

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Kísérletes és Megelőző Orvostudományi Doktori Iskola

**Az agyödéma kialakulása és az aquaporin-4
szerepe a másodlagos károsodásokban iszkémiás
stroke-ot követően**

Ph.D. értekezés tézise



dr. Tóth Réka

Témavezető: Dr. Menyhárt Ákos

Szeged, 2026

Bevezetés

A stroke világszerte közel 94 millió embert érint, ezáltal a második vezető halálok, valamint a harmadik leggyakoribb halálhoz és rokkantsághoz együttesen hozzájáruló betegség. Globális incidenciája 1990 óta 70%-kal emelkedett, a betegség következményeként a mortalitás és rokkantság pedig megduplázódott. A stroke betegek akut terápiája, illetve a rehabilitáció jelentős anyagi és társadalmi terhelést okoznak, amely hangsúlyozza a hatékonyabb terápiák kifejlesztésének fontosságát.

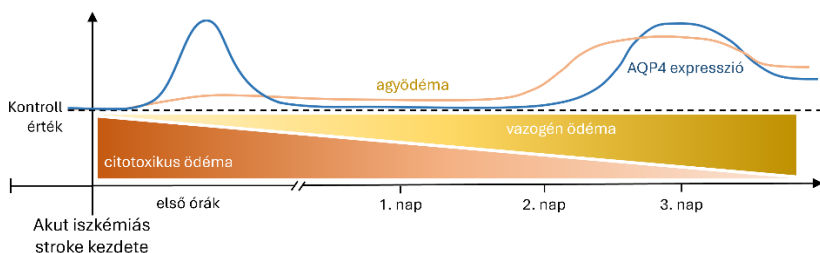
A stroke akut, fokális neurológiai deficitként definiálható, melyet az agyi keringés zavara okoz. Az esetek mintegy 87%-a iszkémiás eredetű. Akut iszkémiás stroke (AIS) során egy agyi artéria elzáródása miatt hirtelen megszűnik a vérrellátás, megfosztva az agyszövetet az oxigéntől és glükóztól. A Na^+/K^+ -ATPáz működésének zavara a transzmembrán ionkonduktancia megbomlásához vezet, és olyan kóros kaszkádokat indít el, amelyek végül sejthalálhoz vezetnek. Az iszkémiás sérült mag régiójában, ahol az agyi véráramlás 10 ml/100 g/perc alá csökken, irreverzibilis károsodás következik be. A magot övező penumbra egy hipoperfundált, de potenciálisan megmenthető zóna, ahol a véráramlás 20–40 ml/100 g/perc között van. Az elhúzódó iszkémia során a mag régió a penumbra kárára fokozatosan növekszik, így a gyors reperfüzió a stroke terápiák elsődleges célja. Gyakran azonban sikeres rekanalizáció ellenére is növekszik az agyi infarktuszok térfogata, amelyet a jelen stroke kutatás egyik fókuszát képez. Ennek ellenére a késői károsodást megcélzó neuroprotektív

szerek közül sem jutott el a preklinikai sikertől a klinikai alkalmazásig az elmúlt 30 évben.

Az iszkémiás lézió növekedését szekunder pathológiás mechanizmusok gyorsítják. A terjedő depolarizáció (SD) a neuronok és gliasejtek csaknem teljes, 2–6 mm/perc sebességgel hullámszerűen terjedő depolarizációja. Az SD-k extrém metabolikus terhet rónak a szövetre és az agyi áramlásra is hatást gyakorolnak. Egészséges szövetben átmeneti hiperémiát idéznek elő, amely gyorsítja a repolarizációt, azonban az iszkémiás, metabolikusan sérült agykéregben hosszan tartó hipoperfúziót, úgynevezett terjedő iszkémiát okoznak. A véráramlás további csökkenése felgyorsítja a penumbra maggá alakulását. Az SD-k ezen felül a depolarizált sejtek citotoxikus duzzadását is okozzák, amely az akut iszkémiás stroke következményeként kialakuló agyödéma első lépése.

Az agyödéma jelentősen rontja a betegség prognózisát. Jelenlegi kezelési lehetőségei többnyire reaktívak és a késői, térfoglaló ödémát célozzák, annak ellenére, hogy a citotoxikus ödéma a legkorábbi esemény és meghatározó szerepet játszik a későbbi fázisok létrejöttében. A citotoxikus ödéma percekben belül kialakul az iszkémiát követően az ionegyensúly megbomlása, a sejtekbe történő Na^+ -beáramlás és a vízfelvétel következtében. A vazogén ödéma 2–3 nappal később tetőzik, miután a vér–agy gát progresszív károsodása lehetővé teszi a folyadék kilépését az intravaszkuláris térből az extracelluláris térbe.

Az asztrociták központi szerepet játszanak az ödémaképződésben a végtalpaikon elhelyezkedő aquaporin-4 (AQP4) csatornák miatt, melyek a központi idegrendszer elsődleges vízcsatornái. Az AQP4 nagy számban, polarizáltan helyezkedik el a végtalpakon, ahol hozzájárul az agyi folyadékhomeosztázis fenntartásához. Korábbi kísérletekben az AQP4 génkiütés iszkémiát követően ~35%-kal csökkentette az agyduzzadást, így igazolva a csatorna citotoxikus ödémában betöltött központi szerepét. Az AQP4 expressziója bifázisos módon növekszik stroke után, sejtfelszíni eloszlása pedig egy kalmodulin (CaM) által szabályozott jelúton keresztül változik meg. Bár az AQP4 elősegíti a káros vízbeáramlást az ödémaképződés során, az ödéma felszívódásához is hozzájárul, amely a csatorna direkt gátlását kedvezőtlen célponttá teszi.



1. ábra. Az agyödéma kialakulása másodpercekkel az iszkémiás inzultust követően megkezdődik, a térfoglaló hatással is rendelkező vazogén ödéma pedig a sérülés utáni 2–3. napon csúcsosodik ki. Ezzel párhuzamosan az iszkémia bifázisos módon fokozza az aquaporin-4 (AQP4) vízcsatorna expresszióját.

Ezen tények fényében az AQP4 transzlokációjának befolyásolása - a csatorna működésének gátlása helyett - ígéretes terápiás célpont lehet. A trifluoperazin (TFP) egy kalmodulin kináz enzim-gátló vegyület, amely megakadályozza az AQP4 membránba történő kihelyeződését. Korábbi kutatások alapján a TFP csökkenti az ödémát és a sérülés

nagyságát gerincvelőben és a fokális kortikális stroke állatmodelljeiben, mely alapján az AQP4 transzlokáció modulálása új terápia célpont lehet az AIS miatti agyödéma megelőzésében.

Hipotézis és célkitűzések:

A terjedő depolarizációk ismerten az asztrociták citotoxikus ödémáját okozzák, ami további depolarizációk kialakulásához, asztrocita-diszfunkcióhoz és a károsodás előrehaladásához vezet. Mivel iszkémiás károsodást követően a sejtekbe történő vízbeáramlás elsősorban az AQP4 csatornákon keresztül valósul meg, célunk az AQP4 csatornák elhelyezkedésének befolyásolása volt a CaM által szabályozott jelátviteli út gátlásával. Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

1. Az asztrocita Ca^{2+} -dinamika jellemzése terjedő depolarizációk során.
2. A Ca^{2+} -függő CaM jelátvitel farmakológiai gátlása és funkcionális következményeinek értékelése.

Az adatértékelés során egy paradox, nemlineáris kapcsolatot figyeltünk meg az infarktusméret és a neurológiai deficit között, így egy további, harmadik célkitűzést fogalmaztunk meg:

1. A lézióméret és a neurológiai deficit közötti kapcsolat jellemzése.

Anyagok és módszerek

Kísérleteink során hím, C57BL/6 egereket használtunk (2 - 4,5 hónapos, $26,83 \pm 3,91$ g). Az altatást izofluránnal tartottuk fenn $O_2:N_2O$ (1:2) keverékben (4% indukció, 0,5–1,5% fenntartás).

Asztrocita Ca^{2+} -képalkotás és SD-indukció

A jobb parietális kéreg felett 3 mm átmérőjű craniotómiát készítettünk. Az intracellularis Ca^{2+} -ot Fluo-4 AM jelzőfestékkel, az asztrocitákat sulforhodamine-101-gyel jelöltük és a koponyaablakot fedőlemezrel zártuk. Egy második, caudalisabb ablakban az SD-k 1–3 μ L 1 M KCl oldat topicalis alkalmazásával váltottuk ki.

A kétfoton-mikroszkópos képalkotást 55–85 μ m mélységben végeztük (FEMTO 3D Dual mikroszkóp; 810 nm gerjesztés). Az SD-ket 15–20 percenként váltottuk ki. A depolarizációt a terjedő Ca^{2+} -hullámok és a jellegzetes arteriola-átmérő változások igazolták.

SD-érzékenység vizsgálata

Nem-iszkémiás egerek intakt koponyáján ($n = 18$) SD indukcióhoz és a mérésekhez két craniotómiát készítettünk. A véráramlást lézer-Doppler áramlásméréssel monitoroztuk, a helyi mezőpotenciál változásait Ag/AgCl elektródákkal rögzítettük. Alapvonal felvétele után a kezelt állatok ($n = 8$) 20 μ M TFP-t kaptak topikálisan, a kontrollok ($n = 10$) oldószert. Az SD-ket 1 M KCl-lel váltottuk ki 15 percenként, 120 percig.

Tranziens arteria cerebri media okklúzió

A bal oldali a. cerebri media intraluminális elzárásával 60 perces iszkémiás stroke-ot idéztünk elő (n = 69). A sikeres okklúziót az agyi véráramlás <20%-ra csökkenése igazolta. A filament eltávolítását teljes reperfüzió, majd 72 órás túlélési időszak követte.

Posztoperatív ellátás és kezelés

Az állatok fájdalomcsillapításhoz karpofent kaptak (5 mg/kg, 12 óránként), folyadéksupplementációhoz glükóz-só és Duphalyte-só oldatot, valamint pépesített táplálékot. Két TFP-kezelési protokollt teszteltünk: 1 mg/kg reperfüziókor, 24 óránként frissítő dózissal (n = 14), illetve egyszeri 5 mg/kg dózist reperfüziókor (n = 13). A kontroll csoport sóoldatot kapott (n = 14).

Funkcionális vizsgálatok és képzőanyag

A neurológiai deficitet a Garcia Neuroscore Scale-el (GNS) mértük fel 24–72 óra elteltével. A neurovaszkuláris csatolást bajuszpárna-ingerléssel és a kiváltott áramlási válaszok mérésével vizsgáltuk (n = 19). 72 óra túlélés után MRI és SPECT képzőanyag következett (n = 21) a lézió- és hemispheriális térfogatok megítéléséhez.

Eredmények

Az SD Ca^{2+} hullámát az asztrociták Ca^{2+} oszcillációi követik

A terjedő depolarizációk sikeres kiváltását az asztrociták jellegzetes terjedési sebességű Ca^{2+} -hullámai igazoltak ($77,5 \pm 25,2 \mu\text{m/s}$). A Ca^{2+} -hullámot követően ugyanabban az asztrocita-hálózatban nem-

szinkronizált Ca^{2+} -oszillációk jelentek meg, átlagosan $183,64 \pm 89,21$ s késéssel. Ezek az oszillációk $0,66 \pm 0,32$ esemény/perc/sejt frekvenciával fordultak elő, ami közel háromszorosa a spontán megfigyelhető Ca^{2+} aktivitásnak ($0,19 \pm 0,032$ esemény/perc/sejt). Az oszillációk véletlenszerűek, ismétlődők voltak, nem mutattak időbeli rendezettséget a sejtek között, fluoreszcens jelerősségük szignifikánsan kisebb volt, mint az őket megelőző Ca^{2+} -hullámé ($54,02 \pm 22,65$ vs. $98,06 \pm 24,35 \Delta\text{F/F}$).

A TFP fokozza az SD-hez kapcsolódó véráramlási választ nem- iszkémiás agykéregben

Ezt követően a CaM-gátló TFP hatását vizsgáltuk az SD-re és a hozzá társuló vaszkuláris válaszokra. A TFP csökkentette a KCl által kiváltott SD-k frekvenciáját és amplitúdóját ($12,96 \pm 7,05$ vs. $18,88 \pm 2,64$ mV; TFP vs. kontroll), bár a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A TFP nem befolyásolta az első SD-vel járó áramlási választ ($118,9 \pm 22,7$ vs. $112,7 \pm 23,5$ %; TFP vs. kontroll), ismétlődő SD-k során azonban a hiperémiás válaszok mértéke meghaladta a kiindulási értéket ($122,6 \pm 23,5$ %), míg a kontroll csoportban az alatt maradt ($93,6 \pm 26,7$ %). A különbséget a görbe alatti terület reprezentálja (9419 ± 2173 vs. 5444 ± 1828 % $\times$ s; TFP vs. kontroll).

Az iszkémiás lézió kialakulásának igazolása a. cerebri media okklúziót követően

A sikeres a. cerebri media elzárást lézer-Doppler áramlásméréssel ellenőriztük, az iszkémiás magra jellemző áramlási értékek kimutatásával ($13,11 \pm 6,00$ % vs. kiindulási 100%). A 72 órával

később végzett MRI igazolta a lézió kialakulását; a léziótérfogatok (LV) 17–130 mm³ között változtak, ami a hemispherium 7,31–54,17 %-ának felelt meg (HLV%: 35,71 ± 12,06 %). A T2-hiperintenzív területek a diffúziógátolt régiókkal átfedtek (5,01 ± 0,32 × 10⁻⁴ vs. 7,89 ± 0,60 × 10⁻⁴ mm²/s; lézió vs. ép hemispherium).

A progresszív agyödéma befolyásolja a lézióméret megítélését

Az agyi ödéma jelentősen növelte az MRI felvételeken a lézió méretét. Az iszkémiás hemispherium 17,32 ± 12,39 %-kal növekedett (%HSE), és a duzzadás mértéke összefüggést mutatott az léziótérfogat növekedésével (R = 0.705, p = 0.003). A pontos infarktusméret meghatározásához ödémakorrekción alkalmaztunk (87,1 ± 30,6 mm³ vs. 44,4 ± 23,6 mm³; korrekció előtt vs. után).

A léziótérfogat és a neurológiai deficit nem mutat összefüggést

A szenzomotoros funkciót GNS-pontszámmal értékeltük. Sem az eredeti, sem a korrigált léziótérfogatok nem muattak összefüggést a GNS-szel az MRI időpontjában (R = 0.0581, p = 0.837; R = 0.167, p = 0.552). A korrigált lézióméret nem mutatott kapcsolatot a GNS-szel 24 (R = 0.170, p = 0.545), 48 (R = 0.0808, p = 0.775) vagy 72 óránál sem (R = 0.058, p = 0.837). Ezzel szemben a 24 órás GNS előrejelezte a 72 órás GNS pontszámot (R = 0.748, p = 0.0013).

Paradox kapcsolat a lézióméret és a neurológiai károsodás között

A 15 egérből három paradox mintázatot mutatott: kis lézió mellett (14,64 ± 6,25 mm³ vs. 51,79 ± 19,96 mm³) súlyos neurológiai deficitet (GNS 72 h: 9 ± 2 vs. 11 ± 2). Bár 12/15 egérnél a lézióméret–GNS

összhangban volt, a korreláció a 3. napra gyengült ($R = 0,146$, $p = 0,61$ vs. $R = 0,485$, $p = 0,110$ 24 h-nál). Az atipikus esetek kizárása nem erősítette a korrelációt ($R = 0,298$, $p = 0,92$). Az agyödéma mértéke sem korrelált a GNS-szel ($R = 0,235$, $p = 0,398$), így sem a lézióméret, sem az ödéma önmagában nem magyarázza a funkcionális státuszt.

A TFP kezelés csökkenti a lézióméretet

Az MRI minden csoportban kérgi és striatális infarktust igazolt. Csak a nagyobb, egyszeri TFP dózis csökkentette szignifikánsan a lézióméretet ($52,51 \pm 15,56$ vs. $31,98 \pm 14,46$ vs. $20,51 \pm 15,61$ mm³; kontroll vs. TFP1 vs. TFP5). A kisebb léziók ellenére a hemispherialis ödéma hasonló mértékű volt a csoportok között ($20,91 \pm 14,91$ % vs. $25,35 \pm 5,74$ % vs. $21,07 \pm 6,33$ %).

A SPECT-vizsgálat a stroke által érintett területen fokozott DTPA-felvételt mutatott, de nem volt szignifikáns különbség sem a halmozás mértékében ($558,00 \pm 185,78$ % vs. $820,86 \pm 285,66$ % vs. $632,33 \pm 247,14$ %; $p = 0,126$), sem területében ($75,74 \pm 25,16$ vs. $82,14 \pm 17,95$ vs. $78,59 \pm 18,81$ mm³; $p = 0,846$).

A TFP javítja a neurovaszkuláris csatolást és a funkcionális kimenetelt

A bajuszpárna ingerlésre adott funkcionális hiperémia jelentősen csökkent az iszkémiás területeken ($4,01 \pm 3,77$ % vs. $22,39 \pm 9,48$ %).

A TFP szignifikánsan javította a hiperémiát ($20,65 \pm 8,80$ % és $19,49 \pm 11,93$ % TFP1 és TFP5 esetén), valamint a kezelt állatok a 2. és 3. napon is jobban teljesítettek a funkcionális teszteken.

Összefoglalás

Munkánk során az iszkémiás stroke-ot követő korai ödémaképződés korlátozásának hatását vizsgáltuk az infarktus méretére és a szenzorimotoros kimenetelre. Ehhez egy asztrocitákban működő, Ca^{2+} -függő jelátviteli útvonalat céloztunk meg, amely az AQP4 - az agy fő vízcsatornája - intracelluláris transzportját szabályozza.

A vizsgálat első fázisában az altatott egér szomatoszenzoros kérgében tanulmányoztuk az SD-hez társuló asztrocita Ca^{2+} változásokat. Az SD-t kísérő tranziens Ca^{2+} -emelkedések megerősítése mellett elsőként mutattuk be *in vivo* a késői asztrocita Ca^{2+} -oszcillációk jelenlétét. Az oszcillációk 2–4 perccel a Ca^{2+} -hullám után jelentkeztek, nem mutattak szinkronitást, és amplitúdójuk is kisebb volt, mint az SD-hullámé, ami eltérő mechanizmusokra utal. Míg az SD-vel járó Ca^{2+} hullám több, extracelluláris beáramlást is magában foglaló útvonalra támaszkodik, az oszcillációk feltehetően elsősorban intracelluláris raktárakból – endoplazmatikus reticulumból vagy mitokondriumokból – származó Ca^{2+} -felszabadulásnak felelnek meg. Az SD miatti Ca^{2+} -beáramlásban szerepet játszó csatornák közül a TRPV4 kiemelt jelentőségű. A TRPV4 non-szelektív kationcsatorna magas Ca^{2+} -vezetőképességgel bír, amely az asztrocita végtalpakon funkcionális komplexet alkot az AQP4-gyel. A TRPV4 és az AQP4 működése szorosan kapcsolatos: egyikük hiánya a másik működészavarát okozza. Többek közt a TRPV4-en keresztül beáramló Ca^{2+} stabilizálja az AQP4 és a CaM közötti kölcsönhatást, elősegítve a CaM-függő AQP4-transzlokációt a plazmamembránba. Mivel kísérleteink igazolták azokat a dinamikus Ca^{2+} -változásokat, amelyek ezt a

jelátviteli útvonalat aktiválhatják, a következő lépéseinkben ennek farmakológiai modulálását céloztuk meg.

A vizsgálat második fázisában a trifluoperazin hatását teszteltük, amely CaM-gátlóként blokkolja az AQP4 transzlokációját. Hipotézisünk szerint a TFP csökkenti az akut iszkémiás fázisban kialakuló citotoxikus ödémát, lassítja az infarktus érését, és javítja a neurológiai és cerebrovaszkuláris kimenetelt. Az AQP4 szerepe stroke során kettős és fázisfüggő: kezdetben fokozza a citotoxikus ödémát, később viszont a vazogén ödéma felszívódásában játszik szerepet, így a csatorna terápiás gátlása pontos időzítést igényel. A TFP ezáltal ígéretes terápiás jelölt, mert az AQP4 lokalizációját képes módosítani anélkül, hogy tartósan gátolná annak funkcióját.

Várakozásainkkal ellentétben sem a bolus, sem az ismételt TFP-kezelés nem csökkentette az agyödéma mértékét, azonban az infarktus mérete csökkent és a neurológiai kimenetel javult, különösen a TFP-t egyszeri, emelt dózisu adásakor. Feltételezésünk szerint a TFP hatékonyan mérsékli a korai citotoxikus ödémát és a neuronális károsodást, azonban a három nappal később végzett MRI elsősorban a késői vazogén ödémát tükrözi, amelyre a TFP nincs hatással. Ezt támasztják alá SPECT eredményeink is, melyek nem igazoltak különbséget a vér-agy gát állapotában. Mindezek ellenére a TFP egyértelmű neuroprotektív hatást fejtett ki: csökkentette az lézióméretet és javította a funkcionális kimenetelt.

A TFP javította a neurovaszkuláris csatolást az iszkémiás területen és fokozta az SD által kiváltott áramlási válaszokat az ép perfúziójú kéregben. Az asztrociták kulcsszereplők az SD-hez társuló vaszkuláris

válaszok szabályozásában, azonban az SD miatti asztrocita duzzadás működésüket ronthatja, valamint az ödémás végtalpak komprimálhatja a mikrokeringés ereit. Az AQP4-transzlokáció gátlása, így az ödéma csökkenése enyhítheti a mechanikus kompressziót, helyreállítva a perfúziót. Alternatív magyarázatként a TFP helyreállíthatja a vazokonstriktív és vazodilatátor folyamatok egyensúlyát az asztrocitákban.

Az MRI vizsgálatok során kifejezett hemispherialis duzzanatot észleltünk az a. cerebri media okklúziót követő harmadik napon - mind állatmodellekben, mind stroke-betegekben jól ismert a sikeres recanalizációt követően kialakuló térfoglaló ödéma. Mivel az ödéma láthatóan növelte a léziótérfogatot, ödémakorrekciót alkalmaztunk az infarktus méretének pontosabb megítéléséhez. Bár klinikailag a jelentős ödéma gyakran társul rosszabb kimenetellel, vizsgálatunkban az ödéma önmagában nem magyarázta a neurológiai deficitet.

A kifejezett ödémán túl infarktus mérete és a neurológiai károsodás között diszkrepanciát fedeztünk fel, hiszen az infarktusméret nem mutatott összefüggést a szenzomotoros funkciók állapotával. A klinikumban gyakran észlelhetők hasonló ellentmondások, melyek a stroke alap kutatás klinikai translációját tovább nehezítik. A rágszáló stroke modellekben nagy variabilitás figyelhető meg az infarktusméretben, és a korai képzőképzés prediktív értéke nagymértékben függ annak időzítésétől és az okklúzió hosszától. Az összefüggés hiányát az infarktus lokalizációja, illetve a klinikai-DWI mismatch jelenség is magyarázhatja, mikor progrediáló lézióra utaló súlyos tünetek mellett csak kis sérülés igazolódik a képzőképzéssel. A

lézióméret és a funkcionális deficit paradox kapcsolata rámutat a megfelelő kutatási végpontok megválasztásának fontosságára.

Köszönetnyilvánítás

Kifejezetten szerencsés embernek tartom magam, hiszen eddigi szakmai életem során a munkám és az érdeklődési köröm mindig átfedésben volt. Ebből kifolyólag - ahogy a mondás is tartja - úgy érzem, mintha egyetlen napot sem kellett volna „dolgoznom” az életemben. Mindez nem valósulhatott volna meg néhány igazán kivételes ember nélkül.

Őszinte hálával tartozom Prof. Dr. Farkas Eszternek, aki kezdetektől hitt bennem és minden ötletemet támogatta, valamint témavezetőmnek, Dr. Menyhárt Ákosnak, akinek lelkesedése és útmutatása inspiráló, vidám, tudománnyal és humorral teli légkört teremtett. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Bari Ferencnek, aki mindig támogatja a kutatócsoportunkat és munkánkat.

Hálás vagyok a laborunk minden tagjának, különösen Dr. Törteli Annának, akivel szoros együttműködésben és igazi barátságban csináltuk végig PhD képzésünket, valamint Dr. Frank Ritának, aki mindkettőnket támogatott. Köszönöm a családomnak rendíthetetlen szeretetüket és támogatásukat, és a barátaimnak, akik örömet hoznak a mindennapokba és mindig türelmesen végig hallgatták, amikor az asztrocitákról áradoztam.

A tézis alapját képező közlemények

1. **Tóth R**, Farkas AE, Krizbai IA, Makra P, Bari F, Farkas E, Menyhárt Á. *Astrocyte Ca^{2+} Waves and Subsequent Non-Synchronized Ca^{2+} Oscillations Coincide with Arteriole Diameter Changes in Response to Spreading Depolarization.* **International Journal of Molecular Sciences** 2021 Mar 26;22(7):3442. doi: 10.3390/ijms22073442. PMID: 33810538; PMCID: PMC8037646. **IF: 6.2**
2. **Tóth R**, Szabó N, Törteli A, Kovács N, Horváth I, Szigeti K, Máthé D, Kincses TZ, Menyhárt Á, Farkas E. *The paradoxical relationship of sensorimotor deficit and lesion volume in acute ischemic stroke.* **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology** 2025 Sep 1;84(9):771-779. doi: 10.1093/jnen/nlaf046. PMID: 40272944; PMCID: PMC12365491. **IF: 2.9**
3. **Tóth R**, Törteli A, Szabó M, Kovács N, Horváth I, Farkas A, Frank R, Szigeti K, Bari F, Krizbai IA, Máthé D, Menyhárt Á, Farkas E. *Trifluoperazine reduces infarct size, restores neurovascular coupling and improves early outcomes in experimental acute ischemic stroke* **Elbírálás alatt**, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2026