

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**NEUROPROTEKCIÓ VIZSGÁLATA TRAUMA  
ÉS STROKE MODELLEN**

**Rákos Gabriella**



Témavezető:

**Dr. Kis Zsolt**  
egyetemi adjunktus

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM  
Természettudományi és Informatikai Kar  
Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék

Szeged

2010

## Bevezetés

Az idegrendszeri megbetegedések hátterében sokféle károsító tényező állhat és ennek következtében a neurológiai kórképek nagyon változatosak. Eredetüket tekintve megkülönböztethetők a traumás-, vasculáris- (pl. stroke), gyulladáisos- (pl. encephalitis), autoimmun- (pl. sclerosis multiplex), degeneratív- (pl. Alzheimer-kór) és daganatos (pl. glioma) idegrendszeri betegségek.

Néhány évtizeddel ezelőtt még általános volt az a nézet, mely szerint a súlyos idegrendszeri károsodások –eredetüktől függetlenül- visszafordíthatatlan funkcionális, illetve strukturális elváltozásokkal járnak. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a tünetek és ezzel együtt az agyi károsodást szenvedett betegek állapota az idő előrehaladtával rosszabbodik. Az elmúlt években végzett kutatások eredményei szolgáltatták a magyarázatot a progresszió jelenségére. Ismertté vált például, hogy traumás agyi sérülések vagy stroke esetén az elsődleges károsodást másodlagos károsodások követik, melyek megelőzésével számottevően csökkenthető a halálozási arány és a maradandó károsodások kialakulása. Ez a felismerés új irányvonalat adott a terápiás elveknek és az alkalmazott protokolloknak.

Kutatásaink középpontjában a traumás agyi sérülések, illetve az ischemiás agyi károsodások hátterében álló és azokat kísérő patofiziológiai tényezők állnak. Kísérleteink során egy széles körben elfogadott trauma- és stroke modellt alkalmaztunk.

Témaválasztásunkat az indokolta, hogy a neurológiai kórképek közül a stroke a leggyakrabban előforduló akut megbetegedés és a harmadik leggyakoribb halálok. Az agyi vaszkuláris katasztrófák mellett az agyi traumás sérülések a maradandó agykárosodás kialakulásának leggyakoribb okai. A traumás eredetű agysérülések a fejlett, motorizált országokban évről évre egyre nagyobb számban fordulnak elő. A baleseti halálozások közel fele hozható kapcsolatba koponya-, illetve agysérüléssel.

A különböző eredetű agyszövet károsodásokban szerepet játszó pathofiziológiai eseményeknek vannak közös elemei. Ezek közül kiemelkedő jelentőséggel bír, hogy a legtöbb központi idegrendszeri rendellenesség és sérülés közvetlen vagy közvetett következménye az átmeneti vagy tartós vérellátási zavar. A nem megfelelő vérellátás a kialakuló glükóz és O<sub>2</sub>-hiányon keresztül egy többlépcsős, kaszkádszerű folyamatot indít be, mely energiakrízist okoz az idegszövetben. A károsodott terület centrális részére (mag régió) a teljes energetikai katasztrófa jellemző, mely az idegsejtek gyors pusztulását (nekrózis) idézi elő. Ezzel a területtel szomszédos

határsávban ahol az energiakrízis nem olyan kifejezett (penumbra régió), a sejtek döntően késleltetett sejthalállal, apoptózissal pusztulnak el. Mivel az apoptózis időben késleltetve jelentkezik, ez lehetőséget teremt olyan módszerek alkalmazására, mellyel a sejtpusztulás megelőzhetővé válik. A penumbra ezen tulajdonságai alapján lett a neuroprotektív stratégiák legfőbb célpontja.

Az idegsejtek pusztulásához vezető összetett kórélettani folyamatokban fontos szerepe van a glutamát (Glu) fokozott felszabadulásának. A fokozott Glu felszabadulás okozta excitotoxicitás nagy mértékben hozzájárul ahhoz, hogy az idegsejtek pusztulása szöveti szintre emelkedik. Az excitotoxicitás kivédésében kiemelt szerepet tulajdonítanak a neuronok axon terminálisain és a gliasejtek membránján található Glu-transzportereknek, melyek képesek megkötni és felvenni az idegi működés során felszabaduló glutamátot. Működésük eredményeképpen a megnövekedett Glu-szint visszaáll a normál értékre.  $\text{Na}^+$ -függő Glu-transzporterek megtalálhatók az agyi erek endothelsejtjeiben is, melyek révén a Glu képes átlépni a vér-agy gáton és ezáltal a vér közvetett módon részt vehet a Glu extracelluláris koncentrációjának szabályozásában. Az agyból vérbe történő Glu effluxnak azonban vannak korlátai, mivel a vérplazma Glu koncentrációja átlagosan 40-60  $\mu\text{M}$ , ami sokszorosan meghaladja az agy cerebrospinalis, illetve interstitialis folyadékának 1-10  $\mu\text{M}$ -os koncentrációját. Ez a koncentráció különbség nem kedvez a Glu agyból vérbe történő áramlásához. Az idegrendszeri károsodásokat kísérő magas extracelluláris Glu koncentráció azonban már lehetővé teszi, hogy az endotheliális sejtek transzportereik segítségével felvegyék és felhalmozzák a glutamátot. Ha a sejtekben a Glu koncentrációja meghaladja a vérplazmában található koncentrációt, a Glu az endotheliális sejtek luminális membránján keresztül facilitatív transzporttal a vérbe szállítódik. A vérplazma Glu-szintjének csökkentésével fokozható az agyból-vérbe történő Glu-efflux. Gottlieb és munkatársai a Glu koncentrációjának csökkentéséhez két vérben található enzimet használtak fel: a glutamát-piruvát-transzaminázt (GPT) és a glutamát-oxálacetát-transzaminázt (GOT), amelyek a Glu ko-szubsztrátjainak jelenlétében (piruvát és oxálacetát) a glutamátot 2- $\alpha$ -ketoglutaráttá és aszpartáttá alakítják. A Glu átalakulása 2- $\alpha$ -ketoglutaráttá és aszpartáttá kétirányú folyamat. Ha az oxálacetátot (OxAc), illetve pyruvátot (Pyr) nagy koncentrációban, feleslegben alkalmazzuk, akkor a folyamat eltolható a 2- $\alpha$ -ketoglutarát és aszpartát keletkezés irányába, ami a Glu-szint csökkenésével jár együtt.

Mindezek alapján arra lehet következtetni, hogy az agy emelkedett extracelluláris Glu tartalma és a következményes excitotoxicitás a vér Glu szintjének változtatásával részben kontrollálható.

## **Célkitűzések**

### ***Trauma modell***

#### ***Evans Blue és TTC festés alkalmazása hideg léziós modellen***

Kísérleteinkben a hideg lézió által kiváltott szöveti elváltozásokat tanulmányoztuk patkányok agykérgén.

1) Elsődleges célkitűzésünk az volt, hogy adaptáljunk egy olyan szövettani módszert, mely alkalmas a lézió, valamint a penumbra kiterjedésének rövid idő alatt történő meghatározására és a károsodott sejtek azonosítására.

#### ***DHEAS elő- és utókezelés hatásának vizsgálata***

Fokális kérgi hideg léziós modellen tanulmányoztuk a DHEAS elő- és utókezelés hatását, mely vegyület más modellekben neuroprotektív hatásúnak bizonyult. Kísérleteinkkel azt vizsgáltuk, hogy a DHEAS elő- vagy utókezelés formájában hatékony-e a trauma által kiváltott szöveti pusztulás kivédésében. Ugyanebben a kísérleti felállásban vizsgáltuk az E<sub>2</sub> elő- és utókezelés hatását, valamint azt, hogy a letrozole -mely egy aromatáz inhibitor- milyen módon befolyásolja a DHEAS hatását.

2) Következő célkitűzésünk annak vizsgálata volt, hogy a fokális kérgi hideg léziós modellt alkalmazva, az általunk vizsgált szteroidok rendelkeznek-e neuroprotektív hatással.

### ***Stroke modell***

#### ***Glutamát scavenger oxálecetsav neuroprotektív hatásának vizsgálata***

3) Kísérletsorozatunkban mesterségesen létrehozott trombózissal idéztünk elő szöveti károsodást patkányok agykérgén. Azt vizsgáltuk, hogy az oxálecetsav, mint potenciális neuroprotektív anyag milyen módon befolyásolja a lézió kiterjedését és a degenerálódott neuronok számát.

## **Módszerek**

### ***Kísérleti állatok***

Kísérleteinkben 300-350 gramm tömegű, hím Wistar patkányokat használtunk. Az altatáshoz ketamin és xylazin keverékét használtuk, melyet intraperitoneálisan (i.p) adtunk be. A kísérletek ideje alatt további, kiegészítő dózisokat adtunk a megfelelő szintű anesztésia fenntartásához. A kísérletek során az állatok gondozását és laboratóriumi felhasználását az EU szabványaiival összhangban és az SZTE Etikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük.

### ***Trauma modell***

Az állatok egyik csoportjánál az elsődleges motoros kórt előidéztünk hideg léziót termód segítségével. A speciálisan ehhez a kísérletsorozathoz készített, 2 mm átmérőjű, réz termódot  $-78^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük acetón és szárazjég keverékével. A lehűtött termódot 30 másodpercig érintettük az agyhoz. A műtét alatt az állatok testhőmérsékletét  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ -on tartottuk egy infralámpa segítségével. Kontroll csoportként ún. álműtött állatokat használtunk. Ezeket a patkányokat is hasonló beavatkozás alá vetettük, azzal a különbséggel, hogy szobahőmérsékletű termódot érintettünk a feltárt agykéreghez. A műtétet követően, az állatok agyában kialakult léziós területet többféle festési eljárással tettük láthatóvá.

### ***TTC festés***

A TTC (2,3,5-trifeniltetrazolium klorid) festés általánosan használt módszer az idegrendszeri sejtelhalás és neuroprotektív vegyületek hatékonyságának gyors és egyszerű kimutatására. A hideg lézió kialakítását követően, négy órás túlélési idő után az állatokat dekaptáltuk, majd agyukat eltávolítottuk a koponyából. A károsodott területből 0,4 mm vastagságú, koronális metszeteket készítettünk vibratómmal. Az agyszeleteket 1 %-os TTC-oldatba helyeztük, melyhez a TTC-t mesterségesen előállított cerebrospinalis folyadékban oldottuk fel. A reakció lezajlása után a szeleteket 4 %-os paraformaldehid oldatban egy éjszakán át fixáltuk. Az álműtött állatok esetében szintén alkalmaztunk TTC festést.

### ***Evans Blue festés***

Az Evans Blue (EB) festést gyakran használják a vér-agy gát károsodásainak nyomon követésére. A keringésbe juttatott EB a szérum albuminhoz kötődik és ott, ahol a vér-agy gát megsérül, az albuminhoz kötött festék átjut az agy szövetébe, amit a sérült sejtek felvesznek.

A hideg lézió átesett állatok közül tizenhárom patkánynál alkalmaztunk EB jelölést. A 2 %-os EB-oldatot az állatok farokvénájába injektáltuk. Négy órás túlélést követően az állatokat transcardiálisan perfundáltuk. Az agyakat a koponyából eltávolítottuk és egy éjszakán át utófixáltuk. Az EB által jelölt területből 50 µm vastagságú, koronális metszeteket készítettünk vibratómmal. A metszeteket fluoreszcens mikroszkóppal, 530-550 nm gerjesztési, illetve 590 nm emissziós hullámhosszal vizsgáltuk. Az álműtött állatoknál szintén alkalmaztunk EB jelölést. Ennél a festési eljárásnál külön kontroll csoportként olyan állatokat használtunk, melyek az EB festék helyett, ugyanolyan mennyiségű fiziológiás sóoldatot kaptak.

### ***DHEAS és E<sub>2</sub>- kezelés***

Kísérletsorozatunkban a hideg lézió indukálta szöveti károsodás kiterjedésének változását tanulmányoztuk dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEAS) kezelés hatására. Hat különböző csoportot vizsgáltunk. Az állatok egyik csoportja a DHEAS-t előkezelés, míg egy másik csoport utókezelés (50mg/kg) formájában kapta. Hasonló módon kapta az E<sub>2</sub>-kezelést (35mg/kg) a kísérleti patkányok másik két csoportja. A kontroll csoport állatai desztillált vizet kaptak. A hatodik csoport egy aromatáz inhibitor vegyületet, a letrozole-t kapta a DHEAS előkezelést követően. A lézió kiváltása után egy órával a kísérleti állatokat dekapitáltuk. A károsodott régió teljes terjedelméből 0,4 mm-es, koronális szeleteket metszettünk vibratómmal. A sérülést 1 %-os TTC-oldattal tettük láthatóvá. A festett szeleteken az érintett területeket lemértük és meghatároztuk a sérülés teljes térfogatát köbmilliméterben.

### ***Statisztikai analízis***

Az adatok további statisztikai elemzését Origin (version 7.0; OriginLab Corp., Northampton, MA) és SPSS12 (Chicago, IL) szoftverrel végeztük. A mért paramétereket átlag ± S.E.M.-mel adtuk meg. A csoportok összehasonlításánál one-way ANOVA-t használtunk post hoc Bonferroni teszttel. A különbségeket \* p<0,05, \*\* p<0,01 és \*\*\* p<0,001 esetén tekintettük szignifikánsnak.

### ***Stroke modell***

A stroke modellezésének egyik elterjedt módja a fotokémia úton előidézett trombózis, az ún. fototrombotikus lézió. Ennél a módszernél egy fotoszenzitív festéket, Rose Bengalt juttatunk a keringésbe intravénásan. A festék fény hatására a vérlemezkék aggregációját, thrombus kialakulását idézi elő. Az állatok farokvénájába injektáltuk a Rose Bengalt (30 mg/testsúly kg), majd ezt követően 20 percig megvilágítottuk a szomatoszenzoros kérget a gondosan megtisztított koponyacsonton át egy hideg fényű, 5 mm átmérőjű száloptikával.

A kísérletben résztvevő állatok egyik csoportja a megvilágítást követően oxálecetsavas (OxAc) kezelést kapott. Az oxálecetsavat (1,2 mg/100g, 50  $\mu$ mol/perc) szintén a farokvénán keresztül adtuk be, 30 perc alatt. Mind a kontroll, mind az OxAc-kezelt csoportot négy óra túlélést követően transcardiálisan perfundáltuk. A koponyából eltávolított agyakat 4 %-os paraformaldehid oldattal utófixáltuk. A lézióban érintett terület teljes egészéből 36  $\mu$ m vastagságú szeleteket metszettünk microtommal. Az érelzáródás következtében károsodott terület kiterjedését és a degenerálódott neuronokat Fluoro-Jade B festéssel tettük láthatóvá.

### ***Fluoro-Jade B festés***

A Fluoro-Jade B® (FJB) egy anionos fluorochrom, mely szelektíven képes festeni a degeneratív neuronokat. Előnye, hogy egyszerű és érzékeny módszer, mely más immunhisztokémiai és fluoreszcens eljárásokkal kombinálható.

A tárgylemezre felhúzott metszeteket első lépésben leszálló alkoholsoron vittük át: 96 %-os alkoholban 3 percig, 70 %-os alkoholban 2 percig, desztillált vízben 1 percig hagytuk állni a szeleteket. Ezt követően 0,06 %-os  $\text{KMnO}_4$  oldatba helyeztük a metszeteket 15 percre. Desztillált vízben leöblítettük a tárgylemezeket, majd 0,001 %-os Fluoro-Jade B oldatba helyeztük 30 percre. A festési procedúrát desztillált vizes mosással fejeztük be (3x1 perc). A metszeteket egy napig sötétben szárítottuk, majd másnap Fluoromount®-tal lefedtük és fluoreszcens mikroszkópon 470-490 nm gerjesztési, illetve 520 nm emissziós hullámhosszal vizsgáltuk.

### ***Statisztikai analízis***

A statisztikai analízist SPSS for Windows version 9.0 szoftverrel végeztük. A paramétereket átlag  $\pm$  S.D.-vel adtuk meg. A kontroll és kezelt csoport átlagértékeit páratlan t-tesztel hasonlítottuk össze. A különbségeket \*  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak.



## Eredmények

Kísérleteink első részében hideg léziós modellt alkalmaztunk az agyat ért sérülések tanulmányozására. A trauma az elsődlegesen kialakult kérgi nekrozis mellett további elváltozásokat okoz az agyban. Ezek az időben később megjelenő patofiziológiai jelenségek az ún. másodlagos károsodások. A másodlagos károsodás magába foglalja az acidózist, a serkentő neurotranszmitterek (Glu) okozta excitotoxicitást, a szabad gyökök fokozott felszabadulását, az apoptózis folyamatát és a vazogén agyödéma kialakulását. A másodlagos károsodások jelentőségét az adja, hogy a kialakulásukban szerepet játszó folyamatok megelőzésével számottevően csökkenthető az idegsejtek pusztulása. Kísérleteinkben olyan szövettani módszereket kívántunk adaptálni, melyekkel jól nyomon követhetővé válnak az agyi traumát, illetve stroke-ot követő patofiziológiai folyamatok. TTC- és EB-festéssel követtük a hideg következtében károsodott terület időbeli és térbeli változásait. Az EB festés hasznos módszernek bizonyult, mert fluoreszcens tulajdonságait kihasználva könnyen megjeleníthető az az agyi terület, melyet a vér-agy gát sérülése miatt az EB elárasztott. Az érintett agyi területen (a penumbrában) a sérült neuronok is felveszik az EB-t, így az EB-jelölődött piramisidősejtek is rövid idő alatt jól láthatóvá váltak. Mindez TTC festéssel ilyen részletgazdagon nem jeleníthető meg. Megállapítottuk, hogy az EB festés ezen tulajdonságai alapján alkalmas lehet potenciális neuroprotektív szerek szövettani hatásvizsgálatára. Ezt kísérletesen is igazoltuk olyan kísérletekben, melyben szteroidok hatását vizsgáltuk hideg léziós modellen. Arra kerestük a választ, hogy a dehidroepiandrosteron (DHEAS) és  $17\beta$ -ösztadiol ( $E_2$ ) kezelés képes-e csökkenteni a károsodott terület kiterjedését, illetve elő- vagy utókezelés formájában hatékony-e. Megállapítottuk, hogy a DHEAS és  $E_2$  elő- és utókezelés formájában is hatásos, a léziós területet szignifikánsan csökkenti. A DHEAS protektív tulajdonságát letrozole-lal gátolni tudtuk. A letrozole, egy aromatáz inhibitor- mely akadályozza a DHEAS aromás átalakulását  $E_2$ -vé. Mindezek alapján feltételezzük, hogy a DHEAS sejtpusztulásra kifejtett pozitív hatását az  $E_2$  közvetíti.

Más neuroprotektív célú kutatásaink során a neuroprotektívnek egy teljesen új megközelítést teszteltük. Nevezetesen, az oxálcétsav (OxAc) hatását vizsgáltuk meg egy stroke modellen. A stroke-ot fototrombotikus lézióval modelleztük. Az érelzáródás következtében károsodott kérgi területet Fluoro Jade B (FJB) festéssel vizualizáltuk. Mivel a FJB nagy szelektivitással jelöli a degenerálódott neuronokat, így alkalmazásával egyaránt vizsgálni lehet a

léziós terület kiterjedését és a degenerálódott neuronok területegységre vonatkoztatott számát is. Kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy az OxAc, mint lehetséges neuroprotektív hatású anyag, milyen módon befolyásolja a lézió méretét ill. a károsodott sejtek számát. Kimutattuk, hogy az OxAc neuroprotektív hatással rendelkezik, mely szignifikánsan csökkenti a lézió kiterjedését és a degenerálódott neuronok számát. Fontos észlelésünk volt az is, hogy a léziót követően az OxAc-kezelést kapott állatok jóval nagyobb arányban éltek túl.

A glutamát scavenger OxAc-kezelés újszerű megközelítést jelent a jelenleg kutatott és alkalmazott neuroprotektív stratégiák között. Későbbi terápiás alkalmazása további elektrofiziológiai, szövettani, biokémiai és toxikológiai vizsgálatokat kíván.

## **Következtetések**

A célkitűzésekben megfogalmazott felvetésekre és kérdésekre vizsgálataink alapján az alábbi válaszokat adhatjuk:

### ***Trauma modell***

1) A kísérleteinkben alkalmazott Evans Blue festés alkalmasnak bizonyul a hideg lézió által kiváltott szöveti károsodás, valamint a penumbra régió vizsgálatára. Ezzel a módszerrel- egyéb immunhisztokémiai eljárásokkal összehasonlítva- rövidebb idő alatt láthatóvá lehet tenni a lézió kiterjedését és a károsodott sejteket. Elsőként mutattunk ki EB-jelölődött piramissejteket a penumbra területéről. A módszer további előnye, hogy technikailag egyszerű, szenzitív, jól reprodukálható és költségtakarékos.

2) A DHEAS és az E<sub>2</sub> elő- és utókezelés formájában is hatékonynak bizonyult a hideg léziós modellben. Mindkét kezelési forma szignifikánsan csökkentette a szöveti lézió kiterjedését. A DHEAS neuroprotektív hatását a letrozole kezelés megszüntette, amiből arra következtethetünk, hogy a DHEAS protektív hatását az E<sub>2</sub> közvetíti.

### ***Stroke modell***

3) Elsőként vizsgáltuk szövettani módszerekkel az oxálecetsav hatását ischaemiás modellen. Kimutattuk, hogy az oxálecetsav neuroprotektív hatással rendelkezik, mely megnyilvánul a lézió kiterjedésének- és a degenerálódott neuronok számának csökkentésében.

### **Az értekezés alapjául szolgáló publikációk**

Nagy D, Marosi M, Kis Z, Farkas T, **Rákos G**, Vécsei L, Teichberg VI, Toldi J

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

**Cellular and molecular neurobiology 2009 Sep;29(6-7):827-35**

(Impakt faktor:2.107)

**Rákos G**, Kis Z, Nagy D, Lür G, Farkas T, Hortobágyi T, Vécsei L, Toldi J

*Evans Blue fluorescence permits the rapid visualization of non-intact cells in the perilesional rim of cold-injured rat brain*

**Acta Neurobiologiae Experimentalis 2007;67(2):149-54**

(Impakt factor:1.337)

Juhász-Vedres G, Rózsa E, **Rákos G**, Dobszay MB, Kis Z, Wölflin J, Toldi J, Párducz A,  
Farkas T

*Dehydroepiandrosterone sulfate is neuroprotective when administered either before or after injury in a focal cortical cold lesion model*

**Endocrinology 2006 Feb, 147(2):683-6**

(Impakt faktor:4.752)

### **Az értekezéshez kapcsolódó közlemények**

Marosi M, Fuzik J, Nagy D, **Rákos G**, Kis Z, Vécsei L, Toldi J, Ruban-Matuzani A,  
Teichberg VI, Farkas T

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

**European Journal of Pharmacology 2009 Feb 14;604(1-3):51-7**

(Impakt faktor:2.585)

Lür G, **Rákos G**, Juhász-Vedres G, Farkas T, Kis Z, Toldi J

*Effects of dehydroepiandrosterone sulfate on the evoked cortical activity of controls and of brain-injured rats*

**Cellular and molecular neurobiology 2006 Oct-Nov;26(7-8):1505-19**

(Impakt faktor:2.107)

### **Egyéb közlemények**

Marosi M, **Rákos G**, Robotka H, Németh H, Sas K, Kis Z, Farkas T, Lür G, Vécsei L, Toldi J

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

**Journal of Neuroscience Methods 2006 Sep 30;156(1-2):231-5**

(Impakt faktor:2.295)

Kis Z, **Rákos G**, Farkas T, Horváth S, Toldi J

*Facial nerve injury induces facilitation of responses in both trigeminal and facial nuclei of rat*

**Neuroscience Letters 2004 Apr 1; 358(3):223-5**

(Impakt faktor:1.925)

### **Konferencia absztraktok**

Marosi Máté, Fuzik János, Nagy Dávid, **Rákos Gabriella**, Kis Zsolt, Farkas Tamás, Toldi József

*Oxaloacetate is efficient in recovering ischaemia-induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal CA1 region*

**IBRO International Workshop, 24-26 January 2008, Debrecen, Hungary**

Marosi Máté, Fuzik János, Nagy Dávid, **Rákos Gabriella**, Kis Zsolt, Farkas Tamás,

Vivian I. Teichberg, Toldi József

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

**6<sup>th</sup> International Symposium on Experimental and Clinical Neurobiology, 8-11 September 2008, Kassa, Szlovákia**

Nagy Dávid, Marosi Máté, Kis Zsolt, Farka Tamás, Rákos Gabriella, Vécsei László,

Vivian I. Teichberg, Toldi József

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

**6<sup>th</sup> International Symposium on Experimental and Clinical Neurobiology, 8-11 September 2008, Kassa, Szlovákia**

**Rákos Gabriella**, Gellért Levente, Kis Zsolt, Farkas Tamás, Vivian I. Teichberg, Toldi József

*Az oxálecetsav neuroprotektív hatása agykérgi fototrombotikus modellen*

**Magyar Idegtudományi Társaság XI. Konferenciája, Szeged, 2007. január 24-27.**

**Rákos Gabriella**, Lür György, Kis Zsolt, Farkas Tamás, Hortobágyi Tibor, Vécsei László,

Toldi József

*A new method for rapid estimation of non-intact perilesional cells in focal brain injury: neuroprotection by dehydroepiandrosterone-sulfate*

**IBRO International Workshop, 26-28 January 2006, Budapest, Hungary**

Lür György, Rákos Gabriella, Marosi Máté, Nagy Dávid, Farkas Tamás, Kis Zsolt, Toldi József

*Effects of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) on the evoked cortical activity of controls and brain-injured rats*

**IBRO International Workshop, 26-28 January 2006, Budapest, Hungary**

Marosi Máté, **Rákos Gabriella**, Robotka Hermina, Németh Hajnalka, Sas Katalin, Nagy Dávid, Lür György, Kis Zsolt, Farkas Tamás, Vécsei László, Toldi József

*Fundamental differences in the acute but not in chronic ischemic tolerance of hippocampal CA1 region between Wistar rats from different vendors*

**IBRO International Workshop, 26-28 January 2006, Budapest, Hungary**

Robotka Hermina, Jozef Burda, Sas Katalin, Enikő Racekova, **Rákos Gabriella**, Kis Zsolt,

Farkas Tamás, Marosi Máté, Vécsei László, Toldi József

*Neuroprotective effects of repeated transient global ischaemia induced by four-vessel occlusions on hippocampal CA1 neurons*

**5<sup>th</sup> Forum of European Neuroscience, 8-12 July 2006, Bécs, Ausztria**

Marosi Máté, **Rákos Gabriella**, Robotka Hermina, Németh Hajnalka, Sas Katalin, Nagy Dávid, Lür György, Kis Zsolt, Farkas Tamás, Vécsei László, Toldi József

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

**5<sup>th</sup> Forum of European Neuroscience, 8-12 July 2006, Bécs, Ausztria**

Éva Rózsa, Gabriella Juhász-Vedres, Márton Dobszay, **Gabriella Rákos**, Zsolt Kis,

Tamás Farkas, József Toldi

*Dehydroepiandrosterone sulfate is neuroprotective in a focal cortical cold lesion model*

**Magyar Idegtudományi Társaság Konferenciája, Pécs, 2005. január 26-29.**

**Rákos Gabriella**, Kis Zsolt, Farkas Tamás, Horváth Szatmár, Toldi József

*Facial nerve injury induces facilitation of responses in both trigeminal and facial nuclei of rat*

**IBRO International Workshop, 29-31 January 2004, Budapest, Hungary**