

# Dr. Nagy Zoltán tudományos, szakmai tevékenysége

---

Dr. Nagy Zoltán egyetemi tanár a hazai vasculáris neurológia iskolateremtő személyisége. A neurológiai szakképesítés mellett pathológus, pszichiáter és neuropathológus képesítést is szerzett. Hosszabb ideig dolgozott a Montreáli Neurológiai Intézetben (McGill Egyetem), illetve az NIH, NINCDS Intézetének Neurobiológiai Laboratóriumában (Bethesda USA). Alapító igazgatója az Agyérbetegségek Országos Központjának, ami a Semmelweis Egyetem Vasculáris Neurológiai Tanszéki Csoportjaként működik. A Pannon Egyetemen Információs rendszerek Tanszéke kutató professzora.

Kutatásainak főbb területei a kóros agyi keringés vasoregulációja, a véralvadási zavarok és az agyi endothelium szerepének vizsgálata, genetikai tényezők a stroke kialakulásában, új neuroprotektív molekulák vizsgálata az agyi plasticitás, a génterápia és őssejt kezelés lehetőségei az ischémia agyi károsodás kivédésében. Egyik irányítója a nemzetközi vasculáris neurológiai tudás-klub és genomikai adatbázis kialakításának (NEUROWEB). A Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola programvezetője, közvetlen irányítása mellett 16 PhD hallgató védte meg téziseit.

Angol nyelvű közleményeinek összesített impact factora 168,479. Citációi meghaladták az 1600-at. A Vasculáris Neurológia kézikönyv szerkesztése mellett közel 40 fejezetet írt magyar és angol nyelvű szakkönyvekben. Az Agyérbetegségek című lap főszerkesztője, rendszeres bírálója a Stroke, az Acta Neurológica Scandinavica és a Cerebrovascular Disease folyóiratoknak. A Kiváló Orvos cím mellett több kitüntetést kapott, Széchenyi ösztöndíjas volt.

Kutató munkáját az érpathológia területén kezdte (*Brit. J. Exp. Pathol.* 1969. 50:13, *J. Atheroscler. Res.* 1970. 11:369, *Exp Mol. Pathol* 1970. 13:373), majd a neuropathológia, neurobiológia területén folytatta. Az elmúlt évtizedben a vasculáris neurológia elméleti és klinikai kérdései foglalkoztatják.

Az agyi endothelium kutatásával alapozta meg nemzetközi ismertségét. A vér-agy gát károsodás ultrastrukturális alapját képező fokozott vesicularis transport, illetve az interendothelialis zárókapcsolatok megnyílása körül kibontakozó nemzetközi vitában értékes adatokat szolgáltatott ez utóbbi mechanizmus igazolásához (*Brain Res.* 1988. 440:315). Az *endothel sejtek* laterális membrán fagyasztva repesztéses (freeze fracture) elektromikroszkópos szerkezetének leírásával (*Lab. Invest.* 1984. 50:313). Az agyi erekben az endothel sejtek közötti zárókapcsolatok szegmentális (arteriola, capillaris véna) különbségeinek jellemzése ma már tankönyvi adat. Ezek alapján értelmezhető a gyulladáshoz, illetve immun folyamatokhoz társuló sejtinfiltráció kialakulásának szegmentális megjelenése.

Elsőként foglalkozott az agyi endothelium felszíni negatív töltésének barriert szabályozó szerepével és a pozitív töltésű protamine szulfát intracarotikus bolusperfúziójával létrehozott átmeneti vér-agy

gát megnyílás modelljét dolgozta ki (*Lab. Invest.* 1983. 49:662). Izolált agyi capillaris praeparatumban igazolta a  $Ca^{++}$  illetve a helyi pH szerepét, a zárókapcsolatok fenntartásában (*Acta Neuropathol. (Berl)* 1985 68:48, 1985 68:160).

Agyi mikroér endothel sejtek izolálásának és tenyésztésének módszerét hazai körülmények között továbbfejlesztve, human agyi mikroér endothel sejtvonalak létrehozásával széleskörű kutatási lehetőséget biztosított más hazai kutatók számára is. (*Methods of isolation and culture of human brain microvessel endothelium. In Drug transport across the blood-brain barrier (BBB): new experimental strategy. Ad A.G. de Boer 1994*). Az endothel és astroglia sejtek együttes tenyésztése, a co-cultura technika kidolgozása és a két sejtfeleség kölcsönös indukciós hatásának leírása (astroglia indukálja a zárókapcsolatok expresszióját, endothel sejtek indukálják az astrocyta „assembly” expressiot) olyan originális új eredmény, mely számos külföldi laboratórium kutatásának kiinduló pontja lett, és ami módszertani alapot nyújt az *in vitro* vér-agy gát vizsgálatokhoz (*J. Neurosci* 1987. 7:3293, *J. Neurocytol.* 1991. 19:143). Újabban a humán agyi mikroér endothel sejtek szerepét vizsgálta a reperfüziós agykárosodás kialakulásában. Kimutatta, hogy az endothel sejtmembránhoz kötött adhesiós molekulák, melyek a post-ischaemiás reperfüzió „gyulladásos” jelenségeinek kialakulását szabályozzák másképpen változnak, mint ugyanezen molekulák keringésben kimutatható szolubilis formái, amelyek az ischaemiás stroke-ot követően a beteg vérében is jól monitorozhatók. Ez a megfigyelés az anti-adhesin terápiák hatásának követéséhez és értelmezéséhez jelent fontos adatot. (*Keio J. Med.* 1996 45:200, *Microvasc.Res.* 1999 57:52, *Immuno Biol.* 1998 199:1). Más vizsgálatokban kimutatta, hogy a véralvadásban és fibrinolysisben szerepet játszó proteázok átmeneti agyi mikroér endothel sejt-kontrakciót okoznak. Ez az aktív kontrakció szerepet játszhat az agyi thrombosis során kialakuló vér-agy gát zavar, agyoedema kialakulásában. (*Stroke* 1995 26:266). Újabban igazolta a human agyi endothel sejtek complement termelő képességét [*Immunobiology* 1998. 199:1-9]

Munkatársaival igazolta, hogy az endothel sejtek u-Pa mRNS-t és két különböző PAI-1 mRNS-t fejeznek ki, amelyek a véralvadás-firinolysis rendszer fontos elemei. Az önálló stroke rizikót jelentő Lp(a) S1 és S3 izoformája különböző képpen szabályozza a két PAI-1 mRNS transzkripcióját. Ezek az adatok a stroke rizikó állapotok pontosabb megértéséhez, a prevenciós stratégiák kidolgozásához adnak támpontokat. Munkatársaival vizsgálta a véralvadási faktorok és human agyi endothel sejtek kapcsolatát, a vérzéses transzformatioért felelős MMP9 expresszióját. [*Thromb Haemost.* 2003 90(3):528-37]

Kutatásának további területe a neuroprotectio stroke modellekben. Állatkísérletekben igazolta, hogy a foetalis telencephalon cerebri implantatum formájában képes az arteria cerebri media coagulálásával létrehozott ischaemias laesio nagyságát szignifikánsan mérsékelni (*J. Cer. Vasc. Dis.* 1996. 6:S2,) [*Brain Res Bul.* 1998. 47:185-191]

Vizsgálatokat végzett vinopocetinnel, deprenillel, BPAP-pal, deprenil metabolittal [Life Sci. 2005 78. 3.p. 225-231.], illetve újabb deprenil N oxiddal, talampanellel. [Neuroscience Letters, 2006. 399.3. 206-209.], [Life Sci. 2006.79. 11. 1034-1039.], [Brain Res Bull. 2006.Jul 31; 70(3):260-2., 2006 70:260]

A klinikai diagnosztika területén irányítása mellett transcranialis Doppler módszerrel vizsgálták az agyi véráramlást az arteria basilarisban és mérték a vascularis rezerv kapacitást. A különböző terheléses tesztek összehasonlításából megállapították, hogy az átmeneti hypercapnia a legérzékenyebb módszer a vascularis rezerv kapacitás mérésére (*Eur. J. Ultrasound* 1997 5(S1):22, 2002 15:85). A vertebro-basillaris keringésszavarban szenvedő betegek egy részénél a rezerv kapacitás jelentősen beszűkül, ami magyarázhatja a jellegzetes tünetképzését. Munkatársaival kidolgozta a polygraphias agyi véráramlás mérésének módszerét (TCD, EEG teljesítmény spektrum, EKG, vérnyomás és pulsoximetria) (*J. Cer. Vasc. Dis.* 1996 6(S3):22) Az agyi fehérállomány károsodás (leukoaraiosis) kialakulását és a vasculáris rezerv kapacitás összefüggését elemezte. [*Acta Neurol Scand.* 2004.; 110(4):254-9.]

Vizsgálta a post-stroke depressio kialakulásának gyakoriságát, az agyi károsodás localisatiójának és a hangulatzavar kialakulásának összefüggését. (*J. Clin Neurosci./ Ideggyógy. Szemle* 1997 50:169). Széleskörű epidemiológiai kutatásokat szervezett és megállapította, hogy a hazai stroke betegeknél a rizikó faktorok halmozott előfordulása jelentősen különbözik más népességnél vizsgált rizikó faktorok halmozott előfordulása jelentősen különbözik más népességnél vizsgált rizikó faktor profiltól (*Orvosi Hetilap* 1992. 133:599, *J. Cerebrovasc. Dis.* 1992. 2(S1):106). Megszervezte 10 stroke központ részvételével a reprezentatív hazai stroke adatbankot, mely illeszkedik az európai stroke adatbankhoz. Különböző stroke ellátási formák összehasonlításával igazolta a stroke részlegek hatékonyságát (*Neuroepidemiol.* 2004. 23:240). A cerebrovascularis betegségek korszerű kivizsgálása és kezelése érdeklődése homlokterében áll. (*J. Clin Neurosci/Ideggyógy. Szemle* 1993. 46:156, 1994. 47:110, *LAM* 1994. 4:S22, *Agyérbetegségek* 1995. 3:2).

Kezdeményezte a Nemzeti Stroke Programot és annak jelenleg is szakmai irányítója (*Kórház* 1995 3:2, 1997 4:1). (A Stroke Program keretében 34 Stroke központ működik az országban, 1990 óta a stroke eredetű halálozás folyamatosan csökken).

Kezdeményezte a Magyar Stroke Társaság létrehozását, aminek jelenleg is alapító elnöke. Ugyancsak elnöke a 15 országot egyesítő Közép és Kelet-európai Stroke Társaságnak. Több hazai és nemzetközi tudományos társaság tagja. (Tisztséget tölt be az Európai Neurológiai Társaságok Szövetségében, a Nemzetközi Stroke Társaságban, a Délkeleteurópai Neuropsychiatriai Társaságban, a Magyar Ideg és Elmeegógyászok Társaságában és a Magyar Hypertónia Társaságában).

A Neurológiai Szakmai Kollégium tagja 1988-tól, 1991-1995 között a Kollégium elnöke. Az Angiológiai Szakmai kollégium tagja volt 1991 és 1995 között. Az Országos Akkreditációs Bizottság Orvosi Szakbizottságának tagja volt 1997-ig. A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztályának Doktori Bizottságában dolgozik 1997-től. Az Akadémia Neurológiai Szakbizottságának tagja 1991-től. Fővárosi Neurológus Szakfelügyelő Főorvos. Az Európai Akut Stroke Tanácsadó Bizottság (ASAP) tagja.

A Pannon Egyetem kutató professzoraként két közös kutatásban vesz részt az Információs Rendszerek Tanszékének vezetőjével Kozmann professzorral és a tanszék munkatársaival.

Az egyik téma egy sikeres EU pályázat keretében a NEUROWEB kialakítása. Ennek keretében egy európai egységes stroke szakértői rendszer keretében fenotípus/genotípus kutatás alapjait kívánjuk megteremteni.

A másik téma hazai konzorciumi támogatás keretében egy nagyfelbontású EEG magas szintű számítástechnikai feldolgozásával meg kívánja teremteni az elektrofiziológiai képalkotás lehetőségét.

Ezt eseményfüggő képi ábrázoláshoz alkalmazzuk, illetve meg kívánjuk valósítani az agyi plasticitás EEG-és kutatásának lehetőségét.