

MEMS mikroimplantátumok vizsgálata: *in vitro* és *in vivo* elemzés korszerű orvosbiológiai alkalmazásokhoz

BALOGH-LANTOS Zsófia

PhD Témavezetők:

Dr. HORVÁTH Ágoston Csaba, PhD

Dr. IVÁN Kristóf, PhD

A PhD Disszertáció tézisei



Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola

Budapest, 2025

1 Bevezetés

Az agy a testünk egyik legösszetettebb és legfontosabb szerve, szabályozza a kognitív képességeket, az érzelmeket, a mozgáskoordinációt és az életfunkciókat. Kiemelkedő alkalmazkodóképessége ellenére az agy számos betegsége hajlamos, beleértve a neurodegeneratív és neurológiai betegségeket, valamint a glia sejteket érintő rendellenességeket és daganatokat. Ezen betegségek, köztük az Alzheimer-kór [1], a Parkinson-kór [2] és az epilepszia [3] jelentős hatással vannak az egyének életminőségére, és világszerte egyre nagyobb terhet rónak az egészségügyi rendszerekre [4]. A neurodegeneratív betegségek gyakran genetikai, környezeti és életmódbeli tényezők kombinációjából erednek, amelyek hozzájárulnak az idegsejtek károsodásához és működési zavaraihoz. Ezek a betegségek fokozatos idegsejt vesztést, sérült ingerületátvitelt és gyulladást eredményezhetnek, ami súlyos kognitív és motoros károsodásokhoz vezet [5]–[7]. Ezen rendellenességek mögöttes mechanizmusainak tanulmányozása nem csak az agyműködés megértését javítja, hanem új terápiás beavatkozások előtt is megnyitja az utat.

Az agyi betegségek egyre nagyobb kihívást jelentenek a modern egészségügy számára, mivel a neurodegeneratív és pszichiátriai rendellenességek nemcsak a hagyományos farmakológiai kezeléseket igénylik, hanem innovatív neuromodulációs megoldásokat is. Bár az elektromos stimuláció már klinikai sikereket ért el, az optogenetika pedig jelentős előrelépést hozott az idegtudományi kutatásban, az infravörös idegi stimuláció (Infrared Neurostimulation, INS) ígéretes alternatívaként jelenik meg, mivel nem invazív módon és genetikai módosítások nélkül képes befolyásolni az idegi aktivitást [8]. A kutatások az INS hatását a mechanoszenzitív ioncsatornákhöz, különösen a Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid (TRPV) csatornákhöz kapcsolták, amelyek kulcsszerepet játszanak az idegek ingerelhetőségében és a betegségek patológiájában [9]. A fejlődés ellenére az INS mechanizmusait továbbra is kutatják, és ezen vizsgálatok egyaránt kimutatták a gerjesztő és gátló hatását [10]. Kutatócsoportunk egy olyan fotonikus beültethető eszközt fejlesztett ki, amely infravörös (Infrared, IR) besugárzást biztosít, miközben elvezeti az idegi aktivitást és a szöveti hőmérsékletet. Patkánykísérletek során az eszköz hő okozta sejtvesztés nélkül tette lehetővé a kérgi neuronok reverzibilis gerjesztését és elnyomását [11]. A disszertáció második része az infravörös neurostimulációra összpontosít, ahol nagy sűrűségű lamináris elektródafelvelek segítségével vizsgáltam az impulzus (Pulsed Wave, PW) és a folytonos üzemi (Continuous Wave, CW) infravörös stimuláció hatását az agykérgi neuronokra, altatott patkányokban. Az eredményeim azt mutatták, hogy az IR-stimuláció réteg- és sejttípus-specifikus hatásokat vált ki, az impulzusos stimuláció fokozza a neuronok tüzelését, a folytonos üzemi stimuláció pedig elnyomja az aktivitást. Ezek az eredmények értékes betekintést nyújtanak az INS biofizikai mechanizmusainak

működésébe, és rávilágítanak arra, hogy hatékony eszközként szolgálhat a neurológiai rendellenességek célzott modulációjában.

Az idegtudományi kutatások területén jelentős előrelépés az idegi felvételek elvezetésére és beavatkozásra szolgáló mikroimplantátumok fejlesztése. Ezek az eszközök, amelyek gyakran mikorelektrodahálókat vagy multimodális bioszenzorokat tartalmaznak, lehetővé teszik a kutatók számára az idegi aktivitás rendkívül pontos időbeli és térbeli megfigyelését. Az idegsejtek vagy ideghálózatok elektromos jeleinek érzékelésére való képességük nagy előnyt jelent, mivel lehetővé teszi a neurológiai rendellenességekhez kapcsolódó kóros aktivitásmintázatok azonosítását. A területen elért előrelépések ellenére a hagyományos elektródaanyagok továbbra is számos hátránnyal rendelkeznek. A hagyományos fémalapú elektródák, bár hatékonyak az idegi aktivitás elvezetésére, idővel immunválaszt, hegszövet-képződést és jelromlást okoznak [12]. Ezenkívül átlátszatlanságuk akadályozza az elektrofiziológia és az optikai képalkotó technikák integrálását, ami korlátozza az idegi hálózatok működés közbeni megfigyelésének lehetőségét. Ezeknek a kihívásoknak a leküzdésére a kutatók biokompatibilis, rugalmas és optikailag átlátszó mikorelektrodahálókat fejlesztésén dolgoznak. Az elektrofiziológia és a kétfoton képalkotás integrálása egymást kiegészítő térbeli és időbeli információt nyújt, lehetővé téve az idegi hálózat és aktivitás mélyebb megértését. A disszertáció első része a tiolén-akrilát alapú alakemlékező polimerből (Shape Memory Polymer, SMP) készült átlátszó, rugalmas mikroelektrokortikográfiás (microECoG) eszköz optikai tulajdonságainak és hosszú távú csúcspotenciál észlelési teljesítményének értékelésére fókuszál. Ezt az eszközt úgy terveztük, hogy kompatibilis legyen a kétfoton-mikroszkópiával, lehetővé téve az egyidejű optikai képalkotást és az elektrofiziológiai elvezetést. Az eredményeim azt mutatják, hogy az eszköz nem okoz jelentős optikai torzulást, és lehetővé teszi a csúcspotenciálok megbízható észlelését hosszabb időn keresztül, legalább hét hétig. A hosszú távú idegi megfigyelés stabilitásának bizonyításával ez a kutatás hozzájárul a krónikus multimodális vizsgálatokhoz szükséges minimálisan invazív neurotechnológiák fejlesztéséhez.

Az idegrendszeri jelelvezetés és moduláció fejlett neurotechnológiáinak integrálása révén ez a kutatás új lehetőségeket nyit meg az agyműködés mélyebb megértése, valamint a terápiás megközelítések továbbfejlesztése előtt. Az eredmények hozzájárulnak a neurotechnológiai eszközök továbbfejlesztéséhez, lehetőséget teremtve a neurológiai rendellenességek precíz és minimálisan invazív kezelésére.

2 Első tézis csoport

Nagy sűrűségű, lamináris elektrofiziológiai felvételeket készítettem Neuropixels elektróda segítségével, hogy megvizsgáljam az agykéreg válaszát impulzusos és folytonos üzemi infravörös besugárzásra kifejlett Wistar patkányokban ($n = 8$). Ebben a kutatásban 7549 egysejt aktivitást vezettem el altatott patkányoktól impulzus (1 Hz, 10 Hz, 50 Hz, 100 Hz, 500 Hz) és folytonos üzemi infravörös stimuláció során. Az ingerlést a szomatoszenzoros kéreg 5. rétegében elhelyezett optróddal alkalmaztam. Az ingerlés sejtek tüzelési gyakoriságára gyakorolt hatását vizsgáltam a különböző agykérgi rétegekben és sejttypusokban, valamint elemeztem a neuronális válasz időbeli dinamikáját.

A téziscsoporthoz kapcsolódó publikációk: [J1]

A téziscsoporthoz kapcsolódó konferencia posztok: [P1]–[P3]

Tézis I.1 *Megmutattam, hogy a folytonos üzemi stimuláció nagyobb arányban csökkentette az idegsejtek tüzelési gyakoriságát, míg az impulzus üzemi stimuláció inkább az aktivitás fokozódását idézte elő. Az aktivitás növekedést mutató idegsejtek közel megduplázták tüzelési gyakoriságukat a stimuláció ideje alatt, míg az aktivitás csökkenést mutató sejtek esetében átlagosan mintegy 40%-os csökkenés volt megfigyelhető. Ezenkívül a folytonos üzemi stimuláció jelentősen nagyobb változásokat váltott ki a tüzelési gyakoriságban, mint az impulzus üzemi stimuláció a vizsgált frekvenciákon.*

Ez a kutatás olyan kísérleti adatok elemzésén alapul, amelyek altatott patkányokon történtek, és amelyek során egyidejűleg használtunk optródot és nagy sűrűségű (Neuropixels) elektródát, hogy feltérképezzük az agykéreg piramis sejtjeinek és interneuronjainak válaszát az infravörös stimulációra. A kérgi rétegek mentén jelentkező reakciók közötti különbségek vizsgálatához folytonos üzemi és impulzusos infravörös sugárzást alkalmaztunk. A kísérleteket nyolc kifejlett Wistar patkányon (5 nőstény) végeztük, a csúcspotenciálokat a KiloSort3 segítségével észleltem, és kézzel válogattam a hullámforma jellemzői és a SpikeInterface-ben számított mérőszámok (jelenléti arány, ISI violation, amplitúdó cutoff) alapján. Minden egyes egysejt aktivitás esetében a viszonylagos tüzelési gyakoriság változását az alapvonal időszakhoz képest tíz másodperces intervallumokban számoltam ki minden ON-periódusra (stimuláció, infravörös fény be van kapcsolva), ahogyan a 2.1 egyenletben látható.

$$\text{Viszonyított Tüzelési Gyakoriság} = \frac{\text{Tüzelési Gyakoriság} - \text{Alapvonal}}{\text{Alapvonal}} \quad (2.1)$$

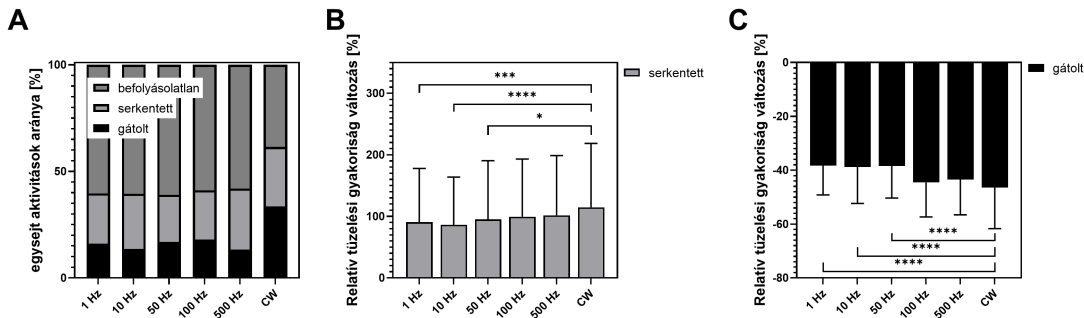
Az alapvonal tüzelési gyakoriságot az OFF periódusok (spontán agykérgi aktivitás)

utolsó két percben mért átlagos tüzelési gyakoriságként határoztam meg, amely megelőzte az ON periódusokat (IR stimulációval kapcsolatos aktivitás). Az adatok minőségének biztosítása érdekében az egysejt aktivitásokat az alap tüzelési gyakoriság alapján is szűrtem. Ehhez a küszöbértéket az alapvonal eloszlása szerint határoztam meg. Az alsó küszöbértéket a következőképpen állapítottam meg: $10. \text{ percentilis} - 3 \times \text{percentilisek közötti tartomány}$, ahol a percentilisek közötti tartományt a 90. és 10. percentilis közötti különbség adja. A felső küszöbértéket hasonló módon határoztam meg: $90. \text{ percentilis} + 3 \times \text{percentilisek közötti tartomány}$. Ezen küszöbértékek alkalmazásával az adatok körülbelül 4 %-át ($n = 322$) azonosítottam és távolítottam el, mint kiugró értékeket.

A stimuláció hatásának vizsgálata érdekében az egysejt aktivitásokat a viszonylagos tüzelési gyakoriság változása alapján három kategóriába soroltam: gátolt (suppressed), serkentett (increased) vagy befolyásolatlan (unaffected) aktivitás. Ezt a besorolást a tüzelési gyakoriság változásának mértéke alapján határoztam meg. Egy adott egysejt aktivitást serkentettnek tekintettem, ha a tüzelési gyakorisága több mint 20%-kal növekedett az alapértékhez képest az ON periódusok legalább 60%-ában, gátoltnak, ha a tüzelési gyakorisága legalább 20%-kal csökkent, és befolyásolatlanak, ha a tüzelési gyakoriság a -20% és 20% közötti tartományba esett. A több csoport közötti különbségek elemzésére ANOVA és Kruskal–Wallis tesztet végeztem (szignifikanciaszint: $p < 0.05$) a GraphPad Prism szoftverrel (Prism v.9.5.1). Ha az összesített modell szignifikáns eredményt mutatott, a paraméteres és nem paraméteres tesztekhez Dunnett-, Dunn- és Tukey-tesztet alkalmaztam utólagos (post-hoc) elemzésként, hogy az egyes csoportok közötti specifikus különbségeket értékeljem. Az ANOVA esetében Dunnett-tesztet használtam a kontrollcsoporttal való összehasonlításhoz, míg Tukey-tesztet alkalmaztam minden csoport egymással való összehasonlítására. A Kruskal–Wallis tesztnél, ha az összesített modell szignifikáns eredményt adott, Dunn-tesztet végeztem a csoportok közötti különbségek meghatározására.

A 2.1A ábra szemlélteti az egyes kategóriákba sorolt neuronok százalékos arányát a különböző stimulációs protokollok során. Az egysejt aktivitások többségének tüzelési gyakorisága nem változott jelentősen az infravörös stimulációs protokoll teljes időtartama alatt, kivéve, amikor folytonos üzemű stimulációt alkalmaztunk. Amikor a sejtek reagáltak a stimulációra, az impulzusos ingerlés inkább fokozta, mint csökkentette az egyes sejtek aktivitását. Ezzel szemben a folytonos üzemű stimuláció nagyobb arányban eredményezett aktivitáscsökkenést. A 2.1B és C ábrák az átlagos tüzelési gyakoriság változását mutatják azoknál az egysejt aktivitásoknál, amelyek aktivitása vagy csökkent, vagy növekedett. Az infravörös stimuláció által aktivált sejtek tüzelési gyakorisága átlagosan megduplázódott az alapértékhez képest, míg a gátolt sejtek tüzelési gyakorisága körülbelül 40%-kal csökkent. Azok az egysejt aktivitások, amelyek növekedett aktivitást mutattak a stimuláció hatására, szignifikánsan nagyobb tüzelési gyakoriság-változást mutattak folytonos üzemű stimuláció esetén, mint impulzus üzemű stimuláció során (1 Hz, 10 Hz, 50 Hz) (Kruskal–Wallis teszt: $p < 0.0001$). A csökkent aktivitást mutató egysejt aktivitások szignifikánsan alacsonyabb tüzelési gyakoriságot mutattak folytonos

üzemű stimuláció során, mint az 1 Hz, 10 Hz és 50 Hz frekvenciájú stimuláció esetén (Kruskal-Wallis teszt: $p < 0.0001$).



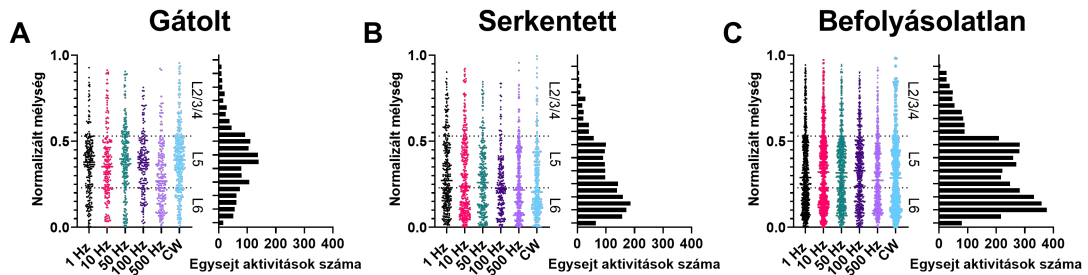
2.1. ábra. Az infravörös ingerlés hatása a tüzelési gyakoriságra. A) Az egysejt aktivitások százalékos eloszlása a gátolt (suppressed), serkentett (increased) és befolyásolatlan (unaffected) aktivitású sejtek között az egyes infravörös stimulációs frekvenciák esetén. B) A serkentett aktivitást mutató, és C) a gátolt aktivitást mutató sejtek tüzelési gyakorisága. Szignifikáns különbség mutatkozott a folytonos üzemű stimuláció és az 1 Hz, 10 Hz, valamint 50 Hz frekvenciájú stimuláció között mind a serkentett, mind a gátolt aktivitást mutató egysejt aktivitások esetében. A hibasávok a szórást (standard deviation) jelölik. (Kruskal-Wallis teszt: $*p < 0.05$, $**p < 0.001$, $***p < 0.0001$)[J1].

Tézis I.2 Megállapítottam, hogy a folytonos üzemű infravörös stimuláció kiváltott hatása függ attól, hogy melyik kérgi rétegben vizsgáljuk. Szignifikánsan nagyobb mértékű elnyomást tapasztaltam a felszíni és bemeneti rétegekben (2/3/4 rétegek) a mélyebb rétegekhez (5. és 6. rétegek) képest.

A Neuropixels elektróda elvezetési pontjainak agyszövetbeli mélységét az agykérgi populációs aktivitás és Nissl-festett agymetszetek alapján határoztuk meg. Az 1. réteget kizártam, mivel itt csak ritkán fordultak elő egysejt aktivitások. A 2., 3. és 4. rétegeket egy csoportba soroltam, mert a határok nehezen meghatározhatók, és az altatás alatt alacsony volt az idegi aktivitásuk ($\sim 650 \mu m$ vastag). Az 5. réteg ($\sim 450 \mu m$) nagy piramissejteket tartalmazott, és ez mutatta a legerősebb aktivitást. A 6. réteg ($\sim 600 \mu m$) gyengébb tüzelési gyakoriságot mutatott, és a fehérállománytól alacsonyabb aktivitása és rövid tüzelési jelalakjai különböztették meg. Az egysejt aktivitásokat ahhoz a réteghez soroltam, ahol a csúcspotenciáljuk legnagyobb amplitúdója jelentkezett. A mélységnormalizálást az állatok között az irodalmi adatok alapján végeztem el. Az egyes rétegeket egy 0–3 mélységi skálára igazítottam, amelyet később 0–1 közötti tartományra normalizáltam a vizualizáció érdekében.

Az impulzus üzemű stimuláció során az egysejt aktivitások többsége minden rétegben befolyásolatlan maradt (felszíni/bemeneti rétegek: 63.54%, 5. réteg: 61.92%, 6. réteg: 63.71%). Ezzel szemben a folytonos üzemű stimuláció szignifikánsan növelte az ingerelt sejtek arányát, különösen a gátolt aktivitású neuronok esetében (felszíni/bemeneti rétegek: 47.83%, 5. réteg: 35.82%, 6. réteg: 23.72%).

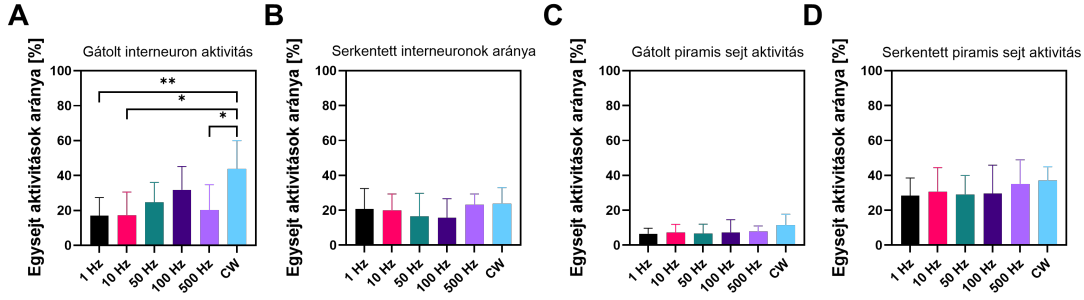
A tüzelési gyakoriság változásai a folytonos üzemű stimuláció során voltak a legszembe-
tűnőbbek, különösen a felszíni/bemeneti rétegekben és az 5. rétegben, ahol szignifikáns
aktivitásnövekedést figyeltem meg (Kruskal-Wallis: $p=0.0106$, $p<0.0001$). A gátolt ak-
tivitást mutató sejtek tüzelési gyakorisága minden rétegben szignifikánsan csökkent a
folytonos üzemű stimuláció során az alacsonyabb frekvenciájú ingerléshez képest ($p=0.0004$
és $p<0.0001$ között). A 6. rétegben kevesebb gátolt egysejt aktivitás volt megfigyelhető, és
több sejt mutatott serkentett aktivitást. A 2.2 ábra szemlélteti, hogy a gátolt sejtek főként
a felszíni/bemeneti rétegekben és az 5. rétegben koncentráálódtak, míg a befolyásolatlan
aktivitású sejtek maradtak többségben minden rétegben.



2.2. ábra. Az infravörös idegi ingerlésre adott válaszokat mutató egysejt aktivitások elosz-
lása különböző frekvenciákon, agykérgi mélység szerint ábrázolva. A) Gátolt
(suppressed) válaszok B) serkentett (increased) válaszok C) befolyásolatlan
(unaffected) válaszok. Minden pont egy egyetlen idegsejtet reprezentál. Az
y-tengely a neuronok normalizált rétegen belüli mélységét mutatja, a szaggatott
vonalak pedig a kérgi rétegek határait jelzik. Az egyes diagramok mellett egy
eloszlásdiagram látható az y-tengely mentén, amely a különböző válaszkatego-
riákba tartozó neuronok mélységi eloszlását ábrázolja [J1].

Tézis I.3 *Megmutattam, hogy az ingerlési frekvencia jelentősen befolyásolja az interneu-
ronok és a piramis sejtek aktivitását: a magasabb stimulációs frekvenciák alkalmazásánál
megnövekedett az aktivitás a serkentett sejtekben, és csökkent a gátolt sejtekben. Az inter-
neuronok esetében több sejt mutatott aktivitás csökkenést, míg a piramis sejtek esetében
aktivitás fokozódás volt megfigyelhető a sejtek többségében.*

Az agykérgi neuronokat serkentő piramis sejtekre (principal cells) és gátló interneuro-
nokra osztályoztam az extracelluláris csúcspotenciáljuk időtartama alapján. A rövidebb
tüzelési hullámok interneuronokra, míg a hosszabbak piramis sejtekre utalnak. Az egyes
egysejt aktivitások megkülönböztetéséhez kiszámítottam a potenciálszint minimuma és
maximuma közötti időtartamot (trough-to-peak time). Az eloszlás bimodálisnak bizonyult
(Hartigan-féle dip teszt, $p=0.0046$), ami két jól elkülöníthető csoport jelenlétét igazolta.
Mivel az eloszlások egyedenként eltértek, az egyes állatokra külön-külön, manuálisan
állapítottam meg a küszöbértékeket, amelyek 0.41 és 0.61 ms között változtak. Azok
az egysejt aktivitások, amelyek trough-to-peak ideje meghaladta a küszöbértéket, pi-
ramis sejtként lettek besorolva, míg az ennél rövidebb időtartamot mutató egységek
interneuronokként lettek azonosítva.



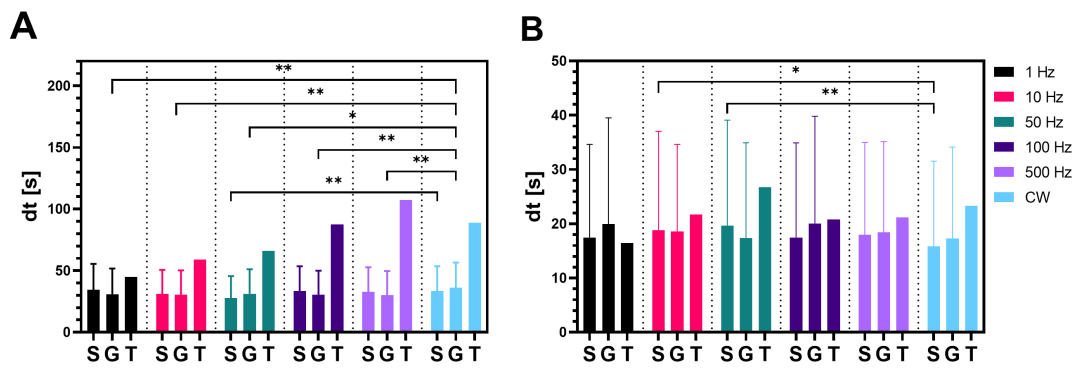
2.3. ábra. Az infravörös ingerlés hatása az interneuronokra és a piramis sejtekre. A) A gátolt interneuronok százalékos aránya. Szignifikáns különbség mutatkozott az 1 Hz, 10 Hz, 500 Hz és a folytonos üzemi stimuláció között a gátolt interneuronok számában. B) A serkentett aktivitást mutató interneuronok százalékos aránya. C) A gátolt piramis sejtek százalékos aránya. D) A serkentett aktivitást mutató piramis sejtek százalékos aránya. A hibaszávok a szórást jelölik. (Kruskal-Wallis teszt: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$)[J1].

Az egyes stimulációs típusok esetében meghatároztam a gátló interneuronok és serkentő piramis sejtek azon hányadát, amelyek gátolt vagy serkentett aktivitást mutattak. Eredményeim szerint az interneuronok nagyobb arányban mutattak gátolt aktivitást ($23.17\% \pm 13.2\%$) mint serkentett (20% $\pm 10.11\%$), míg a piramis sejtek esetében ennek az ellenkezője volt megfigyelhető: több sejt mutatott serkentett aktivitást ($27.85\% \pm 9.91\%$) mint gátoltat ($12.98\% \pm 9.45\%$) (2.3A-D ábra). Az interneuronok és piramis sejtek aránya, függetlenül attól, hogy gátolt (2.3A és C ábra) vagy serkentett aktivitást mutattak (2.3B és D ábra), a stimulációs frekvencia növekedésével látszólag növekedett. Szignifikáns eltérés azonban csak a gátolt interneuronok esetében volt kimutatható, ahol az 500 Hz, 10 Hz és 1 Hz stimuláció szignifikánsan különbözött a folytonos üzemi stimulációtól (Kruskal-Wallis teszt: $p = 0.0076$). Összegezve, az egyes sejtípusok vizsgálata azt mutatta, hogy az interneuronok nagyobb mértékű gátolt aktivitást mutattak, mint serkentett, míg a piramis sejtek esetében fordított mintázat volt megfigyelhető, ahol több sejt mutatott serkentett aktivitást, mint gátoltat. A tüzelési gyakoriság változásai is eltérő mintázatokat mutattak. Azoknál a piramissejteknél, amelyek serkentett aktivitást mutattak, a tüzelési gyakoriság a stimuláció frekvenciájának növekedésével együtt emelkedett. Ezzel szemben a gátolt aktivitást mutató piramissejtek esetében a tüzelési gyakoriság a stimuláció gyakoriságának növekedésével csökkent. Az interneuronok esetében nem volt jelentős növekedés vagy csökkenés a tüzelési gyakoriságban, ugyanakkor a viszonyított tüzelési gyakoriság a folytonos üzemi stimuláció során volt a legmagasabb azoknál az interneuronoknál, amelyek serkentett aktivitást mutattak, míg a legalacsonyabb értékeket a gátolt interneuronoknál figyeltem meg.

Tézis I.4 Megállapítottam, hogy a folytonos üzemi infravörös stimuláció esetén, az impulzus üzemi stimulációhoz képest szignifikánsan hosszabb a tüzelési gyakoriság felfutási ideje. A lecsengési idők ezekhez képest következetesen gyorsabbak voltak. Ez rámutat az idegsejtek válaszainak melegítéshez kapcsolódó egyedi időbeli dinamikájára. Az felfutási idő az öt különböző stimulálási periódus során is konzisztens maradt.

Az infravörös stimuláció által kiváltott hőmérsékletváltozások és az idegsejtek tüzelési gyakorisága közötti időbeli kapcsolat vizsgálata kulcsfontosságú, mivel ezt a szempontot a szakirodalom csak korlátozottan tárgyalja. Az idegi aktivitás változásainak elemzése a gátlás és a serkentés során, valamint annak vizsgálata, hogy ezek a dinamikák hogyan korrelálnak a megfelelő hőhatásokkal, új betekintést nyújthat az infravörös idegi ingerlés mechanizmusába, és elősegítheti az optimalizált stimulációs protokollok kialakítását. A 2.4 ábra ezeket a válaszidőket mutatja be a különböző stimulációs frekvenciák és próbák során. Az ON periódus alatt a kérgi hőmérséklet 90%-ának eléréséhez szükséges idő (felfutási idő) minden stimulációs frekvenciánál konzisztensen nőtt (2.4A ábra). Az első ON periódusban a gátolt aktivitást mutató egysejt aktivitások viszonylagos tüzelési gyakoriságának felfutási ideje szignifikánsan hosszabb volt a folytonos üzemi stimuláció esetén, mint az impulzusos infravörös fény esetén (Kruskal-Wallis teszt: $p = 0.0007$). Az adatok továbbá azt mutatták, hogy a serkentett aktivitást mutató egysejt aktivitások esetében a felfutási idő folytonos üzemi stimulációnál szignifikánsan hosszabb volt, mint 50 Hz stimuláció esetén (Kruskal-Wallis teszt: $p = 0.0002$).

A stimulációs próbák után is megvizsgáltam a hőmérséklet és a tüzelési gyakoriság változásának sebességét. A 2.4B ábra azt mutatja, hogy mennyi idő alatt éri el a hőmérséklet a maximális értékének 10%-át, miután a fényt kikapcsolták (lefutási idő). Érdekes módon a hőmérséklet lefutási ideje nem mutatott szignifikáns eltérést a különböző stimulációs frekvenciák között, és különösen figyelemre méltó, hogy lényegesen gyorsabb volt, mint a hőmérséklet felfutási ideje (amint azt a 2.4A ábra mutatja). Megvizsgáltam továbbá azt is, hogy mennyi idő alatt éri el a tüzelési gyakoriság változás a 10%-át az első OFF periódus során. Megfigyelhető, hogy a lefutási idő rövidebb volt a folytonos üzemi stimuláció esetén, mint az impulzusos stimulációnál, mind a serkentett, mind a gátolt aktivitást mutató egysejtes egységek esetében. A serkentett egysejt aktivitások esetében az eredmények azt mutatták, hogy a lefutási idő szignifikánsan rövidebb volt folytonos üzemi stimulációnál, mint 10 Hz és 50 Hz stimuláció esetén (Kruskal-Wallis teszt: $p = 0.0094$). A gátolt aktivitást mutató egysejt aktivitások esetében azonban nem volt szignifikáns különbség a lefutási idők között, bár a folytonos üzemi stimuláció még mindig a legrövidebb lefutási időt eredményezte.



2.4. ábra. Egysejt aktivitások felfutási és lefutási ideje. A) Az első stimulációs próba során a serkentett (S) és gátolt (G) aktivitást mutató egysejt aktivitások felfutási ideje minden stimulációs frekvencián. A felfutási idő szignifikánsan hosszabb volt, amikor a sejteket folytonos üzemű fénnel stimuláltuk, mint amikor 50 Hz-es stimulációt alkalmaztunk. (T) Az az idő, amely a stimuláció kezdetétől számítva szükséges ahhoz, hogy az agykérgi hőmérséklet elérje a maximális érték 90%-át, egy mérés alapján meghatározva, minden IR stimulációs frekvencia esetében. B) A serkentett (S) és gátolt (G) aktivitás lefutási ideje az első stimulációs próba után. A lefutási idő szignifikánsan rövidebb volt, amikor az egysejt aktivitásokat folytonos üzemű fénnel stimuláltuk, mint amikor 10 Hz és 50 Hz stimulációt alkalmaztunk. A hibasávok a szórást jelölik. (Kruskal-Wallis teszt: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$) [J1].

3 Második tézis csoport

Ebben a kutatásban egy átlátszó mikroECoG-eszközt mutattunk be, amely biokompatibilis, rugalmas, átlátszó polimer szubsztrátként tiolén-akrilát alakemlékező polimert, valamint vezető réteggként arany és SIROF réteget és Parylene C tokozóanyagot tartalmaz. Ez az eszköz 115 μm átmérőjű elvezetőpontokat tartalmaz, amelyek 400 μm távolságra vannak egymástól. Az SMP-alapú mikroECoG eszköz hatását a kétfotonos képalkotásra fluoreszcens mikrogöngyök és hippocampusz metszetek *in vitro*, valamint hosszú távú egér agykérgi ($n=3$) relatív intenzitásváltozás-mérések *in vivo* elemzésével értékeltem. Továbbá azt is tanulmányoztam, hogy az SMP mikroECoG hosszabb időszakokon át képes-e egysejt szintű aktivitást rögzíteni az egerek hippocampuszából ($n=7$).

A téziscsoportozhoz kapcsolódó publikációk: [J2], [J3]

A téziscsoportozhoz kapcsolódó konferencia posztetek: [P4], [P5]

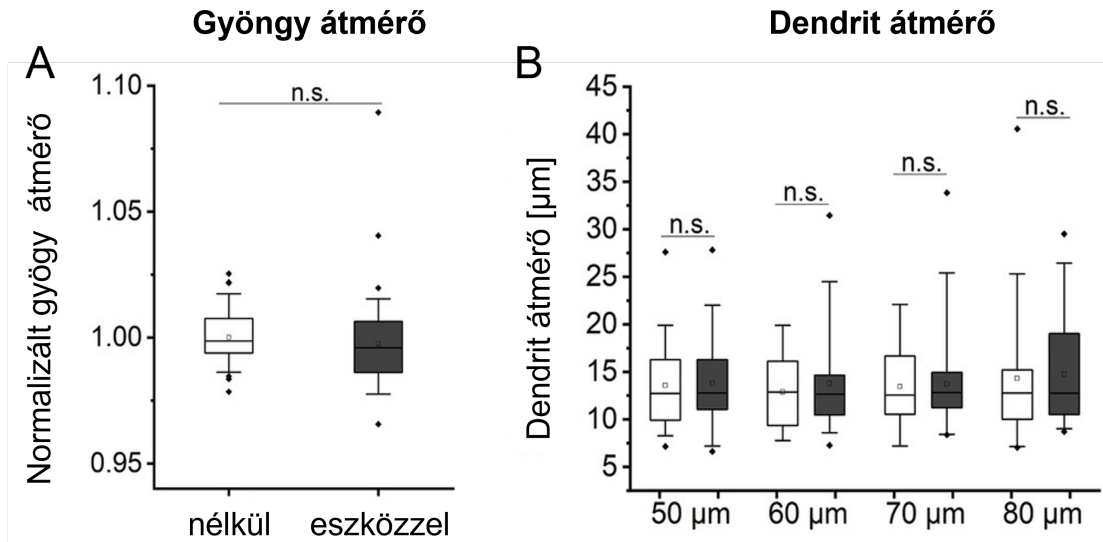
Tézis II.1 *Fluoreszcens mikrogöngyök segítségével kimutattam, hogy az SMP-alapú mikroECoG eszköz nem okoz jelentős optikai torzítást a kétfoton mikroszkópos felvételeken. Továbbá a hippocampális szeleteken mért dendritek átmérői az egyes képalkotási mélységekben az eszköz jelenléte nélkül és az eszközön keresztül vizsgálva is változatlanok maradtak, ami arra utal, hogy a finom idegi struktúrák nagy pontossággal megjeleníthetők az eszköz használatával is, ami megőrzi a magas felbontású, multimodális képalkotáshoz szükséges optikai tisztaságot.*

Az átlátszó alakemlékező polimerek, mint például a hőre keményedő tiolén-akrilát, szobahőmérsékleten merevebbek, míg testhőmérsékleten rugalmasakká válnak. Ez a hőmérsékletre adott reakció megkönnyíti a sebészeti beültetést, mivel az anyag a beültetés után meglágyul, így minimalizálva a szövetek károsodását. A beültetés után az anyag rugalmassági modulusa minimális folyadékfelvétellel ($< 0.3\%$) 1 GPa-ról 18 MPa-ra csökken, ami biztosítja a stabilitást [13]. A 18 μm vastagságú, 31 vezető csatornával rendelkező eszközt a Qualia Labs, Inc. gyártotta és a Pázmány Péter Katolikus Egyetemen véglegesítették.

Az optikai torzulás értékeléséhez kétfotonos képalkotást végeztünk üveglemezek közé zárt 6 μm átmérőjű fluoreszcens göngyökkel. A képalkotást az eszközön keresztül és anélkül is elvégeztük, biztosítva a következetes fókuszmélységet. A göngyök észlelését és a méretelemzését MATLAB szkriptek segítségével végeztem, az intenzitásinteken alapuló adaptív és globális küszöbértékek alkalmazásával. A göngyök középpontjának

és sugarának azonosítására Hough-transzformációt alkalmaztam, biztosítva a zajjal és a megvilágítás változásaival szembeni robusztusságot. Az elemzést MATLAB-ban készítettem, míg a gyöngyök méretének összehasonlítását Student-féle párosított t-próbával ($\alpha = 0.05$) végeztem az OriginPro-ban.

A 3.1A ábra a gyöngyök átmérőjének dobozdiagramját mutatja, az értékeket az eszköz nélkül megfigyelt átlagos átmérőre normalizálva ($5.6651 \pm 0.0066 \mu m$). A Student-féle párosított t-próbát 0,05-ös szignifikanciaszinten végeztem el. Az eredmények nem mutattak szignifikáns különbséget a gyöngyök átmérőjében a két csoport között ($t(67) = 1,08$, $p = 0,29$, átlagos eltérés: $0,0142 \mu m$). Ezek az eredmények alátámasztják hipotézisemet, miszerint az SMP-alapú microECoG eszköz nem okoz jelentős optikai torzulást. Összességében a gyöngyök méretei az eszközön keresztül és anélkül is konzisztensek maradtak, és közel megegyeztek a névleges gyöngymérettel, ami azt jelzi, hogy a pontosságot elsősorban a képalkotó rendszer felbontási határa, és nem az eszköz jelenléte befolyásolja.



3.1. ábra. A gyöngyök és dendritek átmérője. A) Ugyanazon gyöngyök normalizált átmérője az őket fedő microECoG eszköz nélkül ($n = 68$) és azon keresztül vizsgálva ($n = 68$). B) Az azonos látómezőből, de különböző mélységből származó *in vitro* metszeteken mért nyúlványok átmérője. Az üres dobozdiagramok a metszetet fedő eszköz nélkül végzett méréseket, míg a kitöltött dobozdiagramok az eszközön keresztül végzett méréseket mutatják. A dobozdiagram talpai az 5. és 95. percentiliseket jelölik, a kiugró értékeket pedig a $\blacklozenge$ szimbólum jelöli [J2].

Az *in vitro* képek egy Thy1-GCaMp6f transzgén egér hippocampuszáról készültek. Az elemzést egy saját fejlesztésű MATLAB szkript segítségével végeztem el. Először felosztottam a képeket átfedő csempékre, majd ezeken Gauss-szűrést alkalmaztam a zaj csökkentése érdekében. Morfológiai műveleteket, köztük az *imclose* függvényt használtam a nyúlvány struktúrák kiemelésére. Egy vízválasztó (watershed) algoritmus szétválasztotta az észlelt objektumokat, és a nyúlványokat a körkörösségi küszöbértékek alapján azonosítottam. Miután az észlelt struktúrákat rávetítettem az eredeti koordinátáikra, az összefüggő komponenseket méret szerint szűrtem (50-1000 pixel). Ezek után a pixel-mikron átváltás lehetővé tette a pontos dendritátmérő mérését. A nyúlványátmérők

statisztikai összehasonlítását Student-féle kétmintás t-próbával ($\alpha = 0.05$) végeztem az OriginPro programban. A részletes struktúrák leképezhetőségének vizsgálatához mértem a nyúlványok átmérőjét a microECoG eszköz jelenlétében és annak hiányában is. A hippokampusz területéről készült képeken azonosítottam be a nyúlványokat, és a képalkotást úgy állítottuk be, hogy az ezekkel párhuzamos legyen, így minél több struktúrát észlelni tudjunk. A 3.1B ábra az észlelt nyúlványok átmérőjét mutatja ugyanazon látómezőből (Field-of-View, FOV), a metszet felszínétől különböző mélységekben. Az észlelő algoritmus 81 nyúlványt azonosított az eszköz nélküli képeken és 112 nyúlványt az eszközön keresztül. A statisztikai elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget a nyúlványok átmérőjében a két csoport között ugyanazon a FOV-on belül, $\alpha = 0.05$ szignifikanciaszinten.

Eredményeim összességében megerősítik, hogy az átlátszó SMP microECoG optikai teljesítménye megfelel a krónikus multimodális kísérletek szigorú követelményeinek. Ez az eszköz lehetővé teszi a kétfoton-mikroszkópia és az agykérgi elektrofiziológia hosszú távú integrációját, megnyitva az utat az egészséges és beteg állapotokban az idegi dinamikát feltáró jövőbeli tanulmányok előtt.

Tézis II.2 *Megmutattam, hogy a GCaMP6f-jelölt neuronok háttérfluoreszcenciához viszonyított relatív intenzitásváltozásai 22 héten keresztül konzisztensen kimutathatóak voltak, és az éber, szabadon mozgó egereken végzett kétfotonos képalkotás során nem volt megfigyelhető szignifikáns eltérés. Eredményeim azt jelzik, hogy a microECoG eszköz hosszú távon stabil, nagy felbontású multimodális képalkotást tesz lehetővé, jelentős optikai jel degradáció nélkül.*

A hosszú távú optikai teljesítmény értékeléséhez a felbontás és a torzítás hatásait a sejttetek relatív fluoreszcencia-intenzitás változásainak elemzésével vizsgáltam *in vivo* képeken. A szegmentáláshoz kétfotonos felvételeket (3–10 perc) átlagoltam, majd egy MATLAB-alapú algoritmust alkalmaztam a sejttetek észlelésére, 0.4-es küszöbértékkel. A kivont fluoreszcenciajeleket Gauss-szűrővel simítottam ($\sigma = 5$), majd relatív intenzitásváltozásra konvertáltam az alábbi módon:

$$\delta F = \frac{f - f_0}{f_0} \quad (3.1)$$

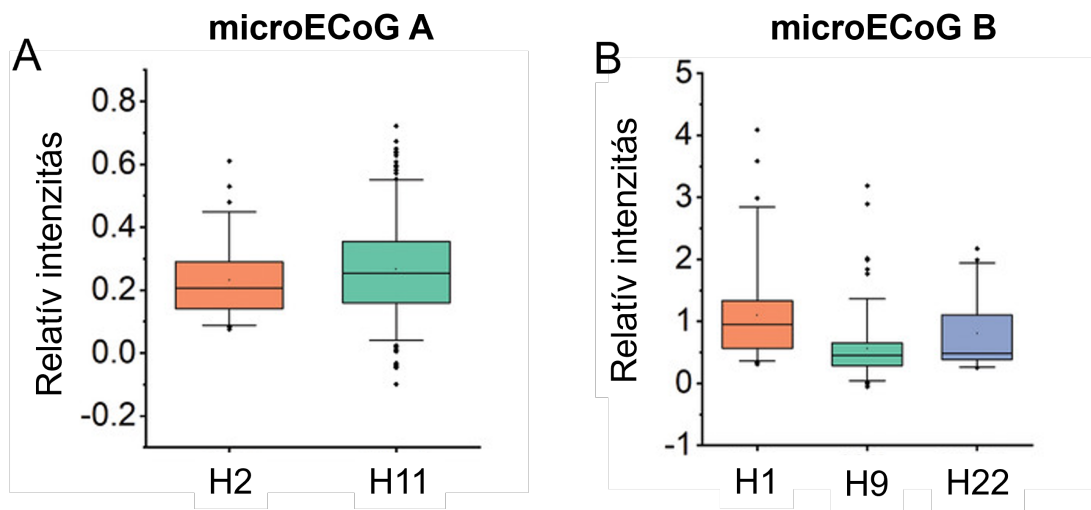
ahol f_0 a háttér fluoreszcencia és f a sejttetek átlag fluoreszcencia értéke. A háttér fluoreszcenciát a kép fluoreszcenciájának alsó 8. percentiliséből határoztam meg. Az eredményeket dobozdiagram segítségével szemléltettem, ahol a talpak az 5. és 95. percentiliseket jelölik. A kiugró értékeket $\blacklozenge$ szimbólum jelöli, az átlagokat pedig négyzet ($\square$). Minden ábrát az OriginPro programmal készítettem. A statisztikai összehasonlítás Student-féle kétmintás t-próbával ($\alpha = 0.05$) végeztem az OriginPro programban.

A beültetés után több alkalommal, 22 héten keresztül képalkotó vizsgálatokat végeztünk. A megjelölt neuronok már az első képeken (1-2 héttel a beültetés után) láthatóak voltak, és a háttérhez viszonyított világos kontrasztjuk a kísérlet során végig megmaradt.

A képalkotás stabilitásának számszerűsítése érdekében minden egyes mérési napon elemeztem az automatikusan észlelt neuronok fluoreszcencia-intenzitását a háttér-fluoreszcenciához

viszonyítva. Az A eszköz (arany és SIROF vezető réteg) esetében a relatív intenzitásváltozások stabilak maradtak a kísérletek során, és nem voltak szignifikáns különbségek a mérési napok között (Student-féle t-próba: $t(65) = -0.79$, $p = 0.43$) (3.2A ábra). Ezzel szemben a B eszköz (arany vezető réteg) szignifikáns eltérést mutatott a relatív intenzitásban a mérési napok között (egy szempontos ismételt varianciaanalízis (ANOVA), OriginPro: $F(1.72, 96.15) = 16.99$, $p \ll 0.05$). Az átlagos relatív intenzitás azonban a mérési időszak során végig 0.5 felett maradt (3.2B ábra).

Mivel mindkét eszköz esetén ugyanaz a tiolén-akrilát hordozóanyag helyezkedett a fényútban, feltételezhető, hogy a képalkotási teljesítményben megfigyelt különbségek elsősorban olyan tényezőkből adódnak, mint a GCaMP6f expressziójának eltérései, nem pedig magából a mikroECoG eszközökből.



3.2. ábra. Relatív intenzitásváltozások a microECoG A és B eszközön keresztül, két reprezentatív állatból. A) Mérések az A eszközön keresztül. Hosszú távú kétfotonos relatív intenzitásváltozás a háttérintenzitáshoz képest ($n_{W2} = 66$; $n_{W11} = 254$) (W: hét). A különböző dobozdiagramok különböző napokon végzett méréseket ábrázolnak. B) A B eszközön keresztül végzett mérések. ($n_{W1} = 67$; $n_{W22} = 57$). A dobozdiagramok különböző mérési napokat ábrázolnak. A dobozdiagram talpai az 5. és 95. percentilisek, a $\blacklozenge$ pedig a kiugró értékek [J2].

Tézis II.3 *Megmutattam, hogy az SMP microECoG megbízható, hosszú távú elektrofiziológiai elvezetési képességekkel rendelkezik, beleértve az egysejt aktivitás észlelését is, legalább hét héten keresztül, az in vivo adatok alapján.*

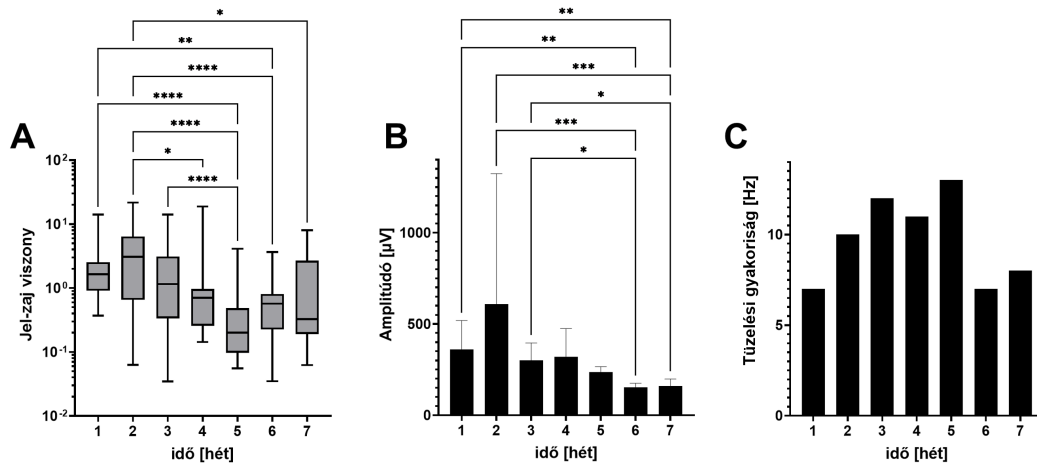
A kísérletekhez GCaMP6-ot expresszáló transzgén kifejtett egereket (16-54 hetesek, $n = 4$ hím, $n = 3$ nőstény) használtunk. A hippocampusz felett 3 mm-es kraniotómiát nyitottunk, eltávolítottuk a felette lévő kéregállományt, és a hippocampusz felszínére tiolén-akrilát mikroelektrodot helyeztünk, amelyet egy szilikon alapú mélyagyi adapterrel rögzítettünk. Az elektrofiziológiai jeleket RHD2132 erősítővel vezettük el (0,1 Hz-7,5 kHz sávszélesség, 20 kHz mintavételi frekvencia). A csúcspotenciálok észlelését Kilosort3 segítségével végeztem, és manuálisan ellenőriztem a Phy-ban. A klasztereket többsejt

aktivitásként (Multi-unit activity, MUA) vagy egysejt aktivitásként (Single-unit activity, SUA) osztályoztam a hullámforma jellemzői, az amplitúdó eloszlása és az autokorrelogram-elemzés alapján. SpikeInterface-t használtam a válogatás teljesítményének értékelésére a presence ratio (a hiányos egységek észlelése), a csúcspotenciálok közötti intervallum (ISI) megsértése (a kontamináció jelzése) és az amplitúdó cutoff (a kihagyott csúcspotenciálok mérése) révén. A jel-zaj viszonyt és az autokorrelogramokat SpikeInterface, Python és MATLAB szkriptekkel elemeztem. A hullámforma megjelenítése a Spikes (Cortex-lab) és a MATLAB segítségével történt, míg a tüzelési gyakoriság, az amplitúdóeloszlás és a csúcspotenciál számok kiszámítása MATLAB segítségével készült. A sejttypusokat a hullámforma mélypont-csúcsérték (trough-to-peak) ideje és a tüzelési gyakoriság mutatója (burstiness index, BI) alapján feltételezett piramisisejtek, keskeny hullámformájú vagy széles hullámformájú interneuronok közé soroltam, a szakirodalom alapján meghatározott 1.2-es tüzelési gyakoriság küszöbértékkel.

Egy reprezentatív állatból gyűjtött adatok hét héten keresztül konzisztens csúcspotenciálokat mutattak, beleértve a MUA és a SUA aktivitást is. A klaszterezés átlagosan a sejtek $24.01 \pm 7.8\%$ -át keskeny hullámformájú interneuronoknak, $52.15 \pm 14.63\%$ -t széles hullámformájú interneuronoknak és $23.84 \pm 14.24\%$ -át piramisisejteknek mutatta. A különböző neurontípusok átlagos tüzelési gyakoriság mutatója 1.267 ± 0.208 volt a keskeny hullámú interneuronok esetében, 1.033 ± 0.142 a széles hullámú interneuronok esetében és 1.426 ± 0.273 a piramisisejtek esetében. Ezek az értékek azt jelzik, hogy a piramisisejtek általában magasabb tüzelési gyakorisági mutatóval rendelkeznek az interneuronokhoz képest, ami jól ismert 'burst' tüzelési mintázatukat tükrözi.

A 3.3 ábra olyan csúcspotenciálokra számított mérőszámokat mutat, amelyeket egy feltételezett piramisisejtből észlelhetünk. A hét hét alatt elvezetett csúcspotenciál csoportokat az összes rendelkezésre álló csatorna felhasználásával elemeztem. A jel-zaj viszonyt a felvételek során végig vizsgáltam (3.3A ábra). A hetek során egyértelműen csökkenő jel-zaj viszonyt (SNR) figyeltem meg. A statisztikai elemzés szerint a változások többsége az első néhány hétben (1–4. hét) következett be, ami valószínűleg a biológiai reakciókkal és a hegyszövet kezdeti kialakulásával magyarázható. Az 5. héten az SNR szignifikánsan alacsonyabb volt az első három héthez képest, és ez a csökkent szint fennmaradt a 6. és 7. héten is (Kruskal–Wallis teszt: $p < 0.0001$). A 3.3B és 3.3C ábrák szemléltetik a rögzített csúcspotenciál érték átlagos amplitúdóját és gyakoriságát az idő függvényében. Az amplitúdók a 6. és 7. héten szignifikánsan alacsonyabbak voltak az 1., 2. és 3. héthez viszonyítva (Kruskal–Wallis teszt: $p < 0.0001$). Ezzel szemben a tüzelési gyakoriság összességében növekvő tendenciát mutatott a felvételek során, bár az 5. héten jelentősen alacsonyabb volt. A 6. héten a tüzelési ráta szignifikánsan magasabb volt, mint az 1. és 5. héten (Kruskal–Wallis teszt: $p < 0.0015$).

Ezek a tulajdonságok az eszközt a jövőbeni vizsgálatok első számú jelöltjévé teszik, különösen olyan területeken, mint az epilepsziakutatás és a neurodegeneratív betegségek gyógyszerfejlesztése, ahol a hosszú távú elektrofiziológiai megfigyelés és az egyidejű kalcium-képződés kulcsfontosságú lehet.



3.3. ábra. Hosszútávú egysejt aktivitás mérések. A) Az egysejt aktivitások jel-zaj viszonya. A dobozdiagram az interkvartilis tartományt mutatja, amely a 25. percentilis és a 75. percentilis között húzódik, a talpak pedig az adatsor minimális és maximális értékeit jelölik. B) A csúcspotenciálok átlagos amplitúdója az összes klaszterben a krónikus felvételek során. C) Az észlelt klaszterek száma a krónikus felvételek során. A hibasávok a szórást jelölik. (Kruskal-Wallis teszt: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $****p < 0.0001$) [J3].

4 Lehetséges alkalmazások és előnyök

A kutatásom eredményei jelentős hatással bírnak mind az alapvető idegtudományi kutatásokra, mind a klinikai alkalmazásokra. A multimodális elvezetési technikák, például a kétfoton-mikroszkópia és az átlátszó mikroelektrokortikográfiás eszközök integrálása, új szintre emeli az idegi aktivitás részletgazdag vizsgálatának lehetőségét. Ez a megközelítés lehetővé teszi a neuronpopulációk hosszú távú, nagy felbontású megfigyelését, ami kulcsfontosságú az agyműködés mélyebb megértéséhez, mind egészséges, mind kóros állapotokban.

Ezenkívül az alakemlékező polimer alapú implantátumok kifejlesztése jelentős előnyöket kínál a hagyományos szilíciumalapú elektródákkal szemben. Kiváló biokompatibilitásuk és az általuk kiváltott gyengébb immunválasz révén ideálisak hosszú távú beültetésre, minimalizálva a jeltorzulást és a szövetkárosodást. Ez új lehetőségeket teremt pl. az agy-számítógép interfészek (Brain Computer Interface, BCI) területén, amelyek stabil, hosszú távú idegi felvételekre épülnek, elősegítve a bénult vagy idegsérült betegek motoros funkcióinak helyettesítését.

Ezen technológia egyik kiemelt alkalmazási területe a neurodegeneratív betegségek kutatása. Az olyan kórképek, mint az Alzheimer- és a Parkinson-kór, progresszív neuronális aktivitásváltozásokkal, szinaptikus diszfunkcióval és hálózati zavarokkal járnak. A stabil, krónikus felvételek lehetőséget biztosítanak a korai diagnosztikai biomarkerek azonosítására, valamint a betegség előrehaladásának valós idejű nyomon követésére. Emellett ezek a módszerek hozzájárulhatnak az új farmakológiai kezelések hatékonyságának minősítéséhez, mélyebb betekintést nyújtva azok sejtszintű és hálózati mechanizmusaira.

A multimodális felvételeken túl munkám hozzájárul a neuromodulációs technikák fejlesztéséhez is. A kutatásom infravörös neuromodulációval kapcsolatos eredményei arra utalnak, hogy a szabályozott hőmérsékleti ingerlés réteg- és sejt típus-specifikus módon befolyásolhatja a neuronális aktivitást. Ez új terápiás lehetőségeket nyithat meg az epilepszia, a krónikus fájdalom és a neuropszichiátriai rendellenességek kezelésében, mivel lehetőséget kínál az idegi aktivitás szelektív fokozására vagy elnyomására invazív műtét vagy farmakológiai mellékhatások nélkül.

A szerző publikációi

Folyóirat cikkek

- [J1] **Z. Balogh-Lantos**, R. Fiáth, Á. C. Horváth és Z. Fekete, “High density laminar recordings reveal cell type and layer specific responses to infrared neural stimulation in the rat neocortex”, *Scientific Reports*, 14. évf., 1. sz., 31523. old., 2024 (hiv. old. 4, 6–8, 10).
- [J2] Á. Szabó, M. Madarász, **Z. Lantos** és tsai., “Transparent thiol-ene/acrylate-based microECoG devices used for concurrent recording of fluorescent calcium signals and electrophysiology in awake animals”, *Advanced Materials Interfaces*, 9. évf., 25. sz., 2200729. old., 2022 (hiv. old. 11, 12, 14).
- [J3] G. Juhász, M. Madarász, B. Szmola és tsai., “Hippocampal recording with a soft microelectrode array in a cranial window imaging scheme: a validation study”, *Scientific Reports*, 14. évf., 1. sz., 24585. old., 2024 (hiv. old. 11, 16).
- [J4] R. Matta, **Z. Balogh-Lantos**, Z. Fekete és tsai., “A Flexible, Implantable, Bio-electronic Electroporation Device for Targeted Ablation of Seizure Foci in the Mouse Brain”, *Sensors*, 25. évf., 1. sz., 4. old., 2024.
- [J5] Á. C. Horváth, Á. Mórocz, B. Csomai és tsai., “Silicon Optrode with a Micromirror-Tip Providing Tunable Beam Profile During Infrared Neuromodulation of the Rat Neocortex”, *Advanced Materials Technologies*, 9. évf., 20. sz., 2400044. old., 2024.

Konferencia poszterek

- [P1] **Z. Lantos**, R. Fiáth, C. Horváth Á és Z. Fekete, “Intracortical effects of continuous infrared neural stimulation”, 2023 (hiv. old. 4).
- [P2] **Z. Balogh-Lantos**, R. Fiáth, C. Horváth Á és Z. Fekete, “Cell- and layer-type specific intracortical effects of continuous infrared neural stimulation revealed by high-density laminar recordings in the rat neocortex”, 2024 (hiv. old. 4).
- [P3] **Z. Balogh-Lantos**, R. Fiáth, C. Horváth Á és Z. Fekete, “Cell- and layer-type specific intracortical effects of continuous infrared neural stimulation revealed by high-density laminar recordings in the rat neocortex”, 2024 (hiv. old. 4).
- [P4] **Z. Lantos**, Á. Szabó, F. Fedor és tsai., “Shape memory polymer based transparent electrode array for long-term multimodal neuroimaging”, 2022 (hiv. old. 11).
- [P5] **Z. Lantos**, Á. Szabó, F. Fedor és tsai., “Shape memory polymer based transparent electrode array for long-term multimodal neuroimaging”, 2022 (hiv. old. 11).

- [P6] **Z. Balogh-Lantos**, R. Fiáth, C. Horváth Á, K. Kovács-Rozmer, Z. Helyes és Z. Fekete, “Cell- and Layer-Specific Roles of TRPV1 Ion Channels in Infrared Neurostimulation: Insights from High-Density Laminar Recordings in the Mouse Neocortex”, 2025.
- [P7] M. Madarász, **Z. Lantos**, B. Szmola és tsai., “Concurrent imaging of Calcium signals and recording of electrophysiology in the hippocampus of awake mouse”, 2023.

Hivatkozások

- [1] P. Scheltens, K. Blennow, M. M. Breteler és tsai., “Alzheimer’s disease”, *The Lancet*, 388. évf., 10043. sz., 505–517. old., 2016 (hiv. old. 2).
- [2] L. V. Kalia és A. E. Lang, “Parkinson’s disease”, *The Lancet*, 386. évf., 9996. sz., 896–912. old., 2015 (hiv. old. 2).
- [3] R. D. Thijs, R. Surges, T. J. O’Brien és J. W. Sander, “Epilepsy in adults”, *The lancet*, 393. évf., 10172. sz., 689–701. old., 2019 (hiv. old. 2).
- [4] J. Olesen, A. Gustavsson, M. Svensson és tsai., “The economic cost of brain disorders in Europe”, *European journal of neurology*, 19. évf., 1. sz., 155–162. old., 2012 (hiv. old. 2).
- [5] S. D. Skaper, L. Facci, M. Zusso és P. Giusti, “An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron”, *Frontiers in cellular neuroscience*, 12. évf., 72. old., 2018 (hiv. old. 2).
- [6] R. A. Nixon és D.-S. Yang, “Autophagy and neuronal cell death in neurological disorders”, *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4. évf., 10. sz., a008839., 2012 (hiv. old. 2).
- [7] M. Nimgampalle, H. Chakravarthy, S. Sharma és tsai., “Neurotransmitter systems in the etiology of major neurological disorders: Emerging insights and therapeutic implications”, *Ageing Research Reviews*, 101994. old., 2023 (hiv. old. 2).
- [8] Z. Fekete, Á. C. Horváth és A. Zátónyi, “Infrared neuromodulation: a neuroengineering perspective”, *Journal of Neural Engineering*, 17. évf., 5. sz., 51003. old., 2020 (hiv. old. 2).
- [9] E. Albert, J. M. Bec, G. Desmadryl és tsai., “TRPV4 channels mediate the infrared laser-evoked response in sensory neurons”, *Journal of neurophysiology*, 107. évf., 12. sz., 3227–3234. old., 2012 (hiv. old. 2).
- [10] Á. C. Horváth, S. Borbély, Ö. C. Boros és tsai., “Infrared neural stimulation and inhibition using an implantable silicon photonic microdevice”, *Microsystems & nanoengineering*, 6. évf., 1. sz., 44. old., 2020 (hiv. old. 2).
- [11] Á. C. Horváth, S. Borbély, F. Mihók, P. Fürjes, P. Barthó és Z. Fekete, “Histological and electrophysiological evidence on the safe operation of a sharp-tip multimodal optrode during infrared neuromodulation of the rat cortex”, *Scientific Reports*, 12. évf., 1. sz., 11434. old., 2022 (hiv. old. 2).

- [12] J. L. Skousen, S. M. E. Merriam, O. Srivannavit, G. Perlin, K. D. Wise és P. A. Tresco, “Reducing surface area while maintaining implant penetrating profile lowers the brain foreign body response to chronically implanted planar silicon microelectrode arrays”, *Progress in brain research*, 194. köt., Elsevier, 2011, 167–180. old. (hiv. old. 3).
- [13] T. Ware, D. Simon, C. Liu és tsai., “Thiol-ene/acrylate substrates for softening intracortical electrodes”, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 102. évf., 1. sz., 1–11. old., 2014 (hiv. old. 11).
- [14] H. Eichenbaum, T. Otto és N. J. Cohen, “The hippocampus—what does it do?”, *Behavioral and neural biology*, 57. évf., 1. sz., 2–36. old., 1992.