

A terjedő depolarizáció (spreading depolarization, SD) és anoxiás depolarizáció (AD) vizsgálata *in vitro* és *in vivo* rágcsáló modelleken

Az iszkémiás stroke világszerte a harmadik leggyakoribb halálok, valamint a rokkantság vezető oka. Hazánkban a stroke-okozta halálozás incidenciája 180/100 000 fő. A magas mortalitás mellett a gyógyulás hosszú távú kilátásai is rosszak, ezért a betegség társadalmi terhei is kiemelendők. A jelenleg „arany standardnak” számító trombolitikus terápia a betegek igen kis hányadánál hatékony, így felmerül az igény új terápiás lehetőségek kifejlesztésére. Kutatásaink célja az agyi iszkémia során jelentkező, idegsejt-károsító glutamát-toxicitás mechanizmusának pontosabb megismerése *in vitro* és *in vivo* rágcsáló modelleken.

Kísérleteinkben hím Sprague-Dawley és Wistar laboratóriumi patkányokat (*rattus norvegicus*), valamint C57BL/6 laboratóriumi egereket (*mus musculus*) szeretnénk használni. Az engedélyeztetés 5 éve alatt összesen 147 db patkányra és 98 db egérre lenne szükségünk. Ilyen elemszámok nagy valószínűséggel kimutatható különbségeket eredményeznek majd a csoportok között. Akut és krónikus kísérleti protokollt alkalmaznánk az állatokon. A műtéti beavatkozások során inhalációs anesztetikumot (izoflurán) használunk. Az 1. kísérlet során az altatott állatokat giotinnal dekapitáljuk, majd túlélő agyszeleteket készítünk, melyeken patch clamp technikával regisztrálunk elektrofiziológiai paramétereket. A 2., 3. és 4. kísérletekben az altatott állatok premedikációját követően vaszkuláris beavatkozást (artéria femoralis kanülálása invazív vérnyomásmérés céljából) végzünk. Ezt követően a patkányokon kipreparáljuk, és műtéti fonállal aláöltjük mindkét oldali artéria carotis communist (globális előagyi iszkémia előidézése céljából), míg az egereken az artéria carotis internán át az artéria cerebri media-ba vezetett fonállal zárjuk el az eret (fokális iszkémia előidézése céljából). Az előműtött állatok parietális koponyaacsontján koponyaablakot alakítunk ki a vizsgált paraméterek regisztrálására, valamint a hatóanyagok bejuttatására. Az akut beavatkozások esetében a felvételezést követően uretán túlaltatással termináljuk a kísérletet. A 3., mérsékelt krónikus kísérlet során az iszkémiás inzultus kialakítását követően az altatás terminálásával felébresztjük az állatot, majd (rendszeres állapotmonitorozás és fájdalomcsillapítás mellett) 1, 2 vagy 5 nappal később történik a vizsgált paraméterek regisztrálása, majd a kísérlet terminálása.

A 3R elveinek megfelelően, statisztikai módszerekkel szeretnénk a felhasználni kívánt állatok számát a lehető legkevesebbre redukálni. A finomítás elvét a kísérleti állatok megfelelő körülményeinek kialakításával, kézhez szoktatásukkal (handling), a beavatkozások gondos kivitelezésével, érzéstelenítés és fájdalom-csillapítás alkalmazásával valósítjuk meg. Az állatgondozók szakképzett, és hozzáértő személyek, akik fontos szerepet tulajdonítanak a „handling”-nek. Laboratóriumunk újabb metodikát dolgoz ki, melynek során *in vitro* túlélő agyszeleten alkalmazzuk a tervezett kísérleti módszerek egy részét, ezzel is helyettesítve a több állatot igénylő *in vivo* munkát (helyettesítés).

Kísérleteinkben felhasznált állatok az emberiség javát szolgálják, általuk lehetőségünk nyílik emberi életek jobbá tételére, megmentésére.