kérgi területen jóval kisebbek voltak, sőt gyakran hiányoztak. Ez hasonló volt a kontroll állatokban megfigyelttel. Az MK-801-gyel kezelt állatokban azonban, N7x-et követően nem növekedett meg egyik oldali M1-ben sem a kiváltott potenciálok nagysága, ellentétben a kontroll állatokkal, ahol jelentős mértékű amplitúdónövekedés volt megfigyelhető. A kontroll állatok Q-értéke szignifikánsan megnőtt N7x után, míg az MK-801 kezelt állatoké nem.

### 3. CENTRÁLIS ISZKÉMIÁS ÉS PERIFÉRIÁS TRAUMÁS SÉRÜLÉS ÁLTAL KIVÁLTOTT PALSZTIKUS KÉRGI FOLYAMATOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA ÉS KÖLCSÖNHATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Mind a denerváció, mind az iszkémia által kiváltott kérgi változások arra mutatnak, hogy a gátlás kiterjedt, távoli területeket is érintő megváltozása közös jellemzője e perifériás és centrális sérülések által kiváltott kérgi folyamatoknak. Vizsgálataink során a fokális iszkémia által kiváltott gátlásoldás tovább növekedett N7x hatására. Mindez azt mutatja, hogy fokális iszkémiát követő gátlás szintje nem teljes mértékű. Ez a tény arra utal, hogy a két folyamat mechanizmusa legalább részben különbözik (mind a GABA, mind az NMDA transzmitterrendszer szerepet játszhat). A nagy kérgi területek ingerelhetőségének változása lényegesen befolyásolhatja az agykéreg perifériás, vagy centrális sérülését követő újrendeződését.

## IV. HORMONÁLLAPOT FÜGGŐ PLASZTIKUS FOLYAMATOK VIZSGÁLATA PATKÁNY KÖZPONTI IDEGRENSZERÉBEN

### 1. 17 $\beta$ -ÖSZTRADIOL HATÁSA PATKÁNY NUCLEUS ARCUATUS-BA INJICIÁLT PSEUDORABIES VÍRUS TOVÁBBTERJEDÉSÉRE

Az utóbbi évtized kutatásai hozták felszínre, hogy a 17 $\beta$ -ösztradiolnak (E2) szerepe lehet a felnőttkori plasztikus folyamatokban is, hiszen az ontogenezis során az E2-nak meghatározó a jelentősége az agy ivari dimorfizmusának kialakulásában is. Az irodalomból ismert pl., hogy a E2 hatására megváltozik az asztrogliá növekedése és alakja, mind fejlődő, mind felnőtt állatban (Garcia-Segura et al., 1994). Ösztrogén hatására a szinaptikus plaszticitás fokozódását is leírták a *hypothalamus*-ban (Garcia-Segura et al., 1996). Garcia-Segura és munkatársai (Garcia-Segura et al., 2001) immuncitokémiai módszerekkel azt is kimutatták, hogy E2 egyszeri beadása a GABA immunreaktív axo-szomatikus szinapszisok számának szignifikáns csökkenését okozza ovariektomizált állat *nucleus arcuatus*-ban (ARC). Ez az eredmény is megerősíti azt a feltételezést, hogy az ösztroosz ciklus során a szinaptikus kapcsolatok folytonos újrendeződése történik az ARC-ban, amit a változó E2 szint hoz létre (Olmos et al., 1989).

Anatómiai vizsgálatok kimutatták, hogy két cirkumventrikuláris szerv, az ARC és a szubfornikális szerv (SFO) kölcsönös kapcsolatban állnak egymással, az SFO közvetlenül kapcsolódik az ARC-hoz (Gruber et al., 1987), és az ARC is küld

efferenseket az SFO-hoz (Rosas-Arellano et al., 1993). Újabb keletű vizsgálatok azt mutatják, hogy ha ösztrogénfüggő szervet (pl. méhnyakat) fertőzünk meg PRV-vel, akkor a központi idegrendszer nagy részén találunk fertőzött idegsejteket (Lee and Erskine, 2000; Weiss et al., 2001). Ezek alapján megvizsgáltuk, hogy a E2 tényleg befolyásolja-e a PRV terjedését a központi idegrendszerben. Vizsgálati területünk az ARC és az SFO volt, részben anatómiai kapcsolatuk, részben pedig ösztrogén receptor tartalmuk miatt (Shughrue et al., 1997). Kísérleteink igazolták feltevésünket: ösztrogén jelenlétében (intakt és OVX+E állatok) a PRV az ARC elsődlegesen fertőzött sejtjeiről az SFO sejtjeire transzportálódott, ugyanakkor (egyetlen állat egyetlen kérgi idegsejtjének kivételével) a *pyriform* kéreg sejtjei nem jelölődtek. Ezzel ellentétben, ösztrogénhiányos állapotban, vagy amikor az ösztrogén nem fejthette ki hatását (OVX és OVX + E 4 h állatok), egyetlen esetben sem találtunk PRV által megjelölt sejtet az SFO-ban az ARC-ban történő fertőzést követően. Ezekben az esetekben, azonban, erőteljesen jelölődött sejteket találtunk a *pyriform* kéregben. A *pyriform* kéreg SFO-val ellentétes jelölődése rendkívül izgalmas, de általunk ismeretlen a jelenség háttere.

## 2. NUCLEUS ARCATUS IDEGSEJTEK AKTIVITÁSVÁLTOZÁSÁNAK VIZSGÁLATA 17 $\beta$ -ÖSZTRADIOL HATÁSÁRA

Az E2 által befolyásolt szinaptikus változásoknak természetesen funkcionális következményei is vannak. Kísérletünkben azt vizsgáltuk, hogy az E2 által befolyásolható-e az ARC sejtjeinek elektrofiziológiai aktivitása? Munkánk során *in situ* preparátumokon tanulmányoztuk az ARC sejtjeinek spontán aktivitásában bekövetkező változásokat E2 i.p. beadása után. Eredményeink szerint 20-25 perccel a beadást követően az ARC neuronjainak spontán aktivitása szignifikánsan fokozódik. A hatás viszonylag késői megjelenése azt a feltételezést valószínűsíti, hogy genomikus úton játszódik le a folyamat, és a gátló axo-szomatikus bemenetek csökkenése eredményezi a fokozott aktivitást, amit morfológiai adatok is alátámasztanak (Parducz et al., 1993). Ezen kísérleteinkben azt is kimutattuk, hogy az ARC sejtjeinek bizonyos populációja szenzoros ingerekre is reagál. A járulékos szaglógumó (AOB), valamint a szomatoszenzoros rendszer ingerlése befolyásolja az ARC sejtek tüzelési aktivitását, tehát az ARC inputokat fogad mindkét szenzoros rendszer felől. Bár már korábban leírták azt, hogy AOB-ingerlés hatással van az ARC neuronokra (Li et al., 1989), és ez a folyamat E2 által szabályozott, tudomásunk szerint munkacsoportunk megfigyelése



A kétféle szenzoros ingerlés eltérő hatást eredményezett. Az AOB ingerlésére csökkent, míg a bajuszpárna elektromos stimulálására fokozódott a sejtek spontán aktivitása.

### 3. 17 $\beta$ -ÖSZTRADIOL HATÁSA PATKÁNY SZOMATOSZENZOROS KÉREG BAJUSZREPREZENTÁCIÓS TERÜLETÉN (BARREL FIELD)

Az ARC-on végzett munkáink során vetődött fel, hogy az E2 neuronális aktivitásban játszott szerepének vizsgálatát a szomatoszenzoros kéregre is kiterjesszük, hiszen ez a terület a központi idegrendszer legplasztikusabb részeihez sorolható. Az elmúlt évtizedben számos kutatócsoport vizsgálta az E2 plasztikus folyamatokra gyakorolt hatását, azonban ezek a vizsgálatok jórészt kéreg alatti struktúrákra korlátozódtak. A legtöbb e témában végzett munka a *hypothalamus*-hoz kapcsolódik (Frankfurt et al., 1990; Naftolin et al., 1996). Az utóbbi években azonban több olyan közlemény is megjelent, amelyek *extrahypothalamikus* területeken, pl. a *hippocampus*-ban is bizonyították a E2 plaszticitásban játszott szerepét (VanderHorst and Holstege, 1997; Woolley, 1998). Mivel az ösztrogén receptor mindkét fajtáját kimutatták a szomatoszenzoros kéregben (Shughrue et al., 1997), kézenfekvő volt azon kérdés feltevése, hogy vajon a E2 mint az egyik legjelentősebb biológiai hatású ösztrogén, szerepet játszik-e a kéreg funkcionális plaszticitásában? Első lépésben azt kellett megvizsgálunk, hogy találunk-e olyan sejteket, amelyekre hat valamilyen módon az E2. A finomabb analízis miatt az E2-t nem i.p. adagoltuk, hanem iontoforézissel juttattuk a vizsgált barrel-kérgi neuronok közvetlen közelébe.

Kimutattuk, hogy E2-hemiszukcinát iontoforézisének hatására a barrel kérgi neuronok egy részének mind a spontán aktivitása, mind a perifériás ingerléssel kiváltott aktivitása megváltozott. A regisztrált sejtek egyharmadánál változás volt megfigyelhető, és ez a változás aktivitás-fokozódásban nyilvánult meg. Eredményeink szerint az E2-hemiszukcinát iontoforézisét követően átlagosan 24 perc elteltével jelenik meg a tüzelési aktivitás fokozódása, ami kizárja a közvetlen membránhatás valószínűségét. Azt, hogy az ösztrogének milyen módon változtatják meg a sejtek aktivitást, még nem tudjuk pontosan. Elképzelhető, hogy hasonló folyamat játszódik le, mint ami az ARC-ban: a GABAerg interneuronokon található ösztrogén-receptorok megkötik az E2-t, a sejtek „visszahúzzák” preszinaptikus axon termináljukat, s ezzel lecsökken a GABAerg axo-szomatikus szinapszisok száma. Ez a folyamat pedig, a gátló hatások csökkenése miatt fokozott tüzelési aktivitást eredményez (Garcia-Segura et al., 1994). Másik lehetséges elképzelés szerint a neuroaktív szteroidok pozitív

---

allosztérikus modulátorai a GABA<sub>A</sub> receptoroknak, mivel fokozzák a GABA által szabályozott klorid csatornák nyitva tartásának idejét, illetve frekvenciáját, s ha ez GABAerg interneuronokon játszódik le, akkor a regisztrált kérgi sejt diszinhibíciójához vezet az adott kérgi neuronon (Zakon, 1998).

A disszertációban ismertetett munkák a perifériás idegi sérülések okozta központi idegrendszeri plasztikus változások vizsgálatával foglalkoztak. További munkáinkban a szteroidok idegrendszeri plaszticitásban játszott szerepét, esetleges neuroprotektív hatásukat kívánjuk tanulmányozni. Ezen munkák első lépéseit ismertettem disszertációm második részében.

## V. IRODALOMJEGYZÉK

- Bartha A (1961) Experimental reduction of virulence of Aujeszky's disease virus. *Magy Allatorv Lapja*:43– 45.
- Card JP, Rinaman L, Lynn RB, Lee BH, Meade RP, Miselis RR, Enquist LW (1993) Pseudorabies virus infection of the rat central nervous system: ultrastructural characterization of viral replication, transport, and pathogenesis. *J Neurosci* 13:2515-2539.
- Enquist LW, Husak PJ, Banfield BW, Smith GA (1998) Infection and spread of alphaherpesviruses in the nervous system. *Adv Virus Res* 51:237-347.
- Frankfurt M, Gould E, Woolley CS, McEwen BS (1990) Gonadal steroids modify dendritic spine density in ventromedial hypothalamic neurons: a Golgi study in the adult rat. *Neuroendocrinology* 51:530-535.
- Garcia-Segura LM, Chowen JA, Naftolin F (1996) Endocrine glia: roles of glial cells in the brain actions of steroid and thyroid hormones and in the regulation of hormone secretion. *Front Neuroendocrinol* 17:180-211.
- Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL (2001) Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 63:29-60.
- Garcia-Segura LM, Chowen JA, Parducz A, Naftolin F (1994) Gonadal hormones as promoters of structural synaptic plasticity: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 44:279-307.
- Griesbach GS, Amsel A (1998) Immediate and long-term effects of neonatal MK-801 treatment on nonspatial learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:11435-11439.
- Gruber K, McRae-Degueurce A, Wilkin LD, Mitchell LD, Johnson AK (1987) Forebrain and brainstem afferents to the arcuate nucleus in the rat: potential pathways for the modulation of hypophyseal secretions. *Neurosci Lett* 75:1-5.
- Hess G, Jacobs KM, Donoghue JP (1994) N-methyl-D-aspartate receptor mediated component of field potentials evoked in horizontal pathways of rat motor cortex. *Neuroscience* 61:225-235.
- Lee JW, Erskine MS (2000) Pseudorabies virus tracing of neural pathways between the uterine cervix and CNS: effects of survival time, estrogen treatment, rhizotomy, and pelvic nerve transection. *J Comp Neurol* 418:484-503.
- Li CS, Kaba H, Saito H, Seto K (1989) Excitatory influence of the accessory olfactory bulb on tuberoinfundibular arcuate neurons of female mice and its modulation by oestrogen. *Neuroscience* 29:201-208.
- Naftolin F, Mor G, Horvath TL, Luquin S, Fajer AB, Kohen F, Garcia-Segura LM (1996) Synaptic remodeling in the arcuate nucleus during the estrous cycle is induced by estrogen and precedes the preovulatory gonadotropin surge. *Endocrinology* 137:5576-5580.
- Olmos G, Naftolin F, Perez J, Tranque PA, Garcia-Segura LM (1989) Synaptic remodeling in the rat arcuate nucleus during the estrous cycle. *Neuroscience* 32:663-667.
- Parducz A, Perez J, Garcia-Segura LM (1993) Estradiol induces plasticity of gabaergic synapses in the hypothalamus. *Neuroscience* 53:395-401.
- Rosas-Arellano MP, Solano-Flores LP, Ciriello J (1993) Effect of arcuate nucleus activation on neuronal activity in subfornical organ. *Brain Res* 619:352-356.
- Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I (1997) Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 388:507-525.
- VanderHorst VG, Holstege G (1997) Estrogen induces axonal outgrowth in the nucleus retroambiguus-lumbosacral motoneuronal pathway in the adult female cat. *J Neurosci* 17:1122-1136.
- Weiss ML, Dobbs ME, MohanKumar PS, Chowdhury SI, Sawrey K, Guevara-Guzman R, Huang J (2001) The estrous cycle affects pseudorabies virus (PRV) infection of the CNS. *Brain Res* 893:215-226.
- Woolley CS (1998) Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. *Horm Behav* 34:140-148.
- Zakon HH (1998) The effects of steroid hormones on electrical activity of excitable cells. *Trends Neurosci* 21:202-207.

## VI. PUBLIKÁCIÓS LISTA

Horvath S., Prandovszky E., Pankotai E., Kis Z., Farkas T., Boldogkoi Z., Boda K., Janka Z., Toldi J. Use of a recombinant Pseudorabies virus to analyze motor cortical reorganization after unilateral facial denervation. *Cereb. Cortex* 2004 Aug 5 [Epub ahead of print]

IF (2003): 5.626

Kis Z., Rakos G., Farkas T., Horvath S., Toldi J. Facial nerve injury induces facilitation of responses in both trigeminal and facial nuclei of rat. *Neurosci. Lett.* 358(3): 223–225, 2004

IF (2003): 1.967

Farkas T., Racekova E., Kis Z., Horvath S., Burda J., Galik J., Toldi J. Peripheral nerve injury influences the disinhibition induced by focal ischaemia in the rat motor cortex. *Neurosci. Lett.* 342 (1-2):49-52, 2003

IF (2003): 1.967

Horvath S., Kis Z., Boldogkoi Z., Nogradi A. and Toldi J., Estrogen-dependent tracing in the CNS after pseudorabies virus infection. *Eur. J. Neurosci.* 15:937-943, 2002

IF (2002): 4.163

Nemeth H., Farkas T., Kis Z., Vecsei L., Horvath S., Boda K., Wolff J.-R. and Toldi J., Long-term effects of neonatal MK-801 treatment on spatial learning and cortical plasticity in adult rats. *Psychopharmacology* (Berlin) 160(1):1-8., 2002

IF (2002): 3.275

Kis Z., Budai D., Imre G., Farkas T., Horvath S., and Toldi J., The modulatory effect of estrogen on the neuronal activity in the barrel cortex of the rat. An electrophysiological study. *Neuroreport* 12:2509-2512, 2001

IF (2001): 2.374

Kis Z., Horvath S., Hoyk Z., Toldi J. and Parducz A., Estrogen effects on arcuate neurons in rat. An in situ electrophysiological study. *Neuroreport* 10: 3649-3652, 1999

IF (1999): 2,682

Kumulatív impakt faktor: 22.054

Idézettség - önidézettségek nélkül (kumulatív impakt factor): 17 (85.696)