

Neuroprotektív stratégiák hatásmechanizmusainak és kölcsönhatásainak vizsgálata agyi hipoxiás állapotokat követően újszülött malacban

11. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A világon több millió, hazánkban évente mintegy 300 újszülött hal meg vagy szenved maradandó idegrendszeri károsodásokat a születéskor fellépő hipoxiás-iszkémiás encefalopátia (HIE) következtében. Az ilyenkor kialakuló idegrendszeri károsodások csökkentése, vagy megakadályozása a neonatológia egyik legnagyobb feladata. Az újszülött malac központi idegrendszere az érett humán újszülötthöz hasonló morfológiai, fiziológiai és biokémiai tulajdonságai miatt alkalmas a HIE patofiziológiai folyamatának vizsgálatára. Érdeklődésünk középpontjában az idegszövet funkciójának betöltésében és túlélésében egyaránt alapvető szerepet játszó idegsejtekből, érsimaizomsejtekből és endotélsejtekből felépülő ún. neurovaszkuláris egység állapotának vizsgálata áll. Agyi hipoxia után a neurovaszkuláris egység funkciója károsodik, a károsodás mérséklését vagy akár teljes kivédését neuroprotektív stratégiák alkalmazásával kívánjuk elérni a humán viszonyokat jól tükröző újszülött malac modellben végzett állatkísérleteink során.

Kísérleteinket megfelelően altatott, érzéstelenített, mesterségesen lélegeztetett újszülött malacokon végezzük. Jelen engedély érvényességi ideje alatt (5 év) 440 újszülött malacot kívánunk felhasználni. A malacokat a közeli, Uniós előírásoknak megfelelő sertéslepről szerezzük be, az egyébként gazdasági célokra tenyésztett állományból. Munkacsoportunk 20 éve dolgozik az újszülött malac modellel (lásd. irodalmi adatok). Az állatszám csökkentése elvét a megfelelő kísérletes modell kiválasztásával, a kísérlet átgondolt tervezésével alapozzuk meg. A felhasználni kívánt állatok csoportonkénti számát statisztikai program (sample size calculator) alapján optimalizáljuk. A beavatkozásokat csak az arra kiképzett személy végezheti, így elkerülve a kockázatát a sikertelen kísérletnek, így is csökkentve a kísérletekben felhasznált állatok számát. A kísérletek végén minden malacból szövetmintát veszünk, melyeken neuropatológiai elemzést, immunhisztokémiai kimutatásokat és molekuláris biológiai vizsgálatokat tervezünk, így elkerülve azt az irodalomban is fellelhető módszert, hogy erre a célra külön állatcsoportokat keljen felhasználni.

A kísérleti beavatkozások során az állatoknak folyamatosan adagoljuk az altatószereket és fájdalomcsillapítókat, így diszkomfort/fájdalom nem alakulhat ki egyik kísérleti fázisban sem. A táplálást infúzióval, a fertőzések elleni védelmet antibiotikumokkal biztosítjuk. A perinatális intenzív osztályokon alkalmazottakkal lényegében megegyező nem-invazív és korlátozottan invazív (artériás katéter behelyezése) módszerekkel monitorozzuk a legfontosabb életjelenségek számszerűsíthető adatait, melyeket a kísérlet során így az élettani tartományban tudunk tartani. Egyes csoportokban a humán újszülöttek perinatális aszfixiájának modellezését speciális alacsony oxigén- ill. magas szén-dioxid tartalmú gázkeverék belélegeztetésével hozzuk létre (20 perc). Az aszfixiát követő 24-72h-n keresztül gondoskodunk az oxigénellátás visszaállításáról, továbbá egyes csoportokban a lélegeztetéshez alkalmazott gázkeverékbe kevert hidrogén hatásait is vizsgáljuk. Ennek kapcsán egyes csoportokban koponyaablak kerül beépítésre, melyen keresztül egy lézeres optikai képalkotó eljárás segítségével megjelenítjük, valamint funkcionálisan jellemezhetjük az agykéreg véráramlását. A fenti módszerek kiegészítéseként egyes alcsoportokban az

emberi újszülöttek kezelésében is alkalmazott testhűtéssel kombináljuk a fenti vizsgálatokat, hogy a különböző kezelések kölcsönhatásai vizsgálhatóak legyenek. Eutanáziát követően nyert mintákon végzett szövettani és molekuláris biológiai vizsgálatok egészítik ki a kísérlet során gyűjtött adatainkat.