

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Különböző neuroprotektív lehetőségek tanulmányozása ischaemiás patkány modelleken

Nagy Dávid



Témavezetők:

Dr. Farkas Tamás
egyetemi docens

Dr. Kis Zsolt
egyetemi adjunktus

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

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

Szeged

2010

Bevezetés

Hazánkban és világszerte egyaránt, a szív-, érrendszeri és a daganatos megbetegedések mellett a cerebrovasculáris és neurodegeneratív betegségek, valamint ezek következményei vezetnek a halálozási statisztikákat. Az idegrendszert érintő betegségek közül leggyakrabban átmeneti vagy tartós vérellátási zavar alakul ki, amelyet összefoglaló néven agyér-katasztrófának (stroke, szélütés) nevezünk. Az emberi agy a normális, zavartalan működéséhez a teljes vérkeringés egynegyedét használja fel. Ha az agyi véráramlás (CBF) valamilyen oknál fogva korlátozott, és a normálérték körülbelül 40%-a alá esik, akkor az oxigén és tápanyag ellátás csökkenése már oly mértékű energiahiányhoz vezet, amelynek következtében az idegi elektromos aktivitás zavara alakul ki, és neurológiai tünetek jelentkeznek. Az agyér-katasztrófák közül a legnagyobb gyakorisággal azok az esetek fordulnak elő, amelyekben az agyat ellátó valamelyik véredényben egy vérrög (trombus) vagy embólia által akadályozott a véráramlás. Ez az esetek 80-85%-át teszi ki, és ischaemiás stroke-nak nevezzük. A fennmaradó 15-20%-ba az úgynevezett vérzéses vagy haemorrhágiás stroke események tartoznak. A közvetlen következményeken és a kedvezőtlen mortalitási mutatókon túl további problémát jelent az, hogy neurológiai és pszichiátriai betegségek alakulhatnak ki az átmeneti vagy tartós vérellátási zavarok hatására. Az ischaemia az egyik kiváltó oka lehet a degeneratív dementiák kialakulásának is. A stroke-on átesett páciensek hatalmas terhet rónak a társadalomra, a betegellátó rendszerre és az érintettek családjára is. Mivel a betegség nagy arányban okoz tartósan rokkantságot, munkaképtelenséget, a hosszú távú kezelés költségei illetve az egyéb költségek (segédeszköz, rokkantsági nyugdíj, ápoló családtag stb.) csak becsülhetők.

A fokális és globális agyi ischaemia pathomechanizmusaira vonatkozó ismereteink rohamosan bővültek, mind a prevencióban, mind a terápiában ígéretes eredmények születtek az állatkísérletes modellekben. A vizsgálatokból azonban az is kiderült, hogy az ischaemiát követő idegrendszeri károsodások mérséklése vagy megakadályozása nagyon összetett feladat, amely egyetlen támadásponton hatva valószínűleg nem valósítható meg. A fokális ischaemiát követő idegrendszeri rendellenességek vagy sérülések esetében, az érintett agyterület a nekrotikus központi magra (core) és az azt köpenyszerűen körülvevő penumbrára különül. A core régióba eső sejtek nekrotizálódnak, amely folyamat a sejtek irreverzibilis károsodását, gyors és kiterjedt pusztulását jelenti, amelyet reaktív leukocytainfiltráció vesz körül, és hegesedés követ. A penumbra régió lecsökkent vérellátását a helyi kollaterális-

áramlás biztosítja, így ennek állapota nagyban meghatározza a károsodás mértékét. Az agyi véráramlás csökkenése molekuláris események sorát, az úgynevezett ischaemiás kaszkádot indítja be, amely eredményeként az adott sejtek apoptózis révén elpusztulnak. Ha a hypoxia következtében jelentkező ATP-hiány szubletális mértékű, a döntési fázissal megkezdődik az apoptózis eseménysora, amely a penumbra területére lokalizálódik. Ha azonban az ATP csökkent mennyisége átlép egy bizonyos határt, nem apoptózist, hanem nekrozist indukál.

Közismert, hogy a glutamát (Glu) a legfőbb serkentő neurotranszmitter a központi idegrendszerben, amely számos fiziológiai folyamatban vesz részt, de kiemelt szerepet játszik a patológiai excitotoxicitás kialakulásában is, amelynek során a kórosan megemelkedett Glu szint károsítja és elpusztítja az idegsejteket. Az agyat ért patológiai események során kórosan megnövekedő Glu szintnek a háttérében az infarktus core és penumbra régiójára jellemző depolarizáció áll. A tartós depolarizáció következtében a gliákon található EAAT-k fordított módon kezdenek működni, és Glu-t adnak le. Ez a „reverz” működés okozza az extrém magas Glu szintet, amely a kiterjedt károsodást és neuronpusztulást okozhatja. az agy erezettsége rendkívül kifejezett, az átlagos távolság két kapilláris között mindössze 10-20 mikron. Mivel a glutamát a transzporterei révén képes átlépni a vér-agy-gáton, valószínűnek tűnt az, hogy az erek illetve a vér részt vehet a szinapszisok és az extracelluláris/interstitiális folyadék glutamát koncentrációjának szabályozásában. A feltételezés háttérében az állt, hogy nem csak a gazdag agyi érhálózat falában találunk nagy számban EAAT-eket, hanem az azokat körülölelő asztrocita végtalpakon is számos található belőlük. Ezúton a kapillárisok falában található EAAT-k aktívan részt vehetnek az agy Glu „mentésében”, a még kevésbé ismert, de nagyon jelentős agyból a vérbe történő Glu-efflux révén.

A vérplazma csökkent Glu szintjének eléréséhez a vérben található enzimek használhatók fel. Ezek névszerint a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), amelyek a glutamát ko-szubsztrátjainak jelenlétében (piruvát és oxálacetát) a glutamátot 2- α -ketoglutaráttá és aszpartáttá alakítják. Kísérletes bizonyítékok vannak arra, hogy az intravénásan a keringésbe juttatott piruvát és/vagy OxAc lecsökkentette a vér Glu szintjét, és ezáltal megnövelte az agyból a vérbe történő Glu-efflux hatékonyságát és sebességét.

Másik lehetséges terápiás cél lehet a poszt kondicionálás alkalmazása. A prekondicionáláshoz hasonlóan a poszt kondicionálás is előidézhető nemcsak egy vagy több rövid, szubletális ischaemiás vagy hipoxiás periódussal vagy megszakított, szakaszos reperfüzióval, hanem több, neurotoxikus anyag is alkalmazható, mint második patofiziológiai stresszor.

Az ionotróp Glu receptorok családjába tartozó kainát receptorok (KAR-ok), az idegrendszer számos területén fontos szerepet játszanak a glutamáterg jeltovábbításban és a szinaptikus plaszticitásban egyaránt. A kainsav ionotróp Glu receptor agonista lévén, egy hatásos serkentő neurotoxin, amely magas dózisban alkalmazva excitotoxicitást és jelentős sejtpusztulást is okozhat az arra érzékeny agyterületeken.

Célkitűzések

1. Munkacsoportunkban célul tűztük ki a fototrombotikus lézióval előidézett fokális agyi ischaemia káros hatásainak elektrofiziológia tanulmányozását az érintett terület core és penumbra régiójában egyaránt. Az *in vivo* elektrofiziológiai mérések eredményeinek kiegészítéséhez és megerősítéséhez szövettani vizsgálatokat is terveztünk.
2. Az utóbbi években több közlemény is megerősítette az oxálecetsav neuroprotektív hatásait zárt feji sérülés és globális hipoperfúzió esetében is. Kísérleteinkben az oxálecetsav utókezelés esetleges neuroprotektív hatásának vizsgálatát tűztük ki célul a fent említett fokális ischaemia modellben.
3. A globális agyi hipoperfúzió funkcionális következményei viszonylag jól ismertek, azonban szövettani elváltozásokat nem sikerült kimutatni még a hipoxiára leginkább érzékeny hippocampális CA1-es régióban sem 30 percig tartó 2VO esetében. A második nagy kísérletsorozatunkban az *in vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok mellett törekedtünk egy megfelelően érzékeny morfológiai módszer optimalizálására, amely tükrözi a globális hipoperfúzió szinaptikus következményeit.
4. A posztkondicionálás egy viszonylag új és kevésbé ismert neuroprotektív stratégia. Munkacsoportunkban célként tűztük ki a kainsavval különböző időpontokban történő posztkondicionálás esetleges neuroprotektív hatásának vizsgálatát a fent említett globális agyi hipoperfúziós modellben.

Anyagok és módszerek

Felhasznált állatok:

Vizsgálataink során felnőtt hím Wistar (N=110) patkányokat használtunk fel. Az állatok 220-300 g tömegűek voltak. Kísérleteink során minden esetben betartottuk a laboratóriumi állatok gondozásával kapcsolatos alapelveket (NIH Publikáció No. 85-23), a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága által jóváhagyott állatgondozással kapcsolatos protokollt (1998), és az Európai Közösségek Tanácsának 1986. november 24-i rendeletét (86/609/EEC).

Fokális ischaemia modell:

Az agykérget érintő akut, fokális ischaemia rövid távú káros következményeinek és az OxAc utókezelés esetleges neuroprotektív hatásának a vizsgálatához funkcionális (*in vivo* elektrofiziológiai) és hisztológiai kísérleteket végeztünk.

Fototrombotikus lézió:

A fototrombotikus lézió kiváltásához Bengal Rose oldatot (30 mg/ ttkg) juttattunk 1 ml térfogatban az állatok keringésébe i.v. az előzőleg elhelyezett kanülön keresztül. Az anyagbeadáást lassan végeztük, hogy egyenletes eloszlást biztosítsunk az állatok keringésében. Az oldat beadását követően 20 percen keresztül világítottuk meg az állatok SSI kérgét az intakt koponyaacsonton keresztül, 3 mm átmérőjű diafragma nyílás mellett, erős, hideg fénnel. A fokális ischaemia kialakítása után az állatok 4 órás túlélést követően kerültek előkészítésre a szövettani vizsgálatokhoz.

In vivo elektrofiziológia:

A fokális ischaemia a központi idegrendszer működésére gyakorolt káros hatásait a szomatoszenzoros kérgi kiváltott válaszok mérésével vizsgáltuk. Ehhez a patkányok trigeminális rendszerét ingereltük a jobb oldali bajuszpárnába szúrt bipoláris tűelektródák segítségével. Az ingerlés 0.3 ms jeltartamú, 4-6 V amplitúdójú és 0.1 Hz-es frekvenciájú négyszögimpulzusokkal történt. Az ingerlés megkezdése után a gömbfejű, ezüst elvezető elektródát az elsődleges szomatoszenzoros kérgi terület fölé helyeztük, és megkerestük azt a helyet, ahol az adott ingerre a sejtek a legnagyobb amplitúdóval válaszolnak (*punctum maximum*). A *punctum maximumtól* rostrálisan és caudálisan is további 3-3 ponton végeztünk méréseket, így összesen 7 különböző mérőpontunk volt. A regisztrálás minden

állatcsoportban egy kontroll szakasz felvételével kezdődött a fototrombotikus lézió kiváltását megelőzően, amely minden egyes mérőpontot magában foglalt. A fokális ischaemia kiváltását követően a méréssorozatok 1, 2, 3 és 4 órával az inzultus után kezdődtek.

Szövettan, Fluoro-Jade B festés:

A fototrombotikus lézió következtében elhalt neuronok számának és a keletkezett lézió kiterjedésének meghatározása céljából egy specifikus fluorokróm festéket, a Fluoro-Jade B-t (FJB) használtuk, amely az elhalt neuronokat festi meg. A jelölődött sejteket minden metszeten a számunkra kifejlesztett speciális program segítségével számoltuk össze. A kapott adatokat átszámoltuk 1 mm^2 területegységre illetve a metszetvastagság ismeretében kikalkuláltuk a lézió kiterjedését mm^3 -ben.

Oxálecetsav kezelés:

A kísérletek során az elektrofiziológiai és hisztológiai mérésekre kerülő kezelt csoportba tartozó állatok is 12 mg/ttkg mennyiségű és $1,5 \text{ ml}$ végtérfogatú OxAc injekciót kaptak. Az OxAc egy erős sav ezért $0,2 \text{ M}$ -os foszfát pufferben oldottuk fel, hogy a pH-ja $7,2$ - $7,4$ között legyen. Az anyagbeadást nagyon lassan végeztük ($50 \mu\text{l/perc}$) 30 percen keresztül fecskendő és stopper segítségével, hogy elkerüljük a vértérfogat és ezáltal a vérnyomás hirtelen megemelkedését, illetve egyenletes eloszlást biztosítsunk a vérben. A kontroll csoportba tartozó állatok a kezeltekkel megegyező térfogatú fiziológiás sóoldatot kaptak.

Alkalmazott statisztikai módszerek:

A szomatoszenzoros kéreg területéről elvezetett kiváltott válaszok regisztrált amplitúdó értékeit csúcstól csúcsig, azaz a minimum és a maximum pontjuk között mértük meg. A különböző állatcsoportokban a *punctum maximum*ból elvezetett amplitúdó értékek időbeli különbségeinek statisztikai analíziséhez a parametrikus, egy-utas ANOVA tesztet végeztünk Bonferroni *post hoc* teszt alkalmazásával. Az egy állatcsoporton belül különböző koordinátákon, különböző időpontokban mért értékek statisztikai analíziséhez a páros-minta *t*-tesztet alkalmaztuk. A FJB pozitív sejtek számára és a lézió kiterjedésére vonatkozó statisztikai analízist a két független-minta *t*-teszttel végeztük. Minden esetben a $P \leq 0,05$ értéket tekintettük szignifikáns különbségnek.

A globális hipoperfúziós modell:

A teljes agyat érintő csökkent perfúzió rövid távú káros következményeit és a kainsav (KA) kezeléssel történő poszt kondicionálás, mint esetleges neuroprotektív beavatkozás lehetőségeit funkcionális (*in vitro* elektrofiziológia) és morfológiai (Golgi-Cox festés) mérőeszközökkel vizsgáltuk.

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

A teljes agyat érintő átmeneti hipoperfúziós állapot előidézéséhez a kétoldali carotis communisokat (CCA) zártuk el reverzibilis módon. A preparálás során a legkevesebb vérzést okozva, tompán boncolva feltártuk a CCA-kat, eltávolítottuk az erekkel együtt futó vagoszimpatikus idegköteget, cénára vettük az artériákat, majd 30 percre elzártuk azokat. Az álműtött kontroll csoportba tartozó patkányokon a fent leírt folyamatokat hajtottuk végre CCA okklúzió nélkül.

In vitro elektrofiziológia:

A globális hipoperfúzió káros hatásait a szinaptikus plaszticitásra (LTP indukálhatóság) és az alapvető szinaptikus javításra (I/O görbe) túlélő, akut agyszeleteken vizsgáltuk. A vizsgálatok célpontjaként a hippocampus CA1-es régióját választottuk, mivel ez a terület az egyik legérzékenyebb az ischaemiás állapotokra. Vibratómmal a hippocampus középső régiójából 350 μm vastagságú coronális agyszeleteket készítettünk. A kiváltott serkentő poszt-szinaptikus mező potenciálokat (fEPSP) a hippocampus CA1-es régiójának stratum radiatum rétegéből vezettük el. A regisztrálás 1-2 $\text{M}\Omega$ ellenállású regisztráló aCSF-fel feltöltött üveg mikroelektrodokkal történt. Az LTP indukációjához magas frekvenciás ingerlést (HFS-t) alkalmaztunk. A HFS során 5 másodpercig adtuk a 0,2 ms jelszélességű impulzusokat 100 HZ frekvenciával. Az LTP indukciója után a fEPSP-k amplitúdóinak változásait 60 percen keresztül regisztráltuk.

Az I/O görbék (input/output, bemenet/kimenet) felvétele az alapvető glutamáterg szinaptikus működés jellemzésére alkalmas. Ezekben a mérésekben a különböző kísérleti állatcsoportok fEPSP amplitúdó értékeit ábrázoltuk különböző ingerlési áramerősség alkalmazása mellett.

Golgi-Cox festés:

A hippocampus CA1-es régiójának neuronjain található dendrittüske (spine) szám és sűrűség meghatározásához Golgi-Cox festést alkalmaztunk. A tiszta Golgi metszeteket

fénymikroszkóppal morfometriai vizsgálatoknak vetettük alá, amelyekhez olaj immerziós objektíveket használtunk. A méréseket minden esetben ugyanazon a területen, a proximális és disztális apikális dendritikus régió között egy 100 µm-es szakaszon végeztük.

Kainsav kezelés:

Az elektrofiziológiai és/vagy morfológiai kísérletek során KA kezelésben részesült állatok minden esetben 5mg/ttkg dózisban és 1 ml végtérfogatban kapták a hatóanyagot intraperitoneálisan (i.p.) alkalmazva.

Alkalmazott statisztikai módszerek:

A fEPSP-k amplitúdóit a HFS előtti 10 perces kontroll szakaszhoz, mint 100%-hoz normalizáltuk az LTP indukálhatóságra vonatkozó méréseinkben. Az adatok statisztikai analíziséhez a két független mintán végzett nem-parametrikus tesztet (Mann-Whitney U-teszt) végeztük el. Az I/O görbék statisztikai analíziséhez a Cruskal-Wallis tesztet alkalmaztuk.

A morfológiai méréseinknél a dendrittuske szám csoportok közötti különbségeinek vizsgálatához a parametrikus két független mintás *t*-tesztet használtuk. A statisztikai számításokat az SPSS 10.0 for Windows (SPSS inc., Chicago, USA) program segítségével végeztük el. Minden esetben a $P \leq 0,05$, $P \leq 0,01$ és a $P \leq 0,001$ értéket tekintettük szignifikáns különbségnek.

Eredmények megbeszélése:

Fokális ischaemia modell

A fototrombotikus lézió azonnal bekövetkező, jelentős amplitúdó csökkenést okozott a *punctum maximumban* és a többi koordinátán egyaránt. A kiváltott válaszok értékei a 100%-nak tekintett kontroll szakaszhoz viszonyítva 70-75%-al visszaestek közvetlenül a megvilágítás után. Közvetlenül a lézió kiváltását követően OxAc kezelésben részesült állatok kiváltott válaszainak értékei a kezeletlen csoporthoz viszonyítva kevésbé, 55-60%-al csökkentek a PM-ban a kontroll periódushoz képest. Ezt követően a potenciálok amplitúdói jelentős javulást mutattak, és a megvilágítást követő második-harmadik órában a kontroll értékek 78-80%-át is elérték. Ez a funkcionális javulás a méréseink utolsó 2 órájában szignifikánsan jobbnak bizonyult a PM-ban a lézió átesett kezeletlen csoporthoz képest. A kiváltott válaszok amplitúdói a PM-tól (-3;5) rostrális vagy caudális irányban távolodva fokozatosan csökkentek. A fototrombotikus lézió átesett kezeletlen és OxAc kezelt csoportban is a lézió által kiváltott funkcionális károsodás és az azt követő javulás mértéke, arányaiban hasonlóan bizonyult a PM pontban mért változásokhoz minden vizsgált koordinátán.

A Fluoro-Jade B festéssel megjelenített, zölden fluoreszkáló elhalt vagy sérült idegsejtek fénymikroszkóp alatt vizsgálva jól körülhatárolható léziót jelenítenek meg a sorozatmetszeteken. Az inzultust követő közvetlen OxAc kezelés azonban a léziók térfogatát jelentősen, hozzávetőlegesen 30%-al redukálta a kezeletlen csoporthoz képest. Ez a különbség a statisztikai analízisek alapján szignifikánsnak bizonyult. A pontos sejtszámolási adatok megerősítették azt, amit a lézió térfogatára vonatkozó méréseinknél tapasztaltunk. Az OxAc kezelés közvetlenül a megvilágítás után alkalmazva szemmel láthatóan csökkentette a sérült és/vagy elhalt neuronok számát a kezeletlen csoporthoz viszonyítva. Az OxAc kezelés jelentősen, körülbelül 30%-al csökkentette a FJB+ sejtek számát a kezeletlen csoporthoz viszonyítva.

Globális ischaemia modell

A Shcaffer-kollaterálisok magas frekvenciás ingerlése (HFS) jelentős, körülbelül 45%-os fEPSP amplitúdó-növekedést eredményezett a kontroll csoportba tartozó állatokban. A 30 percig tartó globális hipoperfúzió 3 napos túlélést követően jelentősen rontotta a szinaptikus plaszticitást, mivel a HFS-t követően jóval kisebb mértékű, mindössze 15-20%-os amplitúdó-

növekedést tapasztaltunk. A kialakult, kevésbé jelentős potencírozódás sem maradt fenn stabilan, hiszen a fEPSP-k amplitúdói az 1 órás regisztrációs periódus alatt folyamatosan csökkenő tendenciát mutattak. A kainsavas poszt kondicionálás 48 órával a 30 percig tartó hipoperfúziót követően meglepően jó eredményt hoztak. Az LTP indukciót követően a fEPSP-k amplitúdó értékei 35-40%-os növekedést mutattak, amely megközelíti a kontroll csoportra jellemző eredményeket. Megvizsgáltuk azt is, hogy a 30 percig tartó globális hipoperfúzió milyen mértékben befolyásolja az alapvető szinaptikus jeltovábbítás folyamatait a CA1-es régióban. A 2VO-s csoport állataiból regisztrált I/O görbe egyértelműen és statisztikailag szignifikánsan elvág a kontroll görbétől, azaz a transziens hipoperfúziós inzultus jelentősen rontotta a szinaptikus jeltovábbítás hatékonyságát a vizsgált agyi területen. A KA kezelés 2 nappal a hipoperfúziót követően alkalmazva kivédte a szinaptikus jeltovábbításban bekövetkező károsodásokat.

A Golgi-Cox festési eljárás nagy részletességgel jeleníti meg a neuronok dendritikus arborizációját, beleértve a dendrittüskéket is. A 30 perces globális hipoperfúziót követően 3 nappal a dendrittüskék száma drasztikusan lecsökkent a kezeletlen csoportban, ugyanakkor a kóros állapotokban gyakorta előforduló dendritduzzadást nem tapasztaltunk. A 2VO után kainsavval poszt kondicionált állatokban a dendrittüskék száma a statisztikai analízis alapján szignifikánsan jobb eredményeket mutatott és megközelítette a kontroll értékeket. Ezek a morfológiai eredmények szoros összefüggést mutatnak, és megerősítik az elektrofiziológiai méréseinket.

Konklúzió

A funkcionális és szövettani vizsgálataink alapján elmondható, hogy az OxAc i.v. alkalmazása mérsékelte a fototrombotikus lézióval előidézett fokális ischaemia káros hatásait az érintett agykérgi területen. Ez a védőhatás már 4 órával a beavatkozás után megmutatkozik. Az OxAc kezelés nem receptor moduláción keresztül fejt ki hatását, ezért nem akadályozza azon fiziológias eseményeket, amelyek az agysérülés utáni neurorepair folyamatában végbemennének. A folyamat önszabályozó, ha az agy és a vér közötti Glu koncentráció különbség kiegyenlítődik, megszűnik a kapillárisok falában lévő fokozott EAAT aktiváció is. Az OxAc endogén vegyület, ezért alkalmazása sokkal biztonságosabb lehet a szintetikus anyagokkal szemben. Az elméleti megfontolásokból és a kísérleti eredményeinkből is

következik, hogy a kezelést elég egyszer alkalmazni rövid idővel az ischaemiás inzultust követően. Az előzőek fényében az OxAc a jövőben remélhetőleg az ischaemiás események utáni neuroprotektív terápia része lehet a humán gyógyászatban is.

A munkacsoportunk eredményei alapján elmondható, hogy a KA-al történő poszt kondicionálás globális hipoperfúziót követően képes indukálni a dendrittüskék képződését a hippocampus CA1-es régiójában, amely egyúttal az új, serkentő szinapszisok kialakulását is jelzi. Az új kapcsolatok által kialakított hippocampális neuronális hálózatok az *in vitro* elektrofiziológiai méréseink alapján „normálisan” funkcionáltak. További kísérletek szükségesek azonban az itt bemutatott KA által közvetített védőhatások háttérben álló mechanizmusok alaposabb megértéséhez, valamint más, poszt kondicionáláshoz használható stresszorok teszteléséhez egyaránt.

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk

Cellular and Molecular Neurobiology (2009) Sep;29(6-7):827-35. (Impact faktor: 2,483)
Oxaloacetate decreases the infarct size and attenuates the reduction in evoked responses after photothrombotic focal ischemia in the rat cortex
Nagy D, Marosi M, Kis Z, Farkas T, Rakos G, Vecsei L, Teichberg VI, Toldi J.

Cellular and Molecular Neurobiology (2010) 7:1101-1106. (Impact faktor: 2,483)
Effects of blood glutamate scavenging on cortical evoked potentials
Nagy D, Knapp L, Marosi M, Farkas T, Kis Z, Vécsei L, Teichberg VI, Toldi J.

Az értekezéshez kapcsolódó egyéb publikációk

European Journal of Pharmacology (2009) Feb 14;604(1-3):51-7. (Impact faktor:2,376)
Oxaloacetate restores the long-term potentiation impaired in rat hippocampus CA1 region by 2-vessel occlusion
Marosi M, Fuzik J, Nagy D, Rákos G, Kis Z, Vécsei L, Toldi J, Ruban-Matuzani A, Teichberg VI, Farkas T.

Egyéb publikációk

Journal of Neural Transmission (2010) 117:183–188. (Impact faktor: 2,67)
A novel kynurenic acid analogue: a comparison with kynurenic acid. An in vitro electrophysiological study
Marosi M, Nagy D, Farkas T, Kis Z, Rózsa E, Robotka H, Fülöp F, Vécsei L, Toldi J.

Brain Research Bulletin 2007; 76 (2008) 474–479. (Impact faktor: 2,184)
The pentylene-tetrazole-induced activity in the hippocampus can be inhibited by the conversion of L-kynurenine to kynurenic acid. An in vitro study
Eva Rozsa; Hermina Robotka; David Nagy; Tamas Farkas; Katalin Sas; Laszlo Vecsei; Jozsef Toldi

Acta Neurobiologiae Experimentalis (2007);67(2):149-54. (Impact faktor: 1,337)
Evans Blue fluorescence permits the rapid visualization of non-intact cells in the perilesional rim of cold-injured rat brain
Rákos G, Kis Z, Nagy D, Lür G, Farkas T, Hortobágyi T, Vécsei L, Toldi J.

Összesített impact faktor: 13,533

Nyilatkozat

Kijelentjük, hogy Nagy Dávid

Nagy D, Marosi M, Kis Z, Farkas T, Rakos G, Vecsei L, Teichberg VI, Toldi J.
Oxaloacetate decreases the infarct size and attenuates the reduction in evoked responses after photothrombotic focal ischemia in the rat cortex
Cellular and Molecular Neurobiology (2009) Sep;29(6-7):827-35.

Nagy D, Knapp L, Marosi M, Farkas T, Kis Z, Vécsei L, Teichberg VI, Toldi J.
Effects of blood glutamate scavenging on cortical evoked potentials
Cellular and Molecular Neurobiology (2010) 7:1101-1106.

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

Szeged, 2010. október 14.

Dr. Farkas Tamás

Dr. Kis Zsolt

Rákos Gabriella

Dr. Marosi Máté Gábor

Knapp Levente