

MTA doktori értekezés tézisei

NEUROPATOLÓGIAI VIZSGÁLATOK NEUROKOGNITÍV ZAVARRAL JÁRÓ BETEGSÉGEKBEN

Hortobágyi Tibor



DEBRECENI EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR,
PATOLÓGIAI INTÉZET, NEUROPATOLÓGIAI TANSZÉK

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA - DEBRECENI EGYETEM
NEUROPATOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT (NEMZETI AGYKUTATÁSI PROGRAM)

2016

ELŐSZÓ

Az emberi megismerő képesség biológiai alapja és szubsztrátuma az idegrendszer, melynek központja az agy. A neurokognitív betegségek ezt az elsőrendűen fontos képességet károsítják. A megismerés érzéki fokán sérül vagy elvész a környezetben való tájékozódás, a biológiai célok elérésének, betöltésének képessége. A megismerés magasabb, értelmi és szellemi fokán károsodik vagy elvész az ember világra nyitott szabad tekintete, tudásvágya, értelme, erkölcsisége: maga a humán mivolt. A neuropathologia az agykárosító folyamatok mibenlétével, felismerhetőségével foglalkozó tudomány, s mint ilyen a klinikai idegtudományok fontos pillére.

A várható élettartam világszerte észlelt növekedésével az idős kor betegségei nemcsak orvosi, hanem társadalmi, gazdasági szempontból is egyre jelentősebbé válnak. Ezek közül kiemelkednek a súlyos neurokognitív zavarral járó, hagyományosan demenciának nevezett kórképek. Történelmi távlatban, noha bizonyára közel egyidősek az emberiséggel, nem kapták meg a fontosságuknak megfelelő jelentőséget. A betegségeket az öregedés „természetes” részének tartották, amellyel szemben „nem lehet mit tenni”. Ezt a terápiás (és prevenciós) nihilizmust később a szintén meglehetősen passzív viszonyulást eredményező vaszkuláris patogenezis szemlélet váltotta föl és csak az 1980-as évektől beszélhetünk korszerű demencia kutatásról. A megfelelő egészségügyi ellátás azonban ma is csak a Föld népességének kevesebb, mint 10%-a számára hozzáférhető.

Szakterületem, a neuropatológia, a demenciával járó és egyéb neurodegeneratív kórképek vonatkozásában kiemelkedő jelentőségű. Ennek egyik oka, hogy a biztos diagnózis szinte kizárólag csak neuropatológiai vizsgálattal állapítható meg. A patomechanizmus feltárása, a terápiás beavatkozások sikerének értékelése sem képzelhető el neuropatológiai háttér nélkül. A korszerű és jövőbe mutató egészségügyi ellátórendszerrel rendelkező országokban ezt felismerték, ami jelentős mértékben hozzájárult a neuropatológiai intézményi, infrastrukturális fejlődéséhez, önállóvá válásához.

A magyar neuropatológiai iskola jelentős hagyományokra tekint vissza. A szakma jelen helyzete azonban aggodalomra ad okot. Ez kiemelten igaz a neuropatológia posztmortem vizsgálatokra alapuló területére. E történelmi háttér és kórkép adja értekezésem háttérét.

BEVEZETÉS

A neurodegeneratív betegségek általános jellemzői

A neurodegeneratív kórképek alapvető jellemzője a lassú, progresszív, irreverzibilis idegsejtpusztulás. Ez gyakran szelektív neuronvesztést jelent és a különböző neurodegeneratív kórképekben más-más funkciójú agyi területek, idegsejt populációk, pályarendszerek károsodnak. Klasszikus példa erre a motoneuron betegség, ahol a mozgató neuronok szelektív vulnerabilitása áll fenn. Míg érdemben megválaszolatlan a kérdés, hogy a motoneuron betegségben, illetve az egyéb neurodegeneratív kórképekben miért szelektív idegsejt populációkat érint a neurodegeneratív folyamat.

A genetikai, biokémiai, molekuláris patológiai és kiemelten a neuropatológiai vizsgálatok a fenti, szelektív neuron pusztulásra fókuszáló definíciót az elmúlt évek, évtizedek során pontosították. A neuropatológiai vizsgálatok során derült arra fény, hogy a neurodegeneratív kórképekben patológiás fehérje zárványok ('inklúziók') vannak, melyek központi szerepet játszanak és betegség entitást, illetve altípus definiáló szerepük is van. A biokémiai vizsgálatok igazolták, hogy e kórképekben a patomechanizmusban szerepet játszó fehérjék konformációs változása jön létre, béta-redős illetve alfa-helikális struktúrák alakulnak ki a korábban ilyen szabályos rendezettséget nem mutató molekulákban. Ezek alapján a neurodegeneratív betegségeket (legalábbis azok döntő többségét) cerebrális amiloidózisnak, illetve amiloidopátiának lehet nevezni. Ennek alapja az úgynevezett 'misfolded', azaz rosszul strukturálódó fehérjék jelenléte. A szervezetnek az ilyen fehérjék eltávolítására, e proteinek toxikus hatásának kivédésére vannak mechanizmusai, melyek közül a

következőket emeljük ki: 'unfolded protein response' (UPR), az 'ubiquitin-proteasome system' (UPS) és az autofágia-lizoszóma útvonal. Az úgynevezett 'chaperon' fehérjék is fontos szerepet játszanak, ezek közül kiemeljük a klaszterint, melyek saját vizsgálatainkban is szerepelnek. Fontos biokémiai szempont, hogy neurodegeneratív kórképekben a fehérjék gyakran hiperfoszforilálódnak, nitrát csoportokban gazdagabbá válnak, és olyan toxikus oligomerekké bomlanak le, melyek proteínáz rezisztensek és az agyból nehezen eltávolíthatóak.

Jean-Martin Charcot (1825-1893) francia neurológus zseniális posztulátuma, hogy a neurodegeneratív kórképek (ezek közül kiemelten a motoneuron betegség, mely Charcot kutatásainak középpontjában áll és klinikusként is e betegség vonatkozásában alkotta a legjelentősebbet) kóros fehérje aggregátumok okozta sejtpusztulással járnak, azaz cerebrális proteinopátiák. Az elmúlt mintegy 150 év neurodegeneratív kutatásai nagyrészt a Charcot posztulátum igazolása, részleteiben kifejtése. E felfedezés jelentőségét Semmelweis Ignác gyermekági láz eredete vonatkozásában tett megfigyeléséhez lehet hasonlítani.

Az elmúlt években a neurodegeneratív proteinopátiák prion-szerű terjedése kiemelt figyelmet kapott. Ezt a jellemzőt korábban a prion betegségekben már leírták és kutatták (Prusiner és munkatársai ezért Nobel-díjat kaptak). Ma már gyakorlatilag az összes cerebrális proteinopátia vonatkozásában számos érv szól amellett, hogy prion-szerű terjedésről van szó. Ezt támasztja alá a betegség neuroanatómiai régiókat involváló progressziója is, melyben valószínűleg transz-szinaptikus mechanizmusok játszanak fontos szerepet. E témában Adriano Aguzzi zürichi kutató munkásságát emelném ki, aki számos közleményben elemezte és tényekkel támasztotta alá ezt a patomechanizmust.

A demencia általános jellemzői

Az Amerikai Pszichiátriai Társaság által kiadott, a mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve (DSM) IV. kiadása szerint (2000) a demencia a kognitív

képességek olyan szintű károsodása, mely észrevehető változást okoz a társas életben és kapcsolatokban, a munka teljesítményben. Fontos diagnosztikus szempont, hogy a beteg korábbi állapotához képest lényeges a rosszabbodás, valamint, hogy a kognitív deficit nem az öntudat hirtelen zavara vagy delírium miatt alakul ki. Fontos komponens az emlékezet (memória) zavara,

2013-ban a DSM-V radikális változása, hogy a demencia fogalma helyett a súlyos neurokognitív zavar („Major Neurokognitív Disorder”) szerepel. Emögött az a szándék érzékelhető, hogy a demencia szóval összefüggő negatív konnotációkat kiküszöböljék. A DSM-V. kritériumok szerint súlyos neurokognitív zavar van, amennyiben egy vagy több kognitív domén súlyos fokú (önállóság elvesztésével járó) szerzett (azaz nem veleszületett) zavara áll fenn a következők közül: memória (amnézia; nyelv (afázia); a mozgások céltudatos és pontos végrehajtása (apraxia); a felismerés, ill. megismerés zavara (agnózia); a térben való tájékozódás zavara (topográfias dezorientáció); az önkontroll és önellátás zavara (az exekutív funkció zavara). Ezen fő kategóriák mellett a következő további képességek zavara is kritérium: számolási képességek zavara (diszkalkúlia); az érzelem kifejezésének és érzelmek megértésének, érzékelésének zavara (diszprozódia), valamint az írás képességének zavara (agráfia).

A Magyar Tudományban megjelent közleményünk részletesebb általános áttekintést nyújt az öregedésről és a demenciáról (Penke, Hortobágyi, Fülöp, 2016).

A demenciával járó kórképek neuropatológiai csoportosítása

1. Neurodegeneratív kórképek: ezek közül az Alzheimer-kór, a Lewy-testes demencia, a Parkinson-kórhoz társuló demencia, a frontotemporális demenciák, TDP-43 ill. tau pozitív formája (az utóbbi a Pick-betegség és rokon kórképek), valamint a motoneuron betegség-amiotrófiás laterális szklerózis (MND-ALS) betegség spektrum.

2. A cerebrovaszkuláris betegségek közül döntően kíséribetegséggel járó, leegyszerűsítve szubkortikális vaszkuláris demencia (SVD)-ként jellemezhető kórkép,

valamint az agyi infarktus (iszkémiás stroke) kapcsán kialakuló demenciák. Külön alcsoport a hereditár angiopátiák (amiloid angiopátiák, CADASIL, CARASIL).

3. Traumás agykárosodás, melynek altípusai közül a kontúzióknak megfeleltethető fokális agykárosodás, valamint a diffúz traumás axonális károsodás (dTAI) szerepeltek vizsgálatainkban. Új és fontos alcsoport a krónikus traumás encefalopátia (CTE), mely sportolóknál gyakori volta miatt is egyre inkább közzismert.

4. A neurodegeneratív betegségekhez sorolt, de speciális (nem teljesen ismert) „infektív” jellege miatt a prion betegségek külön csoportot alkotnak.

5) Toxikus okokból kialakuló demencia (klasszikus típusa az alkoholizmus kapcsán létrejövő demencia).

6) Ritka és neuropatológiailag nehezen vizsgálható csoport a normális likvornyomás mellett kialakuló hidrocefaluszhoz társuló demencia.

7) Egyéb ritka és nem csoportosítható formák (gyakran esetismertetések formájában).

A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA

A neurodegeneratív kórképek és azon belül is a demenciák a neuropatológia egyik legfontosabb és legdinamikusabban fejlődő területe (a másik az idegrendszeri tumorok). A patológus szakvizsga, a PhD fokozat megszerzése és kutatómunka után a neuropatológia felé történő teljes szakmai odafordulás egyik fő oka a neurodegeneratív betegségek iránti érdeklődésem volt. Ennek részben családi indíttatása is van, mivel édesapám pszichiáterként sokat tett a demenciában szenvedő betegek és hozzátartozóik minél jobb ellátásáért. A sors különös ajándéka, hogy 2003-tól a világ egyik legjobb neurodegenerációval foglalkozó pszichiátriai intézetében, a 'King's College London Institute of Psychiatry' neuropatológiai tanszékén és a King's College Hospital neuropatológiai osztályán dolgozhattam. Itt lehetőségem volt a neuropatológia gyakorlatilag teljes diagnosztikus spektrumát művelni (amire nem volt lehetőség, azt az Egyesült Királyságban hosszabb-rövidebb tanulmányutakon tehettem

meg). A brit szakvizsgák letétele után a King's College London egyetlen egyetemi alkalmazásban lévő neuropatológusaként a világ egyik legjobb motoneuron betegség/frontotemporális demencia kutatócsoportja (vezetője Christopher Shaw) szenior tagjaként meghatározó éveket tölthettem a neurodegenerációval foglalkozva. 2010-es Debrecenbe településem óta vendégkutató- és oktatóként szoros kapcsolatot tartok fenn a londoni intézettel.

CÉLKITŰZÉSEK

Az értekezésbe foglalt vizsgálatok főbb célkitűzései:

1. Az amiotrófiás laterális szklerózis két fő jellegzetes proteinopátia altípusa, az ALS-FUS és az ALS-TDP, patomechanizmusának vizsgálata a morfológiai és molekuláris jellemzők elemzésével, különös tekintettel az újonnan felfedezett mutációk neuropatológiai vonatkozásaira.
2. A sejtciklus reguláció zavara, mint lehetséges patomechanizmus, vizsgálata Alzheimer-kórban.
3. A 'chaperon' fehérje klaszterin jelentőségének vizsgálata Alzheimer-kórban.
4. A szinaptikus diszfunkció vizsgálata Alzheimer-kórban és Lewy testes demenciákban, különös tekintettel a betegség korai (preklinikai) fázisára.
5. A két fő Lewy testes betegség (Lewy testes demencia és Parkinson-kór demencia) összehasonlító neuropatológiai és kliniko-patológiai elemzése.
6. A többféle neurodegeneratív patológia együttállása és ennek klinikai megfelelői Lewy testes kórképekben.
7. A depresszív tünetek neuropatológiai korrelátumainak kutatása Lewy testes betegségekben és Alzheimer kórban.
8. Az 'unfolded protein response' (UPR) vizsgálata lewy testes betegségekben és Alzheimer-kórban.

9. Neuropatológiai konszenzus kritériumok kidolgozása demenciával járó neurodegeneratív és cerebrovaszkuláris kórképekben a BrainNet Europe munkacsoport tagjaként
10. Vaszkuláris és kevert (neurodegeneratív és vaszkuláris) demenciákban a kognitív hanyatlással összefüggő neurotranszmitter és gyulladásozó mediátor eltérések meghatározása, kliniko-patológiai analízise
11. Az idős kori agy neuropatológiai elváltozásainak vizsgálata és összehasonlítása a demenciában észlelt eltérésekkel.
12. A korai traumás axonális károsodás neuropatológiai azonosítása.
13. A PARP szerepe a neuronpusztulásban agyi traumában. A PARP gátlás, mint neuroprotektív stratégia vizsgálata.

MÓDSZEREK

A következő módszereket emelem ki:

1. Rutin neuropatológiai feldolgozás
2. Immunhisztokémia
3. Western blot
4. Genetikai vizsgálatok
5. Klinikopatológiai korrelatív analízis
6. Statisztikai értékelés
7. Sejtbiológiai vizsgálatok
8. Konfokális mikroszkópia
9. Elektronmikroszkópia
10. Állatkísérletes modellek

Ezek részletezése és a további módszerek az értekezésben és az annak alapjául szolgáló közleményekben szerepelnek.

EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉSEK ÉS ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Neurodegeneratív kórképek

1. A Fused in Sarcoma (FUS) gén mutációja jellegzetes neuropatológiai képpel járó familiáris amiotrófiás laterális szklerózist okoz
2. Az ALS-t okozó FUS mutációk a fehérje nukleáris lokalizációját akadályozzák és elősegítik a vad típusú FUS citoplazmatikus stressz granulumokba történő akkumulációját (szekvesztráció).
3. A Transzportin-1 (karioferin-béta2) vizsgálata ALS-FUS (FUS mutáció kapcsán kialakuló ALS típus) és FTLD-FUS-ban igazolta, hogy a két FUS-proteinopátia patomechanizmusában lényegesen különbözik egymástól.
4. A humán vad típusú FUS gént 'overexpresszáló' transzgenikus egér a motoneuron betegség számos jellemzőjét mutató betegségmodell.
5. A TDP-43 citoplazmatikus misz-lokalizációjának hátterében a nukleáris import zavara (is) áll.
6. A TDP-43 patológia és a tau hasítás zavarai (mis-splicing) nem mutatnak összefüggést Alzheimer-kórban.
7. Az optineurin fehérje a TDP-43 proteinopátiákban az esetek kis hányadában mutatható ki a kóros fehérje zárványokban és ritkán Alzheimer-kórban és Huntington-kórban is azonosítható a kóros fehérje aggregátumokban.
8. A TDP-43 RNS kötőhelyeinek meghatározása és az RNS hasítás (splicing) szabályozásban játszott szerepének igazolása TDP-43 proteinopátiákban – neuropatológiai vonatkozások.
9. Az alternatív RNS hasítás (splicing) jellemzőinek meghatározása az idősödő agyban és neurodegeneratív kórképekben – neuropatológiai vonatkozások.
10. A normális (vad típusú) humán TDP-43 elősegíti a mutáns TDP-43 által kiváltott progresszív motor és kortikális neuronális degenerációt, ALS patológia jellemzőivel társultan.
11. A TDP-43 átfogó neuropatológiai jellemzése az ubikvitinilált zárványokban, különböző ALS típusokban és egyéb neurodegeneratív kórképekben.

12. A VAPB transzgenikus mutáns egérben TDP-43 proteinopátia alakul ki jellegzetes neuropatológiai elváltozásokkal.
13. A C9ALS/FTD neuropatológiai és klinikopatológiai karakterizálása.
14. A C9ORF72 mutáció esetének leírása, mely ALS fenotípussal és nagyfokú agyi extramotor patológiával jár, de kognitív deficitet nem okoz.
15. Gamma-szinuklein patológia igazolása ALS-ben.
16. Az elektromos áramütés valószínűleg nem játszik kóroki szerepet amiotrófiás laterális szklerózis kialakulásában.
17. Az abortív neuronális sejtciklus az Alzheimer-kór egyik lehetséges patogenetikai tényezője.
18. A neuronális sejtciklus reguláció zavara lehetséges neurodegeneratív mechanizmus (a presenilin-1 mutáció kapcsán kialakult Alzheimer-kóros betegek agyának vizsgálata és sejtbiológiai analízis alapján).
19. A CDK5 aktivátor p35-p25 a memória képzés kapcsán keletkezik és Alzheimer-kór korai stádiumában valamint skizofréniában expressziója csökken.
20. Az Alzheimer-kórban jelentős szinaptikus degeneráció ellen védő hatású fehérje (CSPalpha) szerepét és jelentőségét igazoltuk állatkísérletes modellekben és humán agyszövet vizsgálatával.
21. A humán tau fehérje fragmenst kis mértékben overexpresszáló egértörzs létrehozása, mely sporadikus humán tauopátiák releváns állatmodellje. E modellben a fenilbutarát terápiás hatása igazolódott.
22. A chaperon fehérje klaszterin specifikus (kizárólagos) kötődést mutat az amiloid béta fehérje 40 aminosav hosszúságú altípusához Alzheimer kórban.
23. A regionális multiplex patológia 'score' és a progrediáló kognitív deficit összefügg Lewy testes demenciákban.
24. Az 'unfolded protein response' (UPR) aktiválódik Lewy-testes demenciákban.

25. Demenciában már a korai stádiumban is viszonylag gyakori a depresszió, ami gyakoribb és súlyosabb DLB esetén, mint Alzheimer-kórban – klinikopatológiai igazolás.
26. Lewy testes demenciában a kognitív hanyatlás gyorsabb, mint Alzheimer-kórban – klinikopatológiai igazolás.
27. A depresszió és a szinaptikus cink ion szabályozás eltérései összefüggnek Alzheimer-kórban, Lewy-testes demenciában és Parkinson-kór demenciában (DLB ill. PDD)
28. A ZnT-3 és a PSD-95 szinaptikus proteinek szintjének csökkenése és a kognitív hanyatlás között összefüggés van Alzheimer-kórban és Lewy testes demenciákban. Ez neuroanatómiai régió függő és eltérő DLB és PDD vonatkozásában.
29. A szinaptikus protein VAMP2, dynamin-1, Rab3A, SNAP25 és neurogranin pozitív korrelációt mutatnak a kognitív hanyatlás mértékével Alzheimer kórban és Lewy testes demenciákban.

Neuropatológiai konszenzus kritériumok kidolgozásában részvétel

30. A béta-amiloid lerakódás neurodegeneratív kórképekben és az idősödő agyban
31. Frontotemporális lobális degeneráció TDP-43-pozitív zárványokkal (FTLD-TDP)
32. FTLD-tau Pick testekkel a hippokampuszban
33. Az idősödő agy vaszkuláris eltérései
34. Az idős kori tau asztroglipátia (Aging-related tau astroglipathy; ARTAG)

Cerebrovaszkuláris kórképek

35. A glutamáterg szinapszisok relatív prezervációja a frontális kortexben sokkal kifejezettebb, mint a temporális kortexben fontos a kognitív képességek megőrzésében és a stroke-ot követő demencia elleni védelemben.

36. Poszt-stroke demenciában kolinacetil transzferáz aktivitás emelkedés van, ami regeneratív aktivitás (sprouting?) következménye is lehet.
37. A kolinacetil transzferáz aktivitás csökken vaszkuláris demencia + Alzheimer-kór (azaz kevert demencia) esetén.
38. A neuro-inflammatorikus válaszreakció vaszkuláris és kevert (vaszkuláris + Alzheimer-kór típusú) demencia késői fázisában mérsékeltebb, mint Alzheimer kórban.

Agyi trauma

39. Az amiloid prekursor protein (APP) immunhisztokémia a traumás axonális károsodást minimum 35 perces túlélés után már képes kimutatni a részleteiben meghatározott antigén-előhívási módszerek alkalmazásával.
40. Az nNOS indukálja a PARP aktivációt agyi trauma modellben, ami neuronpusztulást eredményez. Mind a nNOS, mind a PARP inhibíció neuroprotektív hatású fokális agyi trauma modellben.

MEGBESZÉLÉS

A neurodegeneratív kórképek gyakorisága a várható élettartam hosszabbodásával egyre nő. Ezen kórképek ma még nem gyógyíthatók és a jelenleg alkalmazott beavatkozások is csak mérsékelt hatásúak. A korábban reményt keltő állatkísérletes modellekben sikeres terápiás stratégiák eredményessége a humán alkalmazáskor elmaradt. Ennek jelentős részben a patomechanizmus még nem megfelelő ismerete az oka. E hiányosságok kiküszöbölésében a 21. századi szemléletű neuropatológia sokat tesz és tehet a jövőben is. Munkáink ezen erőfeszítésekhez kapcsolódnak.

Az amiloid-kaszád hipotézis vitatott volta miatt is más lehetséges kóroki folyamatokat kezdtünk vizsgálni Alzheimer-kórban: a sejtciklus-szabályozás és a gyulladásos mediátorok szerepét; utóbbiakat az Alzheimer-kórral gyakran társuló és ko-faktorként ható iszkémiás mechanizmusú vaszkuláris demenciákban is kutattuk. A béta

amiloidhoz kötődő és feltételezhetően protektív szerepű chaperon fehérje (klaszterin) szerepét vizsgáltuk a különböző hosszúságú és eloszlású béta amiloid fehérjék vonatkozásában. A jelentős neuroanatómiai különbségek leírása, a kolokalizációs vizsgálatok és állatkísérletek eredményei nemcsak a klaszterin de más chaperon fehérjék szerepét is segíthetnek tisztázni és a sikeresebb terápiás megoldások tervezéséhez járulhatnak hozzá.

Az abortív neuronális sejtciklus, mint az Alzheimer-kór egyik lehetséges patogenetikai tényezője fontos része vizsgálatainknak. Az idegtudományok egyik alaptétele, hogy a neuronok nem osztódnak. Ebből következne, hogy e sejtekben nincs sejtciklus, tehát ennek lépéseit reguláló mechanizmus sem indokolt illetve értelmezhető. Ezt az elgondolást azonban megkérdőjelezte néhány igen meglepő és váratlan tudományos felfedezés. Ezek közé tartozik, hogy a különböző neuronális stresszek következtében indukálódó neuronális apoptózis kapcsán számos sejtciklus marker és regulátor fehérje (különös tekintettel a ciklinekre és a ciklin dependens kinázokra), melyek a sejtciklus fontos komponensei, fokozott expressziót mutatnak. Ilyen celluláris stressz az oxidatív károsodás, trofikus faktorok deprivációja. Mindezek és további vizsgálatok is arra utaltak, hogy a neuronális sejtciklus szunnyadó formában létezik, ha ez aktiválódik, akkor azonban ez abortív, önpusztító folyamatokat eredményez, azaz apoptózist indukál. Ezen mechanizmus Alzheimer-kór patogenezisében, az e kórképben megvalósuló neuron-vesztés kialakulásában is jelentős szerepet játszhat, melyet – legalábbis részben - a neurotoxikus amiloid béta 42 aminosav hosszúságú izoformája indukál. Az aberráns sejtciklus szerepét saját vizsgálataink is alátámasztják: a posztmitotikus neuronok (az Alzheimer-kórban is igen nagymértékben jelentkező) exogén stresszek hatására abortív sejtciklust aktivációt szenvednek el, melyek az apoptotikus sejtpusztulás irányába irreverzibilisen mozdítják el a sejtet. Mindennek természetesen potenciális terápiás jelentősége is van. Az elmúlt 10 év azonban e téren sem hozott áttörést – de ez nem kérdőjelezi meg alapjaiban az ez irányú további vizsgálatok és újabb megközelítések létjogosultságát. Több, az értekezésem alapjául nem szolgáló munkánk a sejtciklus szabályozásában és a genom integritásában fontos fehérjék,

úgy mint a p53, PARP, Ki-67 szerepét vizsgálják agytumorokban. Mivel a sejtciklus szabályozása mind a tumorokban (a kontrollálatlan sejtszaporodás miatt), mind a neurodegeneratív kórképekben (az irreverzibilis és megállíthatatlan sejtpusztulás miatt) jelentősek, mindkét jellegű folyamat lényegében ugyanakkor a kérdésnek aspektusait vizsgálja.

A szinaptikus diszfunkció és neurodegeneráció kapcsolatának kutatása kiemelt területe az elmúlt mintegy 5 évem kutatómunkájának, Alzheimer-kór és PDD, DLB vonatkozásában. Az eredmények igazolják, hogy e folyamatok koraiak a betegség kialakulásakor, jelentős kompenzatorikus mechanizmusok vannak, és a szinaptikus (elsősorban preszinaptikus) reguláló folyamatok lényeges és kevésbé ismert, újabb aspektusát jelentik a szinaptikus patofiziológiának.

Másik kiemelt kutatási területem a motoneuron betegség és rokon kórfolyamatok, ahol elsősorban a TDP-43 és FUS fehérjék és kóros szerepét kutattam, humán szöveteken (agy, gerincvelő, ideg, izom), állatkísérletes modelleken, sejtenyészeteken végzett kísérletekkel. Ez a kapcsolódó jelátviteli útvonalak, mechanizmusok feltérképezését is jelentette. Eredményeink más neurodegeneratív kórképekben is potenciálisan jelentős és eddig részletesen nem kutatott patomechanizmusokra vetett fényt. Kiemeljük az RNS processzálas zavarát, a nukleusz és citoplazma közötti fehérje transzport rendellenességeit, a kóros fehérjék direkt toxicitását, a zárványokba és stressz granulumokba szekvesztrálódó normális és kóros fehérjék kóros jelentőségét, az ubikvitin-proteaszóma rendszer túlterheltségét, az autofágia mechanizmusok zavarát, az endoplazmikus retikulum-Golgi transzport folyamatok rendellenességeit.

A ko-egzisztáló 'multiplex' patológiák megléte sokkal inkább szabály, mint kivétel a neurodegeneratív betegségekben szenvedők agyának neuropatológiai vizsgálatát végzők számára. Szisztematikus, részletes analízis azonban kevés van – így munkánk hiánypótló, elsősorban a szinukleinopátiák (ezek közül is a DLB és PDD) valamint a tau- és béta amiloid patológiát egyaránt mutató Alzheimer-kór vonatkozásában.

A klinikopatológiai vizsgálatok külön csoportot alkotnak közleményeim között. Ezek is hangsúlyozzák eddigi tudományos, oktató, diagnosztikus tevékenységem döntően klinikai jellegét. Ezen dolgozatok a morfológiai (neuropatológiai) vizsgálattal értékelhető strukturális elváltozások és a klinikai kép, beleértve a képalkotón látott eltérések korrelációját is tartalmazzák. A vizsgálatok jelentős részben prospektíven utánkövetett betegcsoporton történtek.

A neuropatológiai diagnosztikus kritériumok kidolgozása számos, demenciához vezető kórkép esetében közreműködésemmel történt.

Számos áttekintő közleményben is vizsgáltuk azokat a mechanizmusokat, melyek a sejtpusztulás kiváltó okai, illetve annak lezajlása közben történnek. Kiemeljük az apoptotikus sejtpusztulás mechanizmusát az iszkémiás léziók környezetében elemző közleményeinket, a sejtciklus és annak szabályozási zavara szerepét taglaló munkáinkat a neurodegeneratív, elsősorban az Alzheimer-kór típusú. Megemlíthetőek a könyvfejezetek, melyek a frontotemporális demencia és motoneuron betegség neuropatológiai jellemzőjével foglalkozik és kiterjedten taglalja a kialakulás mechanizmusait is.

A vaszkuláris eltérések az idős kori agyban, különös tekintettel a neurodegeneratív elváltozásokkal is terhelt cerebrumra, napjainkban a neuropatológiai értékelés és diagnosztika aktív területe. A cerebrovaszkuláris kórképekben a kognitív deficit és az iszkémiás stroke patogenezisében szerepet játszó neurotranszmitterek, mediátorok szerepét, kapcsolatát vizsgáltuk. A glutamát, kolinacetil transzferáz, szerotonin, gyulladásgátló mediátorok mennyiségét, ezek időbeli alakulását vizsgáltuk az iszkémiás agykárosodás és neurodegeneratív betegségek különböző (al)típusaiban és ezek kombinációi (azaz együttes fennállása) esetén. A megközelítés fontos és a korábbiakban mások által publikáltakhoz képest eltérő jellemzője az altípusok szerinti vizsgálat. Hangsúlyoztuk, hogy nemcsak a tudományos kutatás, hanem a klinikai kezelés eredményessége is az iszkémiás stroke alcsoportokra bontásával növelhető. A neuroprotektív stratégiák klinikai eredménytelensége is részben erre vezethető

vissza, mint azt több összefoglaló közleményben is tárgyaltuk. Az idős kori agy vaszkuláris eltéréseinek neuropatológiai értékelése egységesebb és konszenzusra alapuló szemléletet, megközelítést igényel. Ennek fontos lépése egy európai kollaboráció, melynek résztvevője vagyok.

A traumás agykárosodás és a neurodegeneráció közötti kapcsolat vizsgálata napjaink kutatásainak egyik érdekes területe; egyre nyilvánvalóbb a szoros összefüggés. Vizsgálataimban a PARP szerepét és az inhibíció lehetséges neuroprotektív szerepét vizsgáltam állatkísérletes modellekben. E munkák megerősítették a feltételezést, hogy a PARP a trauma kapcsán is kialakuló DNS károsodás következményeként aktiválódik, ez hozzájárul a sejt ATP hiányához (ugyanis a PARP DNS hibajavító működése nagy ATP igényű) és ennek révén pusztulásához. Megállapítottuk, hogy a PARP aktiváció a nNOS indukcióval kapcsolatos és mindkét aktiválódó enzim gátlása csökkenti a lézió kiterjedését. A traumás agykárosodás és az Alzheimer-kór érdekes átfedése, hogy az axonálisan gyorsan transzportálódó amiloid prekursor protein (APP), ami a béta amiloid prekursor fehérjéje, felhalmozódik a trauma miatt károsodó axonokban és immunhisztokémiailag kimutatható. Ez volt az alapja vizsgálatainknak, melyekben igazoltuk, hogy az APP kimutatása meglehetősen pontosan jelzi a korai axonális károsodást is (de a mintegy 30 percen belül nem, azaz hirtelen halálnál nem mutatható ki). Eredményeik a forenzikus neuropatológiai gyakorlat részévé váltak és bírósági ügyekben a szakértői vélemények egyik alap irodalmi hivatkozása.

ÖSSZEGZÉS

A a neurokognitív zavarral járó kórképek széles skáláját vizsgáltuk többféle lehetséges kiváltó ok analízisével. Ennek során a különböző patomechanizmusok, morfológiai és molekuláris eltérések értékelése, összevetése, a közöttük levő kapcsolat értelmezése kiemelt figyelmet kapott.

Megállapítható, hogy a demenciával járó illetve azzal gyakran társuló kórképek - a fenotipikus különbözőségeik ellenére - a betegség alapjául szolgáló kórfolyamatok vonatkozásában sok hasonlóságot mutatnak. Úgy tűnik, viszonylag kisszámú és jelentős átfedést mutató molekuláris útvonal játszik alapvető szerepet. Mindez a prevenció és a lehetséges terápiás célpontok szempontjából kedvező. Bizakodhatunk, hogy lesznek olyan gyógymódok, melyek a demenciával járó kórképek széles spektrumában eredményesen alkalmazhatóak. A neuropatológiai kiemelkedő jelentőségű ezen - az emberre specifikus értelmi és szellemi működéseket károsító - betegségek jobb megismerésében és legyőzésében.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Bereczki E., Francis P.T., Howlett D., Pereira J.B., Höglund K., Bogstedt A., Cedazo-Minguez A., Baek J-H., [Hortobágyi T.](#), Attems J., Ballard C., Aarsland D. Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer`s disease and Lewy body dementia.
Alzheimer`s & Dementia. 2016; (*on-line first*) doi: 10.1016/j.jalz.2016.04.005
2. Bondulich M.K., Guo T., Meehan C., Manion J., Rodriguez Martin T., Mitchell M., [Hortobágyi T.](#), Brion J-P, Noble W., Hanger D.P.: Tauopathy induced by low level expression of a human brain-derived tau fragment in mice is rescued by phenylbutyrate
Brain. 2016; (*on-line first*) doi: 10.1093/brain/aww137
3. Baek J-H., Whitfield D., Howlett D., Francis P., Bereczki E., Ballard C., [Hortobágyi T.](#), Attems J., Aarsland D.: Unfolded protein response is activated in Lewy body dementias.
Neuropathology & Applied Neurobiology. 2016; 42:352-365.
4. Rongve A., Soennesyn H., Skogseth R., Oesterhus R., [Hortobágyi T.](#), Ballard C., Auestad B.H., Aarsland D.: Cognitive decline in dementia with Lewy bodies: A 5-year prospective cohort study.
BMJ Open. 2016; 6(2):e010357. doi:10.1136/bmjopen-2015-010357
5. Kovacs G.G., Ferrer I., Grinberg L.T., Alafuzoff I., Attems J., Budka H., Cairns N.J., Crary J.F., Duyckaerts C., Ghetti B., Halliday G.M., Ironside J.W., Love S., Mackenzie I.R., Munoz D.G., Murray M.E., Nelson P.T., Takahashi H., Trojanowski J.Q., Ansorge O., Arzberger T., Baborie A., Beach T.G., Bieniek K.F., Bigio E.H., Bodi I., Dugger B.N., Feany M., Gelpi E., Gentleman S.M., Giaccone G., Hatanpaa K.J., Heale R., Hof .PR., Hofer M., [Hortobágyi T.](#), Jellinger K., et al.: Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy.
Acta Neuropathologica. 2016; 131:87-102.
6. Niblock M., [Hortobágyi T.](#), Troakes C., Al-Sarraj S., Spickett C., Jones R., Shaw C., Gallo J-M.: Lack of association between TDP-43 pathology and tau mis-splicing in Alzheimer`s disease.
Neurobiology of Aging. 2016; 37:45-46.
7. Vallortigara J., Whitfield D., Quelch W., Alghamdi A., Howlett D., [Hortobágyi T.](#), Johnson M., Attems J., O`Brien J., Thomas A., Ballard C.G., Aarsland D., Francis P.T.: Decreased levels of VAMP2 and monomeric alpha-synuclein correlate with duration of dementia.
Journal of Alzheimer`s Disease. 2015; 50:101-110.
8. Alafuzoff I., Pikkarainen M., Neumann M., Arzberger T., Al-Sarraj S., Bodi I., Bogdanovic N., Bugiani O., Ferrer I., Gelpi E., Gentleman S., Giaccone G., Graeber M.B., [Hortobágyi T.](#), Ince P.G., et al.: Neuropathological assessment of the pathology in frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 positive inclusions. An Inter-laboratory study by the BrainNet Europe consortium.
Journal of Neural Transmission. 2015; 122:957-972.
9. Mitchell J.C., Constable R., So E., Vance C., Scotter E., Glover L., [Hortobágyi T.](#), Arnold E.S., Ling S-C., McAlinis M., Da Cruz S., Polymenidou M., Tassarolo L., Cleveland D.W., Shaw C.E.: Wild type human TDP-43 potentiates ALS-linked mutant TDP-43 driven progressive motor and cortical neuron degeneration with pathological features of ALS.
Acta Neuropathologica Communications. 2015; 3:36. doi: 10.1186/s40478-015-0212-4.
10. Howlett D.R., Whitfield D., Johnson M., Attems J., O`Brien J.T., Aarsland D., Lai K.P.M., Lee J.H., Chen C., Ballard C., [Hortobágyi T.](#), Francis P.T.: Regional multiple pathology scores are associated with cognitive decline in Lewy body dementias.
Brain Pathology. 2015; 25:401-408.
11. Peters O.M., Shelkovernikova T., Highley R., Cooper-Knock J., [Hortobágyi T.](#), Troakes C., Ninkina N., Buchman V.L.: Gamma synuclein pathology in amyotrophic latera sclerosis.
Annals of Clinical and Translational Neurology. 2015; 2:29-37.

12. Whitfield D.R., Vallortigara J., Alghamdi A., Hortobágyi T., Ballard C., Thomas A.J., O'Brien J.T., Aarsland D., Francis P.T.: Depression and synaptic zinc regulation in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia.
American Journal of Geriatric Psychiatry. 2015; 23:141-148.
13. Bodoki L., Vincze M., Griger Z., Csonka T., Dankó K., Hortobágyi T.: Inclusion body myositis. (*Zárványtestes myositis.*) (in Hungarian)
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2015; 68:59-67.
14. Tiwari S.S., D'Orange M., Troakes C., Shurovi B.S., Engmann O., Noble W., Hortobágyi T., Giese K.P.: Evidence that the presynaptic vesicle protein CSPalpha is a key player in synaptic degeneration and protection in Alzheimer's disease.
Molecular Brain. 2015; 8:6
15. Whitfield D.R., Vallortigara J., Al-ghamdi A., Howlett D., Hortobágyi T., Johnson M., Attems J., Newhouse S., Ballard C., MD; Thomas A.J., O'Brien J.T., Aarsland D., Francis P.T.: Assessment of ZnT3 and PSD95 protein levels in Lewy body dementias and Alzheimer's disease: association with cognitive impairment.
Neurobiology of Aging. 2014; 35:2836-2844.
16. Vallortigara J., Rangarajan S., Whitfield D.R., Alghamdi A., Howlett D.R., Hortobágyi T., Johnson M., Attems J., Ballard C., Thomas A.J., O'Brien J.T., Aarsland D., Francis P.T.: Dynamin1 concentration in prefrontal cortex is associated with cognitive impairment in Lewy body dementia.
F1000Research. 2014; 3:10. doi:10.12688/f1000research.3786.1
17. Kovacs G.G., Rozemuller A.J., van Swieten J.C., Gelpi E., Majtenyi K., Al-Sarraj S., Troakes C., Bódi I., King A., Hortobágyi T., Esiri M.M., Ansorge O., Giaccone G., Ferrer I., Arzberger T., Bogdanovic N., Nilsson T., Leisser I., Alafuzoff I., Ironside J.W., Kretschmar H., Budka H.: Neuropathology of the hippocampus in FTLD-Tau with Pick bodies: A study of the BrainNet Europe Consortium.
Neuropathology & Applied Neurobiology. 2013; 39:166-178.
18. Mitchell J.C., McGoldrick P., Vance C., Hortobágyi T., Sreedharan J., Rogelj B., Tudor E.L., Smith B.N., Klasen C., Miller C.J., Cooper J.D., Greensmith L., Shaw C.E.: Overexpression of human wild-type FUS causes progressive motor neuron degeneration in an age and dose-dependent fashion.
Acta Neuropathologica. 2013; 125:273-88.
19. Vance C., Scotter E.L., Nishimura A.L., Troakes C., Mitchell J.C., Kathe C., Urwin H., Manser C., Miller C.C., Hortobágyi T., Dragunow M., Rogelj B., Shaw C.E.: ALS mutant FUS disrupts nuclear localisation and sequesters wild-type FUS within cytoplasmic stress granules.
Human Molecular Genetics. 2013; 22:2676-2688.
20. Troakes C.*, Hortobágyi T.*, Vance C., Al-Sarraj S., Rogelj B., Shaw C. Transportin 1 co-localisation with FUS inclusions is not characteristic for ALS-FUS confirming disrupted nuclear import of mutant FUS and distinguishing it from FTLD-FUS.
Neuropathology & Applied Neurobiology. 2013; 39:553-561.
21. Howlett D.R., Hortobágyi T.*, Francis P.T.*: Clusterin associates specifically with Abeta40 in Alzheimer's disease brain tissue.
Brain Pathology. 2013; 23: 623-632.
22. Troakes C., Maekawa S., Wijesekera L., Rogelj B., Siklós L., Bell C., Smith B., Newhouse S., Vance C., Johnson L., Hortobágyi T., Shatunov A., Al-Chalabi A., Leigh N., Shaw C.E., King A., Al-Sarraj S.: An MND/ALS phenotype associated with *C9orf72* repeat expansion: Abundant p62 positive, TDP-43

negative inclusions in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum but without associated cognitive decline.

Neuropathology. 2012; 32:505-514.

23. Alafuzoff I., Gelpi E., Al-Sarraj S., Arzberger T., Attems J., Bodi I., Bogdanovic N., Budka H., Bugiani O., Englund E., Ferrer I., Gentleman S., Giaccone G., Graeber M.B., Hortobágyi T., Höftberger R, et al.: The need to unify neuropathological assessments of vascular alterations in the ageing brain: Multicentre survey by the BrainNet Europe consortium.
Experimental Gerontology. 2012; 47:825-33.
24. Fritze F., Ehrt U., Hortobágyi T., Ballard C., Aarsland D.: Depressive symptoms in Alzheimer's disease and Lewy body dementia: A one-year follow-up study.
Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2011; 32:143-149.
25. Hortobágyi T.*, Troakes C.*, Nishimura A.L.* , Vance C., van Swieten J.C., Seelaar H., King A., Al-Sarraj S., Rogelj B., Shaw C.E.: Optineurin inclusions occur in a minority of TDP-43 positive ALS and FTLD-TDP cases and are rarely observed in other neurodegenerative disorders.
Acta Neuropathologica. 2011; 121:519-527.
26. Fritze, F., Ehrt U., Sønnesyn H., Kurz M., Hortobágyi T., Nore S.P., Ballard C., Aarsland D.: Depression in mild dementia: Associations with diagnosis, APOE genotype and clinical features.
International Journal of Geriatric Psychiatry. 2011; 26:1054-1061.
27. Tollervey J.R., Curk T., Rogelj B., Briesse M., Cereda M., Kayikci M., Hortobágyi T., Nishimura A.L., Župunski V., Patani R., Chandran S., Rot G., Zupan B., Shaw C.E., Ule J. Characterising the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43; implications for neurodegenerative diseases.
Nature Neuroscience. 2011,14 :452-458.
28. Engmann O., Hortobágyi T., Thompson A.J., Guadagno, J., Troakes, C., Soriano, S., Al-Sarraj, S., Kim Y., Giese K.P.: Tau kinase The Cdk5 activator p25 is generated during memory formation and decreases during Alzheimer's disease.
Biological Psychiatry. 2011; 70:159-168.
29. Tollervey J.R., Wang Z., Hortobágyi T., Kayikci M., Curk T., Rot G, Zupan B., Clark T.A., Schweitzer A.C., Rogelj B., Shaw C.E., Ule J.: Alternative mRNA isoforms relate neurodegeneration to the aging process.
Genome Research 2011; 21:1572-1582.
30. Engmann O., Hortobágyi T., Thompson A.J., Schneider T., Kreutz M.R., Kim Y., Nikolic M., Bannerman D., Giese K.P.: Schizophrenia is associated with dysregulation of Cdk5 activator that regulates synaptic protein expression and cognition.
Brain. 2011; 134:2408-2421.
31. Auning E., Rongve A., Fladby T., Booij J., Hortobágyi T., Siepel F.J., Ballard C., Aarsland D.: The pre-dementia stage of dementia with Lewy bodies
Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2011; 32:202-208.
32. Al-Sarraj S., King A., Troakes C., Smith B., Maekawa S., Bodi I., Rogelj B., Al-Chalabi A., Hortobágyi T., Shaw C.E.: p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of *C9orf72* linked FTLD and MND/ALS.
Acta Neuropathologica. 2011; 122:691-702.
33. Tudor E.L., Galtrey C.M., Perkinson M.S., Lau K-F., De Vos K.V., Mitchell J.C., Ackerley S., Hortobágyi T., Vámos E., Leigh P.L., Klasen C., McLoughlin D.M., Shaw C.E., Miller C.C.: Amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant VAPB transgenic mice develop TDP-43 pathology.
Neuroscience. 2010;167:774-785.

34. Nishimura A.L., Župunski V., Troakes C., Fratta P., Kathe C., Howell M., Gallo J.-M., [Hortobágyi T.](#), Shaw C.E., Rogelj B.: Nuclear import impairment causes cytoplasmic trans-activation response DNA-binding protein accumulation and is associated with frontotemporal lobar degeneration. **Brain.** 2010; 133: 1763-1771.
35. Kirvell S.L., Elliott M.S., Kalaria R.N., [Hortobágyi T.](#), Ballard C.G., Francis P.T.: Vesicular glutamate transporter and cognition in stroke: a case-control autopsy study in stroke. **Neurology.** 2010;75:1803-1809.
36. Vance C.*, Rogelj B.*, [Hortobágyi T.*](#), De Vos K.J.*, Nishimura A.L., Sreedharan J., Hu X., Smith B., Ruddy D., Wright P., Ganeslingam J., Tripathi V., Al-Sarraj S., Al-Chalabi A., Leigh P.N., Blair I.P., Nicholson G., de Belleruche J., Gallo J-M., Miller C.C., Shaw C.E.: Mutations in FUS, an RNA Processing Protein, Cause Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 6. **Science.** 2009;323:1208-1211.
37. Alafuzoff I., Thal D.R., Arzberger T., Al-Sarraj S., Bodi I., Boluda S., Bugiani O., Dyckaerts C., Gelpi E., Gentleman S., Giaccone G., Graeber M., [Hortobágyi T.](#), Höftberger R., et al.: Assessment of β -amyloid deposits in the human brain: a study of the BrainNet Europe Consortium. **Acta Neuropathologica.** 2009;117:309-320.
38. Currais A., [Hortobágyi T.](#), Soriano S.: The neuronal cell cycle as a mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease **Aging.** 2009;1:363-371.
39. Elliott M.S.J., Ballard C.G., Kalaria R.N., Perry R., [Hortobágyi T.](#), Francis P. T.: Increased binding to 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in vascular dementia and stroke is related to infarct injury and cognition. **Brain** 2009;132:1858-1865. DOI:10.1093/brain/awp069
40. Sharp S.I., Francis P.T., Elliott M.S.J., Kalaria R.N., Bajic N., [Hortobágyi T.](#), Ballard C.G.: Choline acetyltransferase activity in vascular dementia and stroke. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.** 2009;28:233-238.
41. Maekawa S., Leigh P.N., King A., Jones E., Steel J.C., Bódi I., Shaw C.E., [Hortobágyi T.](#), Al-Sarraj S.: TDP-43 consistently co-localised with ubiquitinated inclusions in sporadic and Guam amyotrophic lateral sclerosis but rarely in familial amyotrophic lateral sclerosis with and without SOD1 mutation. **Neuropathology.** 2009; 29: 672–683
42. Malik B, Currais A, Andres A, Towlson C, Pitsi D, Nunes A, Niblock M, Cooper J, [Hortobágyi T.](#), Soriano S.: Loss of neuronal cell cycle control as a mechanism of neurodegeneration in the presenilin-1 Alzheimer's disease brain. **Cell Cycle.** 2008; 7:637-46.
43. Mulugeta E., Molina-Holgado F., Elliott M.S., [Hortobágyi T.](#), Perry R., Kalaria R.N., Ballard C.G., Francis P.T.: Inflammatory mediators in the frontal lobe of patients with mixed and vascular dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.** 2008; 25:278-286.
44. [Hortobágyi T.](#), Wise S., Hunt N., Cary N., Djurovic V., Fegan-Earl A., Shorrock K., Rouse D, Al-Sarraj S.: Traumatic axonal injury in the brain can be detected using β -APP immunohistochemistry in a minimum of 35 minutes after head injury to human adults. **Neuropathology and Applied Neurobiology.** 2007;33:226-237.
45. [Hortobágyi T.](#), Görlach C., Benyó Z., Lacza Z., Hortobágyi S., Wahl M., Harkany T.: Inhibition of neuronal nitric oxide synthase-mediated activation of poly(ADP-ribose) polymerase in traumatic brain injury: neuroprotection by 3-aminobenzamide. **Neuroscience.** 2003;121:983-990.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT TOVÁBBI KÖZLEMÉNYEK

46. Penke B., Hortobágyi T., Fülöp L.: Az öregedés és az Alzheimer-kór.
Magyar Tudomány/Hungarian Science. 2016; 177: 573-583.
47. Berghoff A.S., Trummert A., Unterberger U., Ströbel T., Hortobágyi T., Kovacs G.G.: Atypical sporadic CJD-MM phenotype with white matter kuru plaques associated with intranuclear inclusion body and argyrophilic grain disease
Neuropathology. 2015; 35:336-342. doi: 10.1111/neup.12192.
48. Huttner H.B.* , Bergmann O.* , Salehpour M., Rácz A., Lindgren E., Csonka T., Csiba L., Hortobágyi T., Méhes G., et al.: The age and genomic integrity of neurons after cortical stroke in humans.
Nature Neuroscience. 2014; 17:801-803.
49. Smith B.N., Newhouse S., Vance C., Lee Y., Weale M.E., Topp S., Millar J., Johnson L., Troakes C., Hortobágyi T., Al-Sarraj Set al.: The C9ORF72 GGGGCC expansion mutation is derived from a single founder in European ALS/FTD patients and is highly unstable.
European Journal of Human Genetics. 2013; 21:102-108.
50. Farkas S., Nagy K., Jia Z., Hortobágyi T., Varrone A., Halldin C., Csiba L., Gulyás B.: Signal transduction pathway activity compensates dopamine D₂/D₃ receptor density changes in Parkinson's disease: a preliminary comparative human brain receptor autoradiography study with [³H]raclopride and [³⁵S]GTPgammaS.
Brain Research. 2012; 1453:56-63.
51. Hortobágyi T.: C9orf72 immunohistochemistry in Alzheimer's disease.
Alzheimers Res Ther. 2012; 4:37.
52. Halleskog C., Mulder J., Dahlström J., Mackie K., Hortobágyi T., Tanila H., Puli L.K., Färber K., Harkany T., Schulte G.: WNT signaling in activated microglia acts proinflammatory.
Glia. 2011;59:119-131.
53. Mulder J., Zilberter M., Pasquaré S., Alpár A., Schulte G., Martín-Moreno A.M., Keimpema E., Tanila H., Watanabe M., Mackie K., Hortobágyi T., de Ceballos M.L., Harkany T. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease.
Brain. 2011; 134:1041-1060.
54. Strong M.J., Hortobágyi T., Okamoto K. Kato S. Amyotrophic lateral sclerosis, Primary lateral sclerosis and Spinal muscular atrophy.
In: **Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders.** 2nd ed. (eds.: Dickson D.W., Weller R.O.). pp. 418-433. Wiley-Blackwell. 2011. ISBN 978 140 519 693 2
55. Hortobágyi T., Al-Sarraj S.: The significance of diffuse axonal injury: how to diagnose it and what does it tell us?
Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation. 2008; 8:16-18.
56. Currais A., Malik B., Hortobágyi T., Soriano S.: Loss of neuronal cell cycle control as a mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease.
Slovenian Medical Journal/Zdrav Vestn. 2008; 77(II):13-20.
57. Rákos G., Kis Zs., Farkas T., Hortobágyi T., Toldi J.: A new method for rapid estimation of non-intact perilesional cells in focal brain injury: neuroprotection by dehydroepiandrosterone-sulphate.
Acta Neurobiologiae Experimentalis. 2007;67:149-154.

58. Zádor Z., Benyó Z., Lacza Z., Hortobágyi T. sr., Harkany T., Hortobágyi T.: Neuroprotection in brain ischemia – doubts and hopes.
(in Hungarian)(Neuroprotekciónagyiszkémiában – kételyek és remények)
Clinical Neuroscience/Idegyógyászati Szemle. 2004;57:81-93.
59. Zádor Z., Lacza Z., Benyó Z., Harkany T., Hortobágyi T.: Apoptózis fokális agyi iszkémiában.
Clinical Neuroscience/Idegyógyászati Szemle. 2003;56:216-228.
60. Lacza Z., Horváth E., Komjáti K., Hortobágyi T., Szabó C., Busija D.W.: PARP inhibition improves the effectiveness of neural stem cell transplantation in experimental brain trauma.
International Journal of Molecular Medicine. 2003;12:153-159.
61. Hartig W., Bauer A., Brauer K., Grosche J., Hortobágyi T., Penke B., Schliebs R., Harkany T.: Functional recovery of basal forebrain cholinergic neurons under disease conditions: old problems, new solutions?
Reviews in the Neurosciences. 2002;13:95-165.
62. Hortobágyi T. sr., Hortobágyi T.: Demenciák a háziiorvosi gyakorlatban: megteesszük azt, amit tehetnénk?
Családorvosi Fórum. 2002;4:18-19.
63. Harkany T., Varga Cs., Grosche J., Mulder J., Luiten P.G.M., Hortobágyi T., Penke B., Hartig W.: Distinct subsets of nucleus basalis neurons exhibit similar sensitivity to excitotoxicity.
Neuroreport. 2002;13:767-72.
64. Harkany T., Grosche J., Mulder J., Horváth K.M., Keijser J., Hortobágyi T., Luiten P.G.M., Härtig W.: Short-term consequences of N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in rat magnocellular nucleus basalis: effects on in vivo labelling of cholinergic neurons.
Neuroscience. 2001;108:611-627.
65. Hortobágyi T., Hortobágyi S., Görlach C., Harkany T., Benyó Z., Görögh T., Nagel W., Wahl M.: A novel model of brain trauma in the mouse: effects of dexamethasone treatment.
Pflügers Archive – European Journal of Physiology. 2000;441:409-415.
66. Benyó Z., Lacza Z., Hortobágyi T., Görlach C., Wahl M.: Functional importance of neuronal nitric oxide synthase in the endothelium of rat basilar arteries.
Brain Research. 2000;877:79-84.
67. Görlach C., Hortobágyi T., Hortobágyi S., Benyó Z.: Neuronal nitric oxide synthase inhibitor has a neuroprotective effect in a rat model of brain injury.
Restorative Neurology and Neuroscience. 2000;17:71-76.
68. Görlach C., Hortobágyi T., Benyó Z., Wahl M.: Aminoguanidine reduces brain lesion volume after cold injury in the rat.
Pflügers Archive – European Journal of Physiology. 2000;440:309-314.
69. Harkany T., Hortobágyi T., Sasvári M., Penke B., Kónya C., Luiten P.G.M., Nyakas C.: Neuroprotective approaches in experimental models of β -amyloid neurotoxicity: Relevance to Alzheimer's disease.
Progress Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 1999;23:963-1008.
70. Hortobágyi T., Nagy Z.: Az apoptózis jellemzői és szerepe az iszkémiás agykárosodásban..
Lege Artis Medicinae. 1997;7:452-461.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ NEM SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

71. Varkoly G., Bencze J., Módis L.*, Hortobágyi T.*: Az extracelluláris mátrix rendellenességei epitheliális-stromális és stromális corneális dystrophiákban.
Orvosi Hetilap/Hungarian Medical Journal. (közlésre elfogadva)
72. Bencze J., Varkoly G., Hortobágyi T.: Meningeoma és terhesség..
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. (közlésre elfogadva)
73. Virga J., Bognár L., Hortobágyi T., Zahuczky G., Csősz É., Kalló G., Tóth J., Hutóczki G., Reményi-Puskár J., Steiner L., Klekner Á.: Prognostic role of the expression of invasion-related molecules in glioblastoma.
Journal of Neurological Surgery – Part A. (közlésre elfogadva)
74. Klekner Á., Tóth J., Virga J., Hortobágyi T., Dér Á., Szemcsák C., Reményi-Puskár J., Bognár L.: Influence of oncotherapy and clinical parameters on survival of glioblastoma patients.
Neurology India. (közlésre elfogadva)
75. Ramaswamy V, Hielscher T, Mack SC, Lassaletta A, Lin T, Pajtlér KW, Jones DT, Luu B, Cavalli FM, Aldape K, Remke M, Mynarek M, Rutkowski S, Gururangan S, McLendon RE, Lipp ES, Dunham C, Hukin J, Eisenstat DD, Fulton D, van Landeghem FK, Santi M, van Veelen MC, Van Meir EG, Osuka S, Fan X, Muraszko KM, Tirapelli DP, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Carlotti CG, Lee JY, Nageswara Rao AA, Giannini C, Faria CC, Nunes S, Mora J, Hamilton RL, Hauser P, Jabado N, Petrecca K, Jung S, Massimi L, Zollo M, Cinalli G, Bognár L, Klekner A, Hortobágyi T., Leary S, et al.: Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: A retrospective multicohort analysis.
Journal of Clinical Oncology. 2016; doi: 10.1200/JCO.2015.65.7825 ('on-line first')
76. Csonka T., Murnyák B., Szepesi R., Bencze J., Bognár L., Klekner Á., Hortobágyi T.: Assessment of candidate immunohistochemical prognostic markers of meningioma recurrence.
Folia Neuropathologica. 2016; 55: ('on-line first') doi: 10.5114/fn.2016.60088
77. Hortobágyi T.*, Bencze J.*, Varkoly G., Kouhsari M., Klekner Á.: Meningioma recurrence. **Open Medicine.** 2016; 11:168-173. DOI: 10.1515/med-2016-0032
78. Varkoly G., Bencze J., Hortobágyi T.*, Módis L.*: A corneális sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix..
Orvosi Hetilap/Hungarian Medical Journal. 2016; 157:995-999.
79. Griger Z., Nagy-Vincze M., Szabó K., Bodoki L., Murnyák B., Boczán J., Dankó K., Gherardi R.K., Hortobágyi T.: Late onset dysferlinopathy mimicking treatment refractor polymyositis.
Joint Bone Spine. 2016; 83:355-356.
80. Thompson E.M., Hielscher T., Bouffet E., Remke M., Luu B., Gururangan S., McLendon R.E., Bigner D.D., Lipp E.S., Perreault S., Cho Y.J., Grant G., Kim S.K., Lee J.Y., Rao A.A., Giannini C., Li K.K., Ng H.K., Yao Y., Kumabe T., Tominaga T., Grajkowska W.A., Perek-Polnik M., Low D.C., Seow W.T., Chang K.T., Mora J., Pollack I.F., Hamilton R.L., Leary S., Moore A.S., Ingram W.J., Hallahan A.R., Jouvét A., Fèvre-Montange M., Vasiljevic A, Faure-Contier C, Shofuda T, Kagawa N, Hashimoto N, Jabado N, Weil AG, Gayden T., Wataya T., Shalaby T., Grotzer M., Zitterbart K., Sterba J., Kren L., Hortobágyi T., Klekner A. et al.: Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective Integrated clinical and molecular analysis.
Lancet Oncology. 2016; 17:484-495

81. Hutóczki G., Bognár L., Tóth J., Scholtz B., Zahuczky G., Hanzély Z., Csósz É., Reményi-Puskár J., Kalló G., Hortobágyi T., Klekner Á.: Effect of concomitant radiotherapy on invasion potential of glioblastoma.
Pathology Oncology Research. 2016; 22:155-160.
82. Mozes P., Hauser P., Hortobágyi T., Benyó G., Peták I., Garami M., Cserhádi A., Bartyik K., Bognár L., Nagy Z., Turányi E., Hideghéty K.: Evaluation of the good tumor response of embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR).
Journal of Neuro-Oncology. 2016; 126:99-105.
83. Klekner A., Hutóczki G., Virga J., Reményi-Puskár J., Tóth J., Scholtz B., Csósz É., Kalló G., Steiner L., Hortobágyi T., Bognár L.: Expression pattern of invasion-related molecules in the peritumoral brain.
Clinical Neurology and Neurosurgery. 2015; 139:138-143.
84. Murnyák B., Csonka T., Hortobágyi T.: A meningeómák molekuláris patológiája.
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2015; 66:292-300.
85. Gajda A.*, Horváth E.*, Hortobágyi T., Szabó S., Túri S., Farkas K., Nagy N., Széll M., Sztrihá L.: Nemaline Myopathy Type 2 (NEM2): Two Novel Mutations in the Nebulin (NEB) Gene.
Journal of Child Neurology. 2015; 30:627-630.
86. Murnyák B., Bognár L., Klekner Á.*, Hortobágyi T.*: Epigenetics of meningiomas.
Biomed Research International. 2015; 2015:532451. doi: 10.1155/2015/532451.
87. Torchia J, Picard D, Lafay-Cousin L, Hawkins CE, Kim SK, Letourneau L, Ra YS, Ho KC, Chan TS, Sin-Chan P, Dunham CP, Yip S, Ng HK, Lu JQ, Albrecht S, Pimentel J, Chan JA, Somers GR, Zielenska M, Faria CC, Roque L, Baskin B, Birks D, Foreman N, Strother D, Klekner A, Garami M, Hauser P, Hortobágyi T., Bognár L, et al.: Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis.
Lancet Oncology. 2015; 16:569-582.
88. Szepesi R.*, Széll I.K.*, K., Hortobágyi T.*, Kardos L.; Nagy K.; Láncki I.L., Berényi E., Bereczki D., Csiba L.: New prognostic score for the prediction of 30-day outcome in spontaneous supratentorial cerebral haemorrhage.
Biomed Research International. 2015; Article ID 961085, 8 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/961085>
89. Murnyák B., Szepesi R., Hortobágyi T.: A központi idegrendszert érintő családi daganatszindrómák molekuláris háttere.
Orvosi Hetilap/Hungarian Medical Journal. 2015; 156:171–177
90. Bodoki L., Vincze M., Griger Z., Csonka T., Dankó K., Hortobágyi T.: *Zárványtestes myositis.*
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2015; 68:59-67.
91. Murnyák B., Bodoki L., Vincze M., Griger Z., Csonka T., Szepesi R., Kurucz A., Dankó K., Hortobágyi T.: Inclusion body myositis – update on molecular pathomechanisms with clinical implications.
Open Medicine. 2015; 10:188-193
92. Eggens V.R., Barth P.G., Niermeijer J.M., Berg J.N., Darin N., Dixit A., Fluss J., Foulds N., Fowler D., Hortobágyi T., Jacques T., et al.: EXOSC3 mutations in pontocerebellar hypoplasia type 1: novel mutations and genotype-phenotype correlations.
Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014; 9:23. PMID: 24524299.
93. Bodoki L., Vincze M., Griger Z., Csonka T., Murnyák B., Kurucz A., Dankó K., Hortobágyi T.: Inclusion body myositis – a case based clinicopathological update.
Central European Journal of Medicine. 2014; 9:80-85.

94. Csonka T., Murnyák B., Szepesi R., Kurucz A., Klekner Á., Hortobágyi T.: Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) and p53 labelling index correlates with tumour grade in meningiomas.
Folia Neuropathologica. 2014; 52:111-120.
95. Bodoki L., Vincze M., Hortobágyi T., Griger Z., Csonka T., Cseri K., Szöllősi L., Dankó K.: Anti-signal recognition particle autoantititest pozitív myositis.
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2014; 67:347-353.
96. Klekner Á., Virga J., Tóth J., Hortobágyi T., Dér Á., Szemcsák C., Bognár L.: Az extracelluláris mátrix komponensek tumorinvázióban betöltött szerepe intrakraniális daganatokban.
Magyar Onkológia/Hungarian Oncology. 2013; 57:222-231.
97. Griger Z., Vincze M., Bodoki L., Cseri K., Hortobágyi T., Dankó K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia esete.
Metabolizmus. 2013; 11:379-382.
98. Bodoki L., Vincze M., Griger Z., Csonka T., Cseri K., Hortobágyi T., Dankó K.: Rituximab kezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.
Lege Artis Medicinae. 2013; 23:16-21
99. Kalóczkai G., Hortobágyi T.: A debreceni neuropatológia története.
Orvosi Hetilap/Hungarian Medical Journal. 2013; 154:633-635.
100. Csonka T., Szepesi R., Bidiga L., Péter M., Klekner Á., Hutóczy G., Csiba L., Méhes G., Hortobágyi T.: A herpesz encefalitisz diagnosztikájáról egy esetismertetés kapcsán.
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2013; 66:337-342.
101. Murnyák B., Csonka T., Hegyi K., Méhes G., Klekner Á., Hortobágyi T.: Magas grádusú gliomák előfordulása és molekuláris patológiája.
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2013; 66:312-321.
102. Murnyák B., Csonka T., Klekner Á., Hortobágyi T.: Alacsony grádusú gliális daganatok előfordulása és molekuláris patológiája.
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2013; 66:305-311.
103. Farkas S., Molnár S., Nagy K., Hortobágyi T.*, Csiba L.*: Comparative in vivo and in vitro postmortem ultrasound assessment of intima-media thickness with additional histological analysis in human carotid arteries.
in: Bartels E., Bartels S., Poppert H. (eds.): New Trends in Neurosonology and cerebral hemodynamics – an Update.
Perspectives in Medicine. 2012; 1:170-176. doi: 10.1016/j.permed.2012.02.050
104. Bodoki L., Vincze M., Hortobágyi T., Griger Z., Cseri K., Szöllősi L., Dankó K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia.
Orvosi Hetilap/Hungarian Medical Journal. 2012;153:1502-1507.
105. Dziadzio M., Hortobágyi T., Kidd D., Chee R.: Common variable immunodeficiency (CVID) with coexisting central nervous system sarcoidosis. Case report and literature review with implications for diagnosis and pathogenesis.
Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience. 2011; 64:405-408.
106. Buonocore F., Campbell C.D., Hill M.J., Oladimeji P.B., Jeffries A.R., Troakes C., Hortobágyi T., Williams B.P., Cooper J.D., Bray N.J.: Effects of *cis*-regulatory variation differ across regions of the adult human brain
Human Molecular Genetics. 2010;19:4490-6.
107. Currais A., Hortobágyi T., Soriano S.: The neuronal cell cycle as a mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease.

- Cell cycle regulators in Alzheimer's disease.** pp39-53. 2010. (ed.: Padmanabhan J.); Transworld Research Network, Kerala, India. ISBN: 978-81-7895-447-9
108. Hortobágyi T.*, Alhakim A.*, Biedrzycki O., Djurovic V., Rawal J., Al-Sarraj S.: Cysticercosis of the fourth ventricle causing sudden death. A case report and review of the literature.
Pathology & Oncology Research. 2009;15:143-146.
109. Saw S., Thomas N., Gleeson M.J., Bódi I., Connor S., Hortobágyi T.: Giant cell tumour and central giant cell reparative granuloma of the skull: Do these represent ends of a spectrum? A case report and literature review
Pathology & Oncology Research 2009;15:291-295.
110. László A., Mayer P., Kóbor J., Rácz K., Tálosi G., Endreffy E., Herczegfalvi Á., Hortobágyi T., Tizslavicz L., Bereg E., Katona M., Szabó J., Karcagi V.: Genetically determined neuromuscular disorder of some Roma families living in Hungary.
Clinical Neuroscience/Idégyógyászati Szemle. 2009; 62:41-47.
111. Hortobágyi T., Honavar M., Selway R., Al-Sarraj S.: Desmoplastic ganglioglioma with mesenchymal component and a collision tumour meningioma presenting with epilepsy.
Neuropathology and Applied Neurobiology. 2008; 34:118-123.
112. Bódi I., Hortobágyi T., Buk S.: 72-year-old woman with right frontal extra-axial mass.
Brain Pathology. 2008;18:279-282.
113. Hortobágyi T., Thomas N., King A.: 71-year-old man with multiple metastases to the brain.
Neuropathology. 2008; 28:103-105.
114. Szabó N., Szabó H., Hortobágyi T., Túri S., Sztrihai L.: Pontocerebellar hypoplasia Type 1.
Pediatric Neurology 2008; 39: 286-288.
115. Abhinav K., Al-Chalabi A., Hortobágyi T., Leigh P.N.: Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2007;78:450-453.
116. Hortobágyi T., Szabó H., Kovács S.K., Bódi I., Bereg E., Katona M., Biancalana V., Túri S., Sztrihai L.: X-linked myotubular myopathy – Report of a case with novel mutation.
Journal of Child Neurology. 2007;22:447-451.
117. Hortobágyi T., Bódi I., Lantos P.L.: Adult cerebellar neuroectodermal tumour with predominant pilocytic pattern, focal lipidization and myoid differentiation.
Neuropathology and Applied Neurobiology. 2007;33:121-125.
118. Eskesen K., Tajti J., Hortobágyi T., Szok D., Vécsei L., Edvinsson L.: Unaltered mRNA expression of calcitonin-like receptor and receptor activity modifying proteins in human arteries in stroke and myocardial infarction.
Clinical Neuroscience/Idégyógyászati Szemle. 2007; 60: 459-466.
119. Kovács S.K., Korcsik J., Szabó H., Bódi I., Katona M., Bereg E., Endreffy E., Túri S., Hortobágyi T., Sztrihai L.: Myotubularis myopathia – esetismertetés és irodalmi áttekintés.
Hungarian Medical Journal/Orvosi Hetilap. 2007;148:1757-1762.
120. Lee L., Saran F., Hargreave D., Bódi I., Bassi S., Hortobágyi T.: Bifocal germinoma – A case-based update.
Child's Nervous System. 2006;22:1513-1518.
121. Jenkins T., Hortobágyi T., Sibtain N.: A confused diabetic with a spiking fever.
Practical Neurology. 2005;4:230-235.
122. Yeung I.Y.L., Whitelaw B.C., Hortobágyi T., Bódi I., Strutt M., Philpott-Howard J., Petrou M.A., Connor S.E.J., Thomas N.W.M.: Phaeohyphomycosis: An unusual pituitary mass.

- British Journal of Neurosurgery.** 2005;19:442-445.
123. Wackenfors A., Emilson M., Ingemansson R., Hortobágyi T., Szok D., Tajti J., Vécsei L., Edvinsson L., Malmjö M.: Ischemic heart disease induce upregulation of endothelin receptor mRNA in human coronary arteries.
European Journal of Pharmacology. 2004;484:103-109.
124. Tan G.S-S., Hortobágyi T., Al-Sarraj S., Connor S. Intracranial laterally based supratentorial neurenteric cyst.
British Journal of Radiology. 2004;77:963-965.
125. Hortobágyi T., Szűts Á., Csenki M., Harkany T., Zádor Z., Katona M., Bódi I.: Vein of Galen malformation combined with atrial septal defect in a neonate.
Clinical Neuropathology. 2003;22:193-198.
126. Gelpi E., Hortobágyi T., Haberler C., Budka H.: HIV Infektion und zentrales Nervensystem: eine Übersicht.
Psychopraxis. 2003; 3:8-20.
127. Benyó Z, Lacza Z, Hortobágyi T., Görlach C, Sándor P, Wahl M: Neuronal nitric oxide synthase in the cerebrovascular endothelium.
In: **Brain Activation and CBF Control, Proceedings.** International Symposium on Brain Activation and Cerebral Blood Flow Control, JUN 05-08, 2001. TOKYO, JAPAN. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 2002. pp. 369-377. (INTERNATIONAL CONGRESS SERIES; 1235.) (ISBN:0-444-50874-0)
128. Csenki M., Hortobágyi T.: Szívelégtelenséghez vezető veleszületett agyi érfejlődési rendellenesség újszülöttben.
In: **Gyermekgyógyászati Továbbképző Előadások – Tiszaparti esték, 2001-2002.** Ed.: S. Turi, Szeged University Press, Szeged, 2002; 9-13.
129. Lacza Z., Hermán P., Görlach C., Hortobágyi T., Sándor P., Wahl M., Benyó Z.: NO synthase blockade induces chaotic cerebral vasomotion via activation of thromboxane receptors. **Stroke.** 2001;32:2609-2614.
130. Görlach C., Hortobágyi T., Hortobágyi S., Benyó Z., Wahl M.: Inhibition of endothelin-1 by the competitive ET_A antagonist RO 61-1790 reduces lesion volume after cold injury in the rat.
Pflügers Archive – European Journal of Physiology. 2001;441:844-849.
131. Görlach C., Hortobágyi T., Hortobágyi S., Benyó Z., Relton J., Whalley E.T., Wahl M.: Bradykinin B₂, but not B₁, receptor antagonism has a neuroprotective effect after brain injury.
Journal of Neurotrauma. 2001;18:833-838.
132. Wahl M., Görlach C., Hortobágyi T., Benyó Z.: Effects of bradykinin in the cerebral circulation.
Acta Physiologica Hungarica 1999;86:155-160.
133. Görögh T., Rudert H., Lippert B.M., Gottschlich S., Maune S., Heidorn K., Maass J., Hoffmann M., Meyer J.E., Rathcke I.O., Folz B.E., Hortobágyi T., Werner J.A.: Transcriptional repression of the human galactocerebrosidase gen in squamous cell carcinomas of the larynx.
International Journal of Cancer. 1999;83:750-754.
134. Hortobágyi T., Harkany T., Reisch R., Urbanics R., Kálmán M., Nyakas C., Nagy Z.: Neurotrophin-mediated neuroprotection by solid fetal telencephalic graft in middle cerebral artery occlusion: A preventive approach.
Brain Research Bulletin. 1998;47:185-191.

SZCIENTOMETRIA

Az MTA Doktori Tanács Titkársága (DTT) részére a Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) szolgáltatta az MTA doktori pályázat követelményeknek megfelelő kritériumok szerint a szcientometriai adatokat.

Az MTA-DTT részére készített összesítésben nem szerepelnek a közlésre elfogadott, de még nem megjelent publikációk. Ezeket, és valamennyi lektorált publikációt (a 'sokszerzős' cikkeket is) figyelembe véve:

Magyar nyelvű közlemények száma: 17

Angol illetve német nyelvű közlemények száma: 118

Első szerzős (megosztott is): 16

Utolsó szerzős (megosztott is): 18

Közleményeim összesített impakt faktora: **480,239**

A PhD fokozat utáni (2001-) közlemények impakt faktora: 465,044

Az elmúlt 10 év (2006-) közleményeinek impakt faktora: 435,560

Az elmúlt 5 év (2011-) közleményeinek impakt faktora: 321,320

Az elmúlt 1,5 év (2015-) közleményeinek impakt faktora: 159,671

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: 262,353

Az értekezés témakörében megjelent további közlemények IF-a: 63,879

Egyéb lektorált közlemények impakt faktora: 154,007

A részletes és frissített publikációs lista a citációs adataimmal a Google Tudós adatbázisban érhető el:

<http://scholar.google.hu/citations?user=9GgiUFUAAAAJ&hl=hu&oi=ao>

Az értekezés beadását megelőző állapotot az alábbi adatok jellemzik:

(Google Scholar - 2016.06.13.)

	Összes	2011 óta
Idézetek	4040	3302
h-index	29	26
i10-index	60	46

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm családomnak - kiemelten szüleimnek - szeretetüket, a gondoskodást és sok segítséget.

Köszönet barátaimnak szerte a világon, hogy számíthattam rájuk.

Köszönet mestereimnek. Közülük a következőket emelem ki: Tósaki Árpád, Ormos Jenő, Michael Wahl, Christopher Shaw.

Köszönet munkatársaimnak a kutatómunkában, kiemelten (időrendben) a következőknek: Nagy Zoltán, Harkány Tibor, Benyó Zoltán, Christoph Görlach, Dag Aarsland, Boris Rogelj, Karl Peter Giese, Csiba László. Természetesen köszönöm a cikkekben társszerzőként megjelenő és név szerint meg nem említett munkatársaimnak is a támogatást és a kooperációt.

Köszönet PhD, MD és MSc hallgatóimnak, hogy nemcsak taníthattam őket, hanem sokat tanultam is tőlük.

Köszönet a kutatást anyagilag támogató szervezeteknek, kiemelten a Nemzeti Agykutatási Programnak (KTIA_13_NAP-A-II/7).

