

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ISCHAEMIA OKOZTA FUNKCIONÁLIS ÉS  
MORFOLÓGIAI KÁROSODÁSOK ÉS NÉHÁNY  
LEHETSÉGES NEUROPROTEKTÍV  
BEAVATKOZÁS VIZSGÁLATA PATKÁNY  
MODELLEN**

**Marosi Máté Gábor**



Témavezető:  
Dr. Farkas Tamás  
egyetemi docens

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM  
Természettudományi és Informatikai Kar  
Biológia Doktori Iskola  
Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék

Szeged  
2009

## Bevezetés

A fejlett, iparosodott országokban a szív-, érrendszeri és a daganatos megbetegedések valamint ezek következményei jelentik a leggyakoribb halálozási okot. A cerebrovasculáris betegségek során az agyban leggyakrabban ischaemiás állapot jön létre. Az emberi agy normál működéséhez szükség van a szívből kiáramló vér egynegyedére; ha a vérellátás mértéke valamilyen oknál fogva lecsökken, akkor az érintett agyi terület energia és oxigén ellátása is zavart szenved, és kialakul a fent említett ischaemiás állapot. A vérellátás zavarának helyétől, mértékétől és időtartamától függően helyi, vagy generalizálódó agyi funkciókiesés alakulhat ki. Ha a véráramlás rövid időn belül helyreáll, akkor átmeneti ischaemiás eseményről beszélünk. Az agyi vérkeringést érintő problémák, agyérkatasztrófák közül a legnagyobb számban azok az esetek fordulnak elő, amelyekben az agy valamely érében történik a véráramlást akadályozó esemény. Az ilyen esetek 80-85%-a az ún. ischaemiás stroke, a fennmaradó 15-20% az úgynevezett vérzéses, vagy hemorraghiás stroke.

A kedvezőtlen mortalitási mutatók és a stroke közvetlen következményein túl további problémát jelent, hogy az átmeneti vagy tartós vérellátási zavarok hatására neurológiai és pszichiátriai betegségek alakulhatnak ki. Ez az állapot egyik kiváltó oka lehet a degeneratív dementiák kialakulásának is. Egy tipikus ischaemiás stroke következményei számokban kifejezve: 32.000 neuron, 230 millió szinapszis és 200 m mielin-hüvellyel borított idegsejt nyúlvány veszik el másodpercenként az érintett agyterületen, amely becslések szerint megfelel 36 év alatt történő normál öregedés során kialakuló változásnak.

Fontos megemlíteni, hogy az agyi vérellátás zavara nem csak agyérkatasztrófa során alakulhat ki. Számos baleset vagy betegség során kialakuló szívmegállás következményeként is megszűnik a teljes agy vérellátása. Érthető tehát, hogy szívmegállás után miért fontos a minél hamarabbi újraélesztés és a spontán keringés visszaállítása. Évente az összes újraélesztések száma Észak-Amerikában és Európában is megközelíti az 500.000-et. Az USA-ban évente körülbelül 70.000 esetben kell újraélesztést alkalmazni szívinfarktus esetén. Az újraélesztést követő halálozások legfőbb oka az agyat ért kiterjedt idegi sérülés, amely a szívmegállás következtében kialakuló globális agyi ischaemia eredménye. Az újraélesztésen átesett és életben maradt személyek 40-50%-a tartós kognitív-funkció károsodást szenvedett, úgymint memória kiesést, és összpontosítási képesség romlást. Számos módszert alkalmaznak a cardiopulmonáris újraélesztés érdekében – ez pedig maga után vonja a cerebrális

„újraélesztést” is – ám teljes szívmegállás után az agyi funkciók visszaállítására és megvédésére a klinikumban nagyon csekélyek a lehetőségek.

A szívmegállás globális agyi ischaemiát eredményez, és az agy extrém érzékenységet mutat az ischaemiás állapotokra. Jó példa erre az, hogy 5-6 másodperces ischaemia esetén a páciens már elveszti eszméletét. Az agyban az oxigén tenzió két perc alatt 0-ra csökken a normális keringés nélkül.

Átmeneti, globális agyi ischaemia (pl.: szívmegállás) okozta agysérülés és a regionális (nem teljes) agyi ischaemia (pl.: ischaemiás stroke) számos esetben oka lehet neurológiai elváltozásoknak, egyes esetekben a páciens tartós rokkantságának vagy halálának. Világszerte széles körben folynak kutatások a stroke és egyéb agyi vérkeringési zavarok (például krónikus agyi hipoperfúzió) megelőzésére, illetve annak akut ellátására és a rehabilitáció teendőire vonatkozóan.

Az agyi vérellátás csökkenésének, megszűnésének kiváltó okát megszüntető eredményes terápiás beavatkozás rendkívül fontos, de kiemelkedő jelentőségűek az ischaemiát követő, közvetlen idegsejt-megmentő (neuroprotektív) kezelések is.

Az egyik lehetséges terápiás cél lehet az NMDA-receptor blokkolók alkalmazása, amelyek csökkenthetik az ischaemia ideje alatt és utána a túlzott mértékű  $Ca^{2+}$  ion beáramlást az idegsejtbe. Az NMDA-komplex képezi a neuroprotektív elsődleges célpontját. A kinurénsav (KYNA) több receptor működését is befolyásolja, széles spektrumú serkentő aminosav receptor antagonistája, amely kis koncentrációban kompetitív NMDA receptor antagonistaként működik. A KYNA neuroprotektív hatóanyagként történő alkalmazása meglehetősen korlátozott, mivel nagyon nehezen jut csak át a vér-agy gáton. Ezzel szemben a KYNA előanyaga az L-kinurenin (L-KYN) nagyon könnyedén bejut az agyba, és ott belépve az asztrocitákba transzaminálódik és KYNA-vá alakul.

Az agyat ért patológiás események során – stroke, traumás sérülés stb. – kontrollálatlan módon megnő a Glu felszabadulás az idegi és gliális raktárakból. Ez a koordinálatlan Glu felszabadulás okozza azt az extrém magas Glu-szintet, amely ilyen patológiás körülmények között a kiterjedt neuronkárosodást és neuronpusztulást okozza. Az agyi érhálózat is igen gazdag excitatórikus aminosav transzporterekben (EAAT), de nemcsak az érfal, hanem az azt körülvevő asztrocita végtalpakon is számos EAAT-t találunk, tehát az agyi erek EAAT-ei lehetnek felelősek a nagyon jelentős, de még kevésbé ismert, agyból a vérbe történő Glu effluxért, és az agyi Glu homeosztázis fenntartásáért. Az agyból vérbe történő Glu efflux az agyi intersticiális tér és a vérplazma között fennálló kedvezőtlen koncentráció-gradiens ellenére is megtörténik. Az intersticiális folyadékban (ISF) és a cerebrospinalis folyadékban

(CSF) a Glu koncentráció 1-10  $\mu\text{M}$ , míg a vérben 40-60  $\mu\text{M}$ . Az extracelluláris Glu transzportja az érendotél antiluminális oldalán megtalálható  $\text{Na}^+$ -függő transzporterek működése révén történik. Amint az endotél sejtben lévő Glu koncentráció meghaladja a plazmában lévő Glu koncentrációt, a Glu transzportja megtörténik a kapilláris lumene felé. Ha a vérben sikerül lecsökkenteni a Glu koncentrációt, akkor ez egy megnövekedett szívóerőt jelenthet az agyi Glu efflux számára. Gottlieb és munkatársai (2003) a vér Glu-szintjének lecsökkentéséhez a vérben található enzimek, a glutamát-piruvát transzamináz (GPT) és a glutamát-oxálecetsav transzamináz (GOT) működését használták ki. Ezen enzimek kosubsztrátjai a piruvát és az oxálecetsav. Ha vérben megnövekszik az oxálecetsav (OxAc) vagy a piruvát-szint, akkor az enzimreakció eltolható a Glu átalakítás irányába. Kísérletes bizonyítékok alapján elmondható, hogy a Glu scavengerek (pl.: OxAc) alkalmazása által az agyi ISF-ből és CSF-ből a vérbe történő Glu efflux a vér Glu-szintjének lecsökkentése révén megnövelhető.

## Célkitűzések

1. A KYN és KYNA neuroprotektív hatását már számos esetben vizsgálták és leírták. Munkacsoportunk is jelentős eredményeket ért el ezen a téren, legfőképp hisztológiai és magatartásvizsgáló módszerek alkalmazása révén. Azonban alig van adat a kérdéses anyagok neuroprotektív hatásának elektrofiziológiai vizsgálatára. Kísérleteinkben a KYN neuroprotektív hatásának elektrofiziológiai vizsgálatát tűztük ki célul globális agyi ischaemia (4VO) esetén.
2. Traumás zárt fejsérülés állatkísérletes modelljén az oxálecetsav adásának neuroprotektív hatását írták le pár évvel ezelőtt. Munkacsoportunk bekapcsolódott ezekbe a vizsgálatokba és az itt másodikként bemutatott kísérletsorozatban az oxálecetsav neuroprotektív hatásának vizsgálatára törekedtünk nem teljes agyi ischaemia (2VO) esetén.

## Módszerek

### *Állatok:*

Kísérleteinkben felnőtt Charles-River (n=101) patkányokat használtunk fel. Az állatok 220-320 g tömegűek voltak. Minden esetben betartottuk a laboratóriumi állatok gondozásával kapcsolatos alapelveket (NIH Publikáció No. 85-23), a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága által jóváhagyott állatgondozással kapcsolatos protokollt (1998), és az Európai Közösségek Tanácsának 1986. november 24-i rendeletét (86/609/EEC).

### *Ér okklúzió:*

*Kétoldali carotis communis okklúzió (2VO) az in vitro elektrofiziológiához és szövettanhoz:*

Átmeneti (30 perces) kétoldali carotis communis (common carotid artery, CCA) okklúziót idéztünk elő sérülést nem okozó aneurizmás csipesszel. Az álműtött kontroll patkányokon a műtétet CCA okklúzió nélkül hajtottuk végre.

*Kétoldali carotis communis és kétoldali arteria vertebralis okklúzió (4VO):*

A 4VO módszer kiválóan alkalmas kétoldali, teljes átmenti ischaemia előidőzésére altatott patkányok esetén. Az első napon kauter segítségével irreverzibilisen roncsoltuk mindkét arteria vertebralist. A második nap a CCA preparáláshoz az állatokon éter belélegeztetéssel felületes narkózist alakítottunk ki. A CCA-okat sérülést nem okozó csipesszel 10 percre elszorítottuk. Az álműtött állatok esetében nem történt meg a carotis leszorítása.

### *In vitro elektrofiziológia:*

Az elektrofiziológiai mérések három nappal (2VO) és tíz nappal (4VO) a kétoldali CCA leszorítása után történtek. A hippocampus középső részéből 400 µm vastagságú coronális metszésű szeleteket készítettünk. Az ingerlő elektródnak egy bipoláris fém elektródot használtunk, amelyet a CA1 régió stratum radiatum rétegébe helyeztünk. A kiváltott poszt-szinaptikus mező potenciálok (field-evoked postsynaptic potencial) regisztrálása a hippocampus CA1-es régiójában a stratum radiatum és a stratum pyramidale rétegekből történt. A CA1 régió és Schaffer-kollaterálisok szinapszisaiban az LTP indukcióhoz használt nagy frekvenciás ingerlést (high frequency stimulation, HFS) alkalmaztunk (100 Hz frekvenciával 5 másodpercig). A HFS után a fEPSP amplitúdójának változásait 60 percen keresztül regisztráltuk.

A páros impulzus facilitáció (PPF) mérése az alap glutamáterg szinaptikus funkció vizsgálatára szolgál. A PPF mérése a teszt stimulus intenzitásán történt 25, 50, 75 és 100 ms

impulzusok közti időtartammal (interpulse intervals, IPI). A második kiváltott válasz amplitúdó értékét osztottuk az első ingerre adott válasz amplitúdó értékével, és az így kapott arányt ábrázoltuk. Az IO görbék (input-output, bement/kimenet) szintén az alapvető glutamáterg szinaptikus működés mérésére készültek, ahol a kontroll csoport és a 2VO csoport fEPSP amplitúdó értékeit ábrázoltuk különböző ingerlési áramerőségek mellett. Az ingerlő impulzust 0  $\mu\text{A}$ -tól 100  $\mu\text{A}$ -ig változtattuk. Mindig maximum két szeletet vizsgáltunk egy állatból, és minden szeletet csak egyféle mérésnek vetettünk alá (LTP, IO, PPF).

#### *Szövettan:*

Mindkét kísérleti felállásban (2VO, 4VO) a szövettani vizsgálatok számára előkészített állatokat 4%-os paraformaldehid oldattal transzkardiálisan perfundáltuk. Az agyából fagyasztva metsző mikrotómmal 36  $\mu\text{m}$  vastag szeleteket metsztünk a hippocampus területéről. A Fluoro-JadeB és NeuN festéseket követően a jelölődött sejteket a számunkra kifejlesztett program segítségével számoltuk össze a hippocampus CA1 régiójából random kiválasztott egy látótérnyi területéről. Az így kapott adatokat átszámoltuk  $1\text{mm}^2$  területegységre.

#### Fluoro-JadeB festés:

Fluoro-JadeB (FJ-B) egy fluorokróm festék, amely a sérült neuronokat festi meg. A Fluoro-JadeB fluoreszcens technika segítségével jól demonstrálhatók a 4VO következtében sérült sejtek a hippocampus CA1 régiójában.

#### NeuN festés:

A anti-neuronal nuclei (NeuN) egy specifikusan a differenciált idegsejteket jelölésére alkalmazott immunhisztokémiai módszer. Mi is ezt az eljárást alkalmaztuk az ép hippocampalis CA1 piramis sejtek jelölésére. Az irodalom és saját korábbi vizsgálataink (4VO modell) alapján a NeuN immunhisztokémia jó választásnak bizonyult az intakt sejtek megjelenítésére a CA3-as régióban, és a gyrus dentatusban, valamint a CA1 területén is.

#### Protein S-100 jelölés:

A Protein S-100 egy a kalcium-kötő fehérjék nagy családjából. Humán cerebrovasculáris megbetegedések esetén jelentős összefüggést mutattak ki a plazma S100 protein koncentrációja és a cerebrális infarktus térfogata között. Ismert, hogy az S100 protein szabályozza a kalcium függő sejtjelek szignalizációt a neuronális differenciációban és az apoptózis folyamataiban. Az asztrogliákban felszaporodó S100 fehérje kulcsszerepet játszhat az

infarktus kiterjedésében. Az S100-ról nemrég kimutatták, hogy a központi idegrendszeri sérülések ígéretes markere.

Krezil-ibolya festés:

A krezil-ibolya festést a hippocampus strukturális változásainak megjelenítésére használtuk.

*Hatóanyag-beadás:*

A KYN-t (300 mg/kg, i.p.) és a PROB-et (200 mg/kg, i.p.) 4 napon keresztül kapták az állatok: az előkezelt csoportban az első KYN+PROB injekciót 2 órával a carotis okklúzió előtt kapták, majd 4 napon keresztül minden nap ugyanabban az időben kaptak egy-egy újabb kezelést. Az utókezelt csoport esetében az állatok az első kezelést a reperfüzió kezdetén kapták, majd a maradék négyet az előkezelt csoporttal megegyezően 4 napon keresztül. Az OxAc injekció végtérfogata 1,5 ml volt. A legmagasabb dózist az irodalom alapján választottuk ki, 1,5 mmol, 2,7  $\mu$ mol, 1  $\mu$ mol, 0,1  $\mu$ mol állatonként, amelyek átlagosan 200 g tömegűek voltak. Az anyagot intravénásan juttattuk az állat vérkeringésébe a reperfüzió megkezdésekor (utókezelés). A 1,5 ml oldat beadása 30 percen át történt a farokvénán keresztül fecskendő és stopper segítségével (0,05 ml/min).

Alkalmazott statisztikai módszerek:

2VO modell esetében alkalmazott statisztikai módszerek

A fEPSP-k amplitúdóját a HFS előtti 10 perces kontroll szakaszhoz, mint 100%-hoz normalizáltuk. Az *in vitro* elektrofiziológiai mérések adatainak statisztikai vizsgálatához két független mintán végzett nem-parametrikus tesztet (Mann-Whitney U-teszt) alkalmaztunk. A különböző koncentrációjú OxAc hatásának mérése során kapott adatok elemzésekor egy-utas ANOVA tesztet végeztünk Bonferroni post hoc teszt alkalmazásával.  $P \leq 0,05$ , és  $P \leq 0,001$  értéket tekintettük szignifikáns különbségnek.

4VO modell esetében alkalmazott statisztikai módszerek

Az idegsejt-számolás eredményét az  $\text{átlag} \pm \text{S.E.M.}$  feltüntetésével ábrázoltuk, és az adatokon egy-utas ANOVA tesztet végeztünk Bonferroni post hoc teszt alkalmazásával. A statisztikai számításokat az SPSS9.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) program használatával végeztük.

## Eredmények megbeszélése

Szövetteni kísérleteink eredményei azt mutatják, hogy a globális ischaemia hatására az agy hypoxiára legérzékenyebb területén, azaz a hippocampus CA1-es régiójában jelentős mértékű idegsejtkárosodás tapasztalható. Igaz, hogy a károsodás megjelenítésére használt FJ-B festés nem tesz különbséget az apoptotizáló és nekrotizáló sejtek között, az irodalmi adatok mégis azt mutatják, hogy a FJ-B alkalmas festési eljárás az ischaemia okozta idegsejtkárosodás jelölésére. Kísérleteink során két eltérő kezelést alkalmaztunk. A 4VO-s kísérleteinkben az egyik csoportban az állatok a reperfúzió kezdetén kapták meg az első adag KYN+PROB-et (utókezelés), a másik kezelt csoport állatai a globális ischaemia előtt megkapták az első kezelést (előkezelés). Az ischaemiás kontroll csoport hisztológiai eredményei hozták a várt eredményt. Jelentős mértékű neuronkárosodást figyeltünk meg a hippocampus CA1-es területén. A ischaemia után négy napon keresztül perifériásan alkalmazott KYN+PROB kezelés kis mértékben csökkentette a neuronpusztulást, de ez a javulás nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet. Ha azonban az ischaemia előtt elkezdődött a kezelés, ami további négy napig folytatódott, akkor ez képes volt jelentős mértékben (~58%) lecsökkenteni a hippocampusban a 4VO hatására kialakult sejtpusztulás mértékét. Elektrofiziológiai kísérleteinkben már csak a hisztológiai vizsgálatok során hatásosnak bizonyult csoportot vittük tovább. Kontroll állatok esetében a nagyfrekvenciás ingerlés hatására kialakult az LTP (~40%-os amplitúdó növekedés a kontroll periódushoz képest). Tíz nappal az ischaemia után megvizsgálva a hippocampus funkcionális állapotát azt tapasztaltuk, hogy az irodalmi adatoknak megfelelően a hosszantartó szinaptikus plaszticitás – így az LTP is – kialakulása és fenntartása is zavart szenved (20 perccel a HFS után nem volt mérhető amplitúdó növekedés, az amplitúdók a kontroll szakasz szintjére estek vissza). Az előkezelt csoportban az LTP kiválthatósága nem különbözött a kontroll csoport eredményétől. Kijelenthető tehát az, hogy a KYN+PROB előkezelés lecsökkentette a 4VO által kiváltott ischaemia okozta neuronpusztulást a hippocampus CA1-es régiójában, és megakadályozta a hosszútávú szinaptikus plaszticitás indukálhatóságának romlását.

Munkánk másik felében a hipoperfúziós modell (2VO) esetében próbáltunk neuroprotekciónak hatást elérni intravénás OxAc alkalmazásával, az agyból a vérbe történő Glu elvonást kihasználva, a fentebb részletezett mechanizmus alapján. Szövetteni vizsgálataink azt az eredményt mutatták, hogy a 30 perces hipoperfúzió nem okoz mérhető szövetteni elváltozást a hippocampusban. Hisztológiai kísérleteink után megvizsgáltuk a hipoperfúzió hatására



hogyan változik hippocampus funkcionális működése. A kontroll LTP-vel (a kontroll szinthez képest 140%-os fEPSP amplitúdót mérhettünk a teljes regisztrációs periódus alatt) összehasonlítva a hipoperfúziós csoportban kiváltható LTP kisebb mértékű volt (max. 121%-os növekedés), és tartósságát tekintve is elmaradt a kontrollhoz képest (a regisztrációs egy óra végére a kontroll szakasz értékeihez közeli értékeket mértünk). Elektrofiziológiai kísérleteinkben az OxAc kezelést a reperfúzió kezdetén kezdtük el, és 30 percen keresztül adagoltuk a hatóanyagot, így a kritikus időablakon belül csökkentettük le a vér Glu-szintjét, amely ezáltal szívóhatást gyakorolhatott az agyban megemelkedett Glu-szintre. Az alkalmazott OxAc kezelés dózis-függő módon kivédte a hipoperfúzió okozta hosszútávú szinaptikus plaszticitás-károsodást. Sem a hipoperfúzió, sem az OxAc kezelés nem befolyásolta az alapvető glutamáterg szinaptikus funkciókat, ahogyan ez látszik az IO görbék és a páros impulzus paradigma kísérletek eredményeiből.

## **Konklúzió**

Eredményeink alapján minden bizonnyal elmondható, az hogy a perifériásan alkalmazott KYN bejutott az agyba, ahol a kinurénsav-transzamináz enzim hatására az asztrocitákban transzaminálódik neuroprotektív hatású KYNA-vá. Ezen kijelentésünket támasztják alá csoportunk analitikai vizsgálatai eredményei, amelyben perifériásan adott KYN hatására vizsgáltuk a KYN és a KYNA koncentrációt a vérplazmában és egyes agyterületeken. A KYN, KYNA vagy ezek valamely származéka remélhetőleg a humán gyógyászatban is alkalmazható farmakon lesz, és hatékonyan lehet majd alkalmazni a stroke-nak és egyéb agyi keringési zavar kockázatának kitett betegek esetében megelőző terápiaként, és esetleg a posztischaemiás kezelések részeként is.

Munkánkban elsőként adtunk elektrofiziológiai bizonyítékot a Glu scavenger OxAc kezelés hatásosságáról, amely a későbbiek során ígéretes neuroprotektív lehetőség lehet. Jövőbeli terveink között szerepel a Glu scavengerek alkalmazásának tesztelése globális és fokális agyi ischaemia esetén is, valamint együtt alkalmazva más neuroprotektív támadáspontú szerekkel.

## **Az értekezés alapjául szolgáló publikációk**

*European Journal of Pharmacology* 604 (2009) 51-57 Impakt faktor: 2,376

*Oxaloacetate restores the long-term potentiation impaired in rat hippocampus CA1 region by 2-vessel occlusion*

**Máté Marosi**; János Fuzik; Dávid Nagy; Gabriella Rákos; Zsolt Kis; József Toldi; Vivian I Teichberg; Angela Ruban-Matuzani; Tamás Farkas

*Neurobiology of Disease* 32, (2008) 302-308. Impakt faktor: 4,377

*Kynurenine diminishes the ischemia-induced histological and electrophysiological deficits in the rat hippocampus*

Sas, K., Robotka, H., Rozsa, E., Agoston, M., Szénási, G., Gigler, G., **Marosi, M.**, Kis, Z., Farkas, T., Vecsei, L., Toldi, J.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: 6,753

## **Az értekezéshez kapcsolódó egyéb publikációk**

*Cellular and molecular neurobiology* (2009) 29 (6-7):827-35. Impakt faktor: 2,483

*Oxaloacetate decreases the infarct size and attenuates the reduction in evoked responses after photothrombotic focal ischemia in the rat cortex*

Nagy D, **Marosi M**, Kis Z, Farkas T, Rakos G, Vecsei L, Teichberg VI, Toldi J.

*Journal of Neuroscience Methods* 156 (2006) 231–235 Impakt faktor: 1,894

*Hippocampal (CA1) activities in Wistar rats from different vendors. Fundamental differences in acute ischemia*

**Marosi M**, Rakod G, Robotka H, Nemeth H, Sas K, Kis Zs, Farkas T, Lür Gy, Vecsei L, Toldi J

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények impakt faktora: 4,377

## **Egyéb publikációk**

*Neuropharmacology* 47 (2004) 916–925 Impakt faktor: 3.734

*Kynurenine administered together with probenecid markedly inhibits pentylenetetrazol-induced seizures. An electrophysiological and behavioural study*

Nemeth H, Robotka H, Kis Z, Rozsa E, Janaky T, Somlai C, **Marosi M**, Farkas T, Toldi J, Vecsei L.

Egyéb publikációk impakt faktora: 3,734

**Összesített impakt faktor: 14,873**

## Nyilatkozat

Kijelentjük, hogy Marosi Máté Gábor

**Máté Marosi**; János Fuzik; Dávid Nagy; Gabriella Rákos; Zsolt Kis; József Toldi;  
Vivian I Teichberg; Angela Ruban-Matuzani; Tamás Farkas  
*Oxaloacetate restores the long-term potentiation impaired in rat hippocampus CA1 region by  
2-vessel occlusion*  
***European Journal of Pharmacology 604 (2009) 51-57***

Sas, K., Robotka, H., Rozsa, E., Agoston, M., Szénási, G., Gigler, G., **Marosi, M.**, Kis, Z.,  
Farkas, T., Vecsei, L., Toldi, J.  
*Kynurenine diminishes the ischemia-induced histological and electrophysiological deficits in  
the rat hippocampus*  
***Neurobiology of Disease 32 (2008) 302-308.***

címmel megjelent közleményekben végzett munkája meghatározó jelentőségű, s ezen közleményeket mindeddig nem használtuk fel tudományos fokozat (Ph.D.) megszerzésére, mint, ahogyan a jövőben sem fogjuk megtenni.

Szeged, 2009. szeptember 8.

Dr. Farkas Tamás

Rákos Gabriella

Robotka Hermina

Fuzik János

Nagy Dávid