

Óbudai Egyetem

PhD Értekezés Tézisfüzete



Mélyagyi infravörös optródok vizsgálata

Horváth Ágoston Csaba MSc villamosmérnök

Témavezető: Fekete Zoltán PhD

Anyagtudományok és Technológiák Doktori Iskola

A Doktori Iskola vezetője: Réger Mihály, Dsc

Budapest, 2020. április

Összefoglaló

Doktori kutatásom során kifejlesztettem egy egykristályos szilíciumalapú, planáris (Michigan típusú) infravörös (IR) optródót, amely optikai stimuláció mellett képes mélyagyi elektrofiziológiai jelelvezetésre és hőmérséklet érzékelésre is. Bár az infravörös idegi ingerlés első leírása a 2000-es évek elejére tehető, máig nem készült még ilyen, több funkciót egyetlen hosszú, idegszövetbe implantálható eszközbe integráló megoldás. E kompakt eszköznek a segítségével az IR fény mélyebb agyterületekre gyakorolt hatásával kapcsolatos ismereteink oly módon gyarapíthatók, hogy közben minimalizáljuk a kísérleti állatot érő hátrányos külső hatásokat.

Doktori értekezésem elején áttekintem az idegi implantátumok kapcsolódó szakirodalmát. Röviden bemutatom az integrált optikát is tartalmazó idegi implantátumok alkalmazásának idegtudományi szempontjait és e gazdag tudományterület kortárs lehetőségeit. Összefoglalóan bemutatom az idegrendszer optikai és hőmérséklet általi ingerlő módszereit és

mechanizmusukat. Bemutatom az optród eszköz elvárt funkcióinak tervezését, megvalósítását. Továbbá ismertetem az optród funkcionális tesztelésének módszereit az eszközfejlesztési szakaszban, az egyes eszközpéldányok kalibrációjakor, valamint *in vivo* kísérleti körülmények között is.

Abstract

During my PhD work, I developed a single-crystalline silicon-based, Michigan-type (in-plane) infrared (IR) optrode capable for simultaneous deep-brain electrophysiological recording and temperature sensing. Although the discovery of IR-induced modulation of cellular activity dates back to the early 2000s, such an integrated, multimodal, long neural probe has never been created. Thanks to this compact investigation tool, further knowledge about the interaction of IR light and deeper regions of the neural tissue can be extended *in vivo* in a minimally invasive way.

At the beginning of my dissertation I give an overview of related fields in the literature of neural microdevices. I

briefly introduce some neuroscientific aspects of the applications and the contemporary opportunities of the rich field of implantable neural microdevices with integrated optics. Then I sum up the mechanism of optical and thermal stimulation methods of the nervous system. I introduce the optrode device through the description of its expected functionalities and the details of its design and fabrication process. All of the fulfilled test methods of the optrode's functionalities are also introduced: benchtop tests of the device development, calibrations of individual products, functional tests *in vitro* and *in vivo* validation as well.

I. A kutatás előzményei

1. Elméleti háttér

Az idegi implantátumok számos szempont szerint osztályozhatók aszerint, hogy például a központi vagy a környéki idegrendszerben használják majd; rövidebb vagy hosszabb távú működés az elvárt; agykérgi vagy mélyebb agyterület a vizsgálat tárgya. Mérés-megfigyelés, ingerlés vagy akár mindkét funkció ellátása megvalósítható velük. Olyan mélyagyi eszköz fejlesztése, amely egyszerre képes

az idegi aktivitás elvezetésére és ugyanannak a szöveti környezetnek az ingerlésére is, segítheti együttműködő idegsejtcsoportok viselkedésének megfigyeléseit átfogó ismereteink gyarapítását. Az idegi aktivitás befolyásolása történhet elektromos ingerekkel (Rizzone et al. 2001), (Temperli et al. 2003), (Owen et al. 2006), (Fisher et al. 2010), (Chen et al. 2018), gyógyszeres úton (Martinoia et al. 2005), (Oldfield, Keating, and Perry 2007), (Nitsche et al. 2012), (Liu et al. 2013), (Borbély et al. 2016) vagy fény hatására (Vandecasteele et al. 2014), (Son et al. 2015), (Wang et al. 2019). A klinikai gyakorlat szempontjából is fontos ingerlő módszerek közül (Rizzone et al. 2001), (George et al. 2007), (Eljamel and Slavin 2013) ígéretes megoldást jelent a fényel történő ingerlés, mivel ilyenkor az elektromos ingerlésből származó áthallási műtermékek, melyek az elvezetett agyi elektromos jeleket terhelik, korlátozottak (Shoham and Deisseroth 2010). Azon eszközök megnevezésére, melyek képesek fényt eljuttatni az idegsejtekig és a kiváltott válasz mérésére is alkalmasak, leggyakrabban az optród szakkifejezést használjuk (Iseri and Kuzum 2017), (S B Goncalves et al. 2017). Optródokat általában az optogenetikának nevezett,

többnyire invazív módszerhez használnak. Az optikai ingerlési módszerek egyik ága, számos előnye miatt, az infravörös (IR) fénytartományban dolgozik (Chernov and Roe 2014). E módszer egyszerű, mivel nincs hozzá szükség genetikai módosításra (Shapiro et al. 2012); a hosszabb hullámhossz miatt nagyobb a behatolási mélysége a szövetekben (Jacques 2013) valamint lehetővé teszi az agyi elektromos jelek áthallásmentes felvételét (Wells et al. 2005), (Cayce et al. 2014).

Igazolt megállapítás, hogy az idegsejtek bizonyos (ún. TRPV – tranziens receptor potenciál vanilloid 4) ioncsatornáinak hőmérséklet-érzékenysége alapvető szerepet játszik az IR megvilágítás ingerlő hatásmechanizmusában (Albert et al. 2012). A hőmérséklet általi ingerlés kevésbé invazív módszer, mint az optogenetika: az utóbbihoz szükséges látható fény mindenképp valamifajta, a koponyán keresztül átvezetett hullámvezetőn keresztül juttatható el az idegsejtekig, míg a hőmérsékleti „jelek” külső hatásként is bejuttathatók, legegyszerűbben környezeti melegítés formájában. Ennek azonban ezáltal nem lehetséges adott sejttípusokra

korlátozható kizárólagos hatása. Az IR megvilágítás ilyen szempontból is ígéretes, mert a látható fénynél kedvezőbb a behatolási mélysége az élő szövetekbe (Bashkatov et al. 2005), (Jacques 2013). Mivel a behatolási mélység erősen hullámhosszfüggő (Tanya V.F. Abaya et al. 2014) és a különböző szövetekben, szövetekben is más és más, ezért ahhoz, hogy az IR ingerlés előnyeit a mélyebb agyterületeken is hatékonyan alkalmazhassák, IR hullámvezető beültetésére van szükség.

2. Korunk elérhető eszközei

Az optródok bevezetése előtt méretes üvegszálak beültetése volt az egyetlen módszer ahhoz, hogy idegsejtcsoportokat jól meghatározott térbeli felbontással ingereljenek (Aravanis et al. 2007), (Adamantidis et al. 2007), (Zhang et al. 2010), (Anikeeva et al. 2012). Az optródok alkalmazásának legfőbb előnye, hogy egyetlen eszköz valósítja meg a különböző funkciókat, ezáltal csökken az a sejtkárosító hatás, amit a különböző ingerlő és érzékelő implantátumok beültetése egyébként is mindig okoz. Egy ilyen többfunkciós eszközzel az ingerlés és elvezetés térbeli pontossága is jobb, mint ami különálló

eszközök együttes beültetésével érhető el (Warden, Cardin, and Deisseroth 2014). A legkorszerűbb opródok két fő csoportba sorolhatók: aktív és passzív eszközök. A passzív opródok valamilyen passzív optikai elemet (optikai üvegszál, integrált hullámvezető) tartalmaznak, amely segítségével juttatják el a külső fényforrás fényét az idegsejtekhez. Az aktív opródok maguk hordozzák, tartalmazzák a fényforrást is (pl. mikro-LED) a tütesten (Schwaerzle, Paul, and Ruther 2017), (Wang et al. 2019), vagy akár magán a beültetett tün (Cao et al. 2013), (Wu et al. 2015), (S. Beatriz Goncalves et al. 2018). Az összes előbb említett opród eszközt látható fénnel működő alkalmazásokhoz használják. Az egyetlen, már korábban megjelent, kifejezetten az IR tartományhoz fejlesztett optikai implantátum az ún. Utah-elektroda tömb (síkból kiemelkedő mikroszonda mátrix) egy továbbfejlesztett változata (T.V.F. Abaya et al. 2012), amely azonban csak technológiai demonstráció, *in vivo* kísérletben sosem használták.

II. Célkitűzések

A szóban forgó, egykristályos szilíciumból készült Michigan típusú IR optródót rágcsálókon elvégzett rövid távú kísérletekhez fejlesztettem. Olyan idegszövetbe ültethető optikai mikroeszköz kifejlesztése volt a célom, amely képes az IR fényt a hordozó alapanyagából kialakított hullámvezetőn keresztül eljuttatni a megcélzott agyterületre, ahol egyidejűleg képes mérni a kiváltott idegsejt aktivitást és a környező szövet hőmérsékletét. Munkám jelentősége, hogy ez az első Michigan típusú, multimodális, mélyagyi mikroimplantátum egyetlen eszközbe integrált érzékelő és ingerlő funkciókkal, amelynek működését *in vivo* kísérlettel is validálták. Hasznos eszköz lehet az agykutatók kezében, mivel nem kell majd több különböző szondát és mérőeszközt is beültessenek a kísérleti állatba ahhoz, hogy többet tudhassanak meg az IR fény mélyebb agyterületek működésére gyakorolt hatásáról.

III. Módszerek

1. IR opród eszköz

A dolgozatban bemutatom az eszközt a tervezésétől a MEMS gyártástechnológiáján keresztül a kézi összeszereléséig. A Si szubsztrát nem csak a funkcionális elemek mechanikai hordozója, hanem maga az IR hullámvezető is egyben. Az üvegszálon keresztül érkező IR fényt egy hengeres lencsén keresztül csatoljuk be a szilíciumba, mely lencsét mély reaktív ionmarással (DRIE) alakítunk ki. Ahhoz, hogy jó hatásfokú hullámvezetőnk legyen, a Si oldalfalának DRIE marás által okozott érdességén nedveskémiai polírozási módszerrel javítunk. Az opród chip túszerű, kiálló végén, a hegyéhez lehető legközelebb található a platina vékonyrétegből kialakított elektrofiziológiai elvezetőpontok és a meanderalakú ellenállás-hőmérő.

2. Elektróda funkció

Az opródot elektromos szempontból elektrokémiai impedancia spektroszkópiával jellemeztem. Ugyanezt az összeállítást használtam az opród rétegszerkezetének hosszú távú stabilitásának vizsgálatához (beázási teszt).

Az elektrofiziológiai elvezetőpontok impedanciáját pórúszos platina galvanizálásával csökkentettem, hogy az *in vivo* kísérletek során magas jel-zaj viszony mellett lehessen az idegi aktivitást elvezetni.

3. Hullámvezető funkció

Az opród optikai jellemzéséhez két mérési elrendezést is használtam. Az egyikben egy CMOS sugár profilométerrel vizsgáltam az opród hegyéről kilépő fényfolt alakját és méretét. A másikban IR érzékelő fejet kapcsoltam egy lézer optikai teljesítménymérőhöz, amivel az opród hegyéről kilépő fény teljesítményét számszerűsítettem. Doktori kutatásom során különböző, folytonos üzemben működtetett IR lézerdióda fényforrásokkal dolgoztam. Kezdetben egy 1310 nm hullámhosszú 5 mW-os példányt használtam, amely nem igényelt hűtést. Később, amikor nagyobb teljesítményekre volt szükségem, 30 ill. 40 mW-os diódákra váltottam. Ezek hűtését egy külön e célra készített Al befogóval oldottam meg, amely az IR fény fókuszálását és párhuzamosítását is megvalósította, ezzel segítve a fénybecsatolást az üvegszálba. A negyedik típusú

fényforrás egy 1550 nm hullámhosszú, 50 mW névleges teljesítményű, üvegszállal szerelt (szálcsatolt) lézerdíoda volt. Chip szinten és teljes értékű, kisserelt funkcionális optródokkal is mértem. Utóbbiak esetében nem csak a túból kilépő intenzitáseloszlást (fényfolt alakja, mérete és hullámvezetés hatásfoka) vizsgáltam, hanem a távolféri felvételek segítségével megállapítottam a kilépő fény széttartási szögét, valamint az abszolút optikai teljesítmény értékét is.

4. Az optród vizsgálata hőmérsékleti szempontból

Az optródok hegyére integrált platina ellenállás-hőmérőket kalibrált, negatív hőmérsékleti együtthatójú alumínium-oxid termisztorral egyszerre elvégzett összehasonlító mérésekkel kalibráltam.

Az állatkísérletek előtt elengedhetetlen feltérképezni a hőmérséklet eloszlását a megvilágító optród hegyének környezetében, hogy megelőzhessük az élő szövet káros túlmelegítését. Az optikai elvű melegítés kísérleteit vizes közegben, modelloldatban végeztem. Két Si mikroszonda túszerű hegyét 1,7 ml térfogatnyi szobahőmérsékletű sóoldatba merítettem. Az egyik volt a hőforrás (optród), a

másikkal pedig különböző rögzített pozíciókban mértem a kiváltott hőmérsékletemelkedést. Először a fűtőteljesítményt (az IR lézervedióda tápáramát) változtattam a két tű rögzített helyzetében. Ezzel a kísérlettel kalibráltam az optikai teljesítmény és a kiváltott hőmérsékletemelkedés kapcsolatát, amely által nélkülözhetetlen ismeretekhez jutottam az élőállatos kísérletek megtervezéséhez. Ezután a hőmérsékletemelkedés térbeli eloszlásának feltérképezése következett rögzített optikai teljesítményértéket használva. A térbeli hőtérkép referenciapontja az opród tű hegye volt. Hőmérséklet méréseimet 100 μm -os felbontással végeztem el a tű tengelyének iránya mentén (x) és rá merőlegesen (y).

5. Állatkísérletek

Az opród működőképességét *in vivo* kísérlettel is igazoltam. A cél az IR ingerlés és az egyidejű elektromos agyi jelelvezetés vizsgálata volt altatott patkány felhasználásával végzett rövid távú kísérletek során. Az opródokat a szomatoszenzoros kéregbe és a hippokampuszba ültettük be (a felszínhez közeli

rétegektől a CA1 régióig). Egy másik, kereskedelmi forgalomban kapható lineáris elrendezésű Si elektródát is beültettünk, melynek segítségével minősítettük az optród agyi jelelvezetési funkcióját a kereskedelemben kapható eszközökhöz képest. A műtétek a Természettudományi Kutatóközpont (TTK) munkatársaival együttműködésben valósultak meg. Egy ingerlési ciklus két periódusból állt: először 2 percig bekapcsoltuk a lézeres melegítést, majd 4 percre kikapcsoltuk, hogy elegendő időt hagyjunk ahhoz, hogy a vizsgált terület hőmérséklete visszaállhasson a kezdeti értékére. Az ingerlésnek az elektrofiziológias jelekre gyakorolt hatásának megismételhetőségét úgy vizsgáltuk, hogy a hőtérkép felvételére irányuló kísérleteim és a szakirodalom tapasztalatai alapján megválasztott különböző lézer meghajtás (optikai fűtőteljesítmény) mellett elvégzett ingerlési ciklusokat véletlenszerű sorrendben ismételtük 10-15 alkalommal. Közvetlenül a beültetések előtt és után lemértem a fentiek során alkalmazott lézer meghajtásokhoz tartozó optikai teljesítményértékeket. Ezek a mérések erősebben alátámaszthatják az élő szövet adott ingerlési mintázatához tartozó melegítési teljesítmények

meghatározását, továbbá segítettek ellenőrizni a lézeres megvilágítás stabilitását is. Az idegi aktivitás elektromos jeleit a sejtek közötti térből vezettük el (extracelluláris elektrofiziológia) az opród integrált platina kontaktusain és a másik elektród irídium kontaktusain keresztül. Az elvezetés referenciafeszültségét egy, a kisagy felett elhelyezett csavarelektroda szolgáltatta. Az elvezetett jeleket 20 kHz-el mintavételezte egy integrált adatfeldolgozó áramköri kártya előerősítő chipje. Az egyedi idegsejtek tüzelését elvezető csatornák jeleit 0,4-7 kHz közötti tartományban áteresztő sávszűrővel szűrtük ki a nyers adatfolyamból. A soksejt aktivitást abszolút küszöbérték használata mellett izoláltuk. A tüzelési frekvencia változását a szomszédos csatornák jeleiből további 1 kHz-es mintavételezéssel és 10 ms időablakos mozgó átlagolással nyertük ki. Ez utóbbi jeleket az optikai elvű melegítés ún. ingerkörüli idő hisztogramjainak (PSTH) készítéséhez használtuk.

IV. Új tudományos eredmények

1. Újszerű multimodális mélyagyi implantátum – 1. tézis
Kidolgoztam egy mikrotechnológiai eljárást, mellyel létrehoztam egy olyan idegszövetbe ültethető, multifunkciós, szilíciumalapú ingerlő és érzékelő tűt (infravörös optród, IR optród), mely tartalmaz egy monolitikusan integrált infravörös hullámvezetőt, egy hőmérsékletszenzort és a hullámvezetőn keresztül becsatolt infravörös sugárzás által kiváltott elektrofiziológiai válasz elvezetésére képes mérőfelületeket. [1], [2]

2. Az agyi jelelvezető pontok elektrokémiai jellemzése –
2. tézis

Elektrokémiai impedancia spektroszkópiával meghatároztam az IR optród elektrofiziológiai elvezetésre használt mérőpontjainak impedanciáját, és megállapítottam, hogy az 1 kHz-en mért kezdeti impedancia pórusos platinaléválasztással $678 \pm 198 \text{ k}\Omega$ értékről $46 \pm 9 \text{ k}\Omega$ értékre csökkenthető. Hosszú távú stabilitási teszttel igazoltam, hogy az alkalmazott dielektrikum szerkezet megfelelő szigetelést biztosíthat a

későbbi krónikus használat során is. Az IR optródok 16 napos foszfátpufferoldatban történő stabilitás vizsgálata során megállapítottam, hogy az elektrofiziológiai elvezetésre használt mérőpontok 1 kHz-en mért impedanciáinak átlagértéke kevesebb, mint 18%-ot ingadozott az 1031 k Ω -os átlagos értékhez képest. [2], [3]

3. Az integrált hullámvezető fénytani jellemzése – 3. tézis

Kialakítottam egy optikai mérési elrendezést, mellyel chip szinten és kiszertelt állapotban mérhető az integrált hullámvezetőből kilépő abszolút fényteljesítmény és nyaláb profil. Kimutattam, hogy a létrehozott chipek hullámvezetési hatásfoka 1310 nm hullámhosszú megvilágító forrás esetén $32,04 \pm 4,10\%$. Kidolgoztam egy szereléstechnikai eljárást, mellyel a chipek összes funkciója szisztematikusan vizsgálható, és az optikai mérések megismételhetősége javul, az egyedi eszközök esetén a szórás 4% alá korlátozható, továbbá akár $41,5 \pm 3,29\%$ eredő hatásfok is elérhető. [1], [2], [4]

4. Az IR opród optikai elvű melegítő funkciójának jellemzése – 4. tézis

Létrehoztam egy automatizált mérési elrendezést, mellyel modellfolyadékban meghatároztam az optikai elvű melegítés gerjesztett térfogatát. Megállapítottam, hogy a gerjesztett térfogat félértékszélessége 2,17–3,5 mW optikai teljesítmény tartományt tekintve a tütestre merőleges irányban $1020 \pm 184 \mu\text{m}$. Igazoltam, hogy a választott optikai teljesítménytől (3–9 mW között) a gerjesztett térfogatban a hőmérséklet növekedése (1–4 °C) lineáris függést mutat. [3]

5. Az opród működésének igazolása állatkísérlettel – 5. tézis

Az IR opród működését *in vivo* kísérletben is validáltam. Igazoltam, hogy a mérőpontok egysejt aktivitás mérésére alkalmasak, továbbá az optikai stimuláció működése nem hoz létre elektromos műtermékeket az egyidejűleg mért elektrofiziológiai elvezetésben. Megállapítottam, hogy az eszköz 2,8–13,4 mW optikai teljesítmény tartományban 1550 nm hullámhosszú fényforrást alkalmazva alkalmas

egyedi idegsejtek tüzelési frekvenciájának modulációjára, roncsolásmentes, megismételhető módon. [3]

V. Az eredmények hasznosítási lehetősége

Találkoztam hasonló vizsgálatokkal a szakirodalomban, melyeket mind agyszeleteken (Hedrick and Waters 2011), (Radzicki et al. 2013) vagy idegsejt kultúrákon (Xia and Nyberg 2019), (Shibasaki et al. 2007) (*in vitro*) végeztek el. Esetünkben a CA1 régió idegsejtjeit élő állatokon elvégzett (*in vivo*) kísérletekben vizsgáltam. Egyre több tanulmány kérdőjelezi meg, hogy vannak-e a hippokampuszban, egyáltalán kifejeződnek-e benne hőmérsékletérzékeny receptorok ill. ioncsatornák (Kim and Connors 2012), (Hurtado-Zavala et al. 2017). E téma azonban kutatásom tárgyán kívül esik. Mindenesetre Xia és mtsai. legutóbbi eredményei mutatják (Xia and Nyberg 2019), hogy az IR besugárzás erősségének felső határa messze felette van az általunk használt értékeknek, ezáltal a szóban forgó IR optrod használatán alapuló ingerlési módszer kétség kívül alkalmas az idegsejtek viselkedésének hőmérséklet általi befolyásolhatóságának kutatására.

Az említett munkák mellett, melyek az idegsejtek emelt hőmérsékletre adott válaszát kutatják, az infravörös idegi ingerlés (INS) és gátlás (INI) hatásaival foglalkozó kutatások számára is előnyös lehet az IR optrod használata. Különösen is, mivel a fentiekben közölt eredményeim mutatják, hogy a kérgi és hippocampális idegsejtek kis energiájú (néhány mW nagyságrendű) megvilágítása nagy térbeli vagy időbeli hőmérsékleti gradiens nélkül is képes az alap sejtaktivitást egyaránt fokozni ill. elnyomni. Mindemellett a sejtaktivitás elnyomásának eredményeim közt bemutatott mértéke infragranuláris idegsejtek esetén, ugyanabba a tartományba esik, mint amit Xia és mtsai. közöltek 1550 nm hullámhosszú folytonosüzemű lézerrel végzett *in vitro* kísérletük alapján (Xia and Nyberg 2019) valamint, amit Cayce és mtsai. írtak le 1875 nm hullámhosszú pulzáló lézerrel végzett élőállatos (*in vivo*) kísérletük alapján (Cayce et al. 2011).

Az értekezésemben bemutatott munka az NKFIH által (KTIA NAP B 3 2015-0004; 2017_1.2.1_NKP-2017-00002) és az ÚNKP program (ÚNKP-18-3-I-OE-90;

ÚNKP-19-3-I-OE-36) által támogatott kutatási pályázatok keretében is sikeresen hasznosult.

VI. Irodalmi hivatkozások

Abaya, T.V.F. et al. 2012. “Characterization of a 3D Optrode Array for Infrared Neural Stimulation.” *Biomedical Optics Express* 3(9): 2200. <https://www.osapublishing.org/boe/abstract.cfm?uri=boe-3-9-2200>.

Abaya, Tanya V.F. et al. 2014. “Deep-Tissue Light Delivery via Optrode Arrays.” *Journal of Biomedical Optics* 19(1): 015006.

Adamantidis, Antoine R. et al. 2007. “Neural Substrates of Awakening Probed with Optogenetic Control of Hypocretin Neurons.” *Nature* 450(7168): 420–24.

Albert, E. S. et al. 2012. “TRPV4 Channels Mediate the Infrared Laser-Evoked Response in Sensory Neurons.” *Journal of Neurophysiology* 107(12): 3227–34.

Anikeeva, Polina et al. 2012. “Optetrode: A Multichannel

Readout for Optogenetic Control in Freely Moving Mice.” *Nature Neuroscience* 15(1): 163–70.

Aravanis, Alexander M. et al. 2007. “An Optical Neural Interface: In Vivo Control of Rodent Motor Cortex with Integrated Fiberoptic and Optogenetic Technology.” *Journal of Neural Engineering* 4(3).

Bashkatov, A. N., E. A. Genina, V. I. Kochubey, and V. V. Tuchin. 2005. “Optical Properties of Human Skin, Subcutaneous and Mucous Tissues in the Wavelength Range from 400 to 2000 Nm.” *Journal of Physics D: Applied Physics* 38.

Borbély, Sándor et al. 2016. “Arctigenin Reduces Neuronal Responses in the Somatosensory Cortex via the Inhibition of Non-NMDA Glutamate Receptors.” *Neurochemistry International* 97: 83–90.

Cao, Hung, Ling Gu, S. K. Mohanty, and J. C. Chiao. 2013. “An Integrated MLED Optrode for Optogenetic Stimulation and Electrical Recording.” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 60(1): 225–29.

Cayce, Jonathan M. et al. 2014. “Infrared Neural Stimulation of Primary Visual Cortex in Non-Human Primates.” *NeuroImage* 84: 181–90. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913009026> (October 17, 2017).

Cayce, Jonathan M et al. 2011. “Pulsed Infrared Light Alters Neural Activity in Rat Somatosensory Cortex in Vivo.” *NeuroImage* 57(1): 155–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.084>.

Chen, Tsinsue et al. 2018. “Clinical Outcomes Following Awake and Asleep Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease.” *Journal of Neurosurgery* 16: 1–12.

Chernov, Mykyta, and Anna Wang Roe. 2014. “Infrared Neural Stimulation: A New Stimulation Tool for Central Nervous System Applications.” *Neurophotronics* 1(1).

Eljamel, Sam, and Konstantin V. Slavin. 2013. *Neurostimulation: Principles and Practice*. Wiley-Blackwell.

- Fisher, Robert et al. 2010. “Electrical Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus for Treatment of Refractory Epilepsy.” *Epilepsia* 51(5): 899–908.
- George, Mark S. et al. 2007. “Brain Stimulation for the Treatment of Psychiatric Disorders.” *Current Opinion in Psychiatry* 20(3): 250–54.
- Goncalves, S. Beatriz et al. 2018. “LED Optrode with Integrated Temperature Sensing for Optogenetics.” *Micromachines* 9(9).
- Goncalves, S B et al. 2017. “Design and Manufacturing Challenges of Optogenetic Neural Interfaces: A Review.” *Journal of Neural Engineering* 14(4): 041001. <http://stacks.iop.org/1741-2552/14/i=4/a=041001?key=crossref.c9bcadac9a36cc5d0a5fa3612489cde7>.
- Hedrick, Tristan, and Jack Waters. 2011. “Spiking Patterns of Neocortical L5 Pyramidal Neurons in Vitro Change with Temperature.” *Frontiers in Cellular Neuroscience* (JANUARY): 1–6.

Hurtado-Zavala, Joaquin I. et al. 2017. "TRPV1 Regulates Excitatory Innervation of OLM Neurons in the Hippocampus." *Nature Communications* 8. <https://www.nature.com/articles/ncomms15878>.

Iseri, Ege, and Duygu Kuzum. 2017. "Implantable Optoelectronic Probes for in Vivo Optogenetics." *Journal of Neural Engineering* 14(3): 031001.

Jacques, Steven L. 2013. "Optical Properties of Biological Tissues: A Review." *Physics in Medicine & Biology* 58.

Kim, Jennifer A., and Barry W. Connors. 2012. "High Temperatures Alter Physiological Properties of Pyramidal Cells and Inhibitory Interneurons in Hippocampus." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 6: 27. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2012.00027/abstract> (March 28, 2020).

Liu, Chunxiu, Nansen Lin, Yilin Song, and Xinxia Cai. 2013. "A Planar Microelectrode Array Modified by Nanoparticles for Monitoring of Electrophysiological

Activity of Cortical Neurons Modulated by Chemical Stimulation.” *Proceedings of the IEEE Conference on Nanotechnology*: 980–84.

Martinoia, S., L. Bonzano, M. Chiappalone, and M. Tedesco. 2005. “Electrophysiological Activity Modulation by Chemical Stimulation in Networks of Cortical Neurons Coupled to Microelectrode Arrays: A Biosensor for Neuropharmacological Applications.” *Sensors and Actuators, B: Chemical* 108(1–2 SPEC. ISS.): 589–96.

Nitsche, Michael A., Florian Müller-Dahlhaus, Walter Paulus, and Ulf Ziemann. 2012. “The Pharmacology of Neuroplasticity Induced by Non-Invasive Brain Stimulation: Building Models for the Clinical Use of CNS Active Drugs.” *The Journal of Physiology* 590(19): 4641–62.

Oldfield, Vicki, Gillian M. Keating, and Caroline M. Perry. 2007. “Rasagiline.” *Drugs* 67: 1725–47.

Owen, Sarah L. F., Alexander L. Green, John F. Stein, and Tipu Z. Aziz. 2006. “Deep Brain Stimulation for the

Alleviation of Post-Stroke Neuropathic Pain.” *Pain* 120: 202–6.

Radzicki, Daniel et al. 2013. “Temperature-Sensitive Cav1.2 Calcium Channels Support Intrinsic Firing of Pyramidal Neurons and Provide a Target for the Treatment of Febrile Seizures.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33(24): 9920–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761887> (March 28, 2020).

Rizzone, M. et al. 2001. “Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson’s Disease: Effects of Variation in Stimulation Parameters.” *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 71(2): 215–19.

Schwaerzle, M, O Paul, and P Ruther. 2017. “Compact Silicon-Based Optrode with Integrated Laser Diode Chips, SU-8 Waveguides and Platinum Electrodes for Optogenetic Applications.” *Journal of Micromechanics and Microengineering* 27(6):

065004. <http://stacks.iop.org/0960-1317/27/i=6/a=065004?key=crossref.c283747ea3ad17327df5e1a733dec6c>.

Shapiro, Mikhail G. et al. 2012. “Infrared Light Excites Cells by Changing Their Electrical Capacitance.” *Nature Communications* 3: 736. <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms1742>.

Shibasaki, Koji, Makoto Suzuki, Atsuko Mizuno, and Makoto Tominaga. 2007. “Effects of Body Temperature on Neural Activity in the Hippocampus: Regulation of Resting Membrane Potentials by Transient Receptor Potential Vanilloid 4.” *Journal of Neuroscience* 27(7): 1566–75.

Shoham, Shy, and Karl Deisseroth. 2010. “Special Issue on Optical Neural Engineering: Advances in Optical Stimulation Technology.” *Journal of Neural Engineering* 7(4): 040201. <http://stacks.iop.org/1741-2552/7/i=4/a=040201?key=crossref.c214fc0cc12edd>

7889772818999139f1.

Son, Yoojin et al. 2015. “In Vivo Optical Modulation of Neural Signals Using Monolithically Integrated Two-Dimensional Neural Probe Arrays.” *Scientific Reports* 5: 15466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616027/#__ref-listidm139663655709024title.

Temperli, P. et al. 2003. “How Do Parkinsonian Signs Return after Discontinuation of Subthalamic DBS?” *Neurology* 60(1): 78–81.

Vandecasteele, Marie et al. 2014. “Optogenetic Activation of Septal Cholinergic Neurons Suppresses Sharp Wave Ripples and Enhances Theta Oscillations in the Hippocampus.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(37): 13535–40.

Wang, Ming Hao et al. 2019. “Three-Dimensional Drivable Optrode Array for High-Resolution Neural Stimulations and Recordings in Multiple Brain Regions.” *Biosensors and Bioelectronics* 131: 9–16.

- Warden, Melissa R., Jessica A. Cardin, and Karl Deisseroth. 2014. "Optical Neural Interfaces." *Annual Review of Biomedical Engineering* 16(1): 103–29.
- Wells, Jonathon et al. 2005. "Optical Stimulation of Neural Tissue in Vivo." *Optics Letters* 30(5): 504.
- Wu, Fan et al. 2015. "Monolithically Integrated MLEDs on Silicon Neural Probes for High-Resolution Optogenetic Studies in Behaving Animals." *Neuron* 88(6): 1136–48.
- Xia, Qingling, and Tobias Nyberg. 2019. "Inhibition of Cortical Neural Networks Using Infrared Laser." *Journal of Biophotonics* 12(7).
- Zhang, Feng et al. 2010. "Optogenetic Interrogation of Neural Circuits: Technology for Probing Mammalian Brain Structures." *Nature Protocols* 5(3): 439–56.

VII. A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények

- [1] **Á. C. Horváth**, Ö. Sepsi, C. Ö. Boros, S. Beleznai, P. Koppa, and Z. Fekete, “Multimodal Neuroimaging Microtool for Infrared Optical Stimulation, Thermal Measurements and Recording of Neuronal Activity in the Deep Tissue,” *Proceedings*, vol. 1, no. 4, p. 494, Aug. 2017., DOI: 10.3390/proceedings1040494
- [2] **Á.C. Horváth**, Ö.C. Boros, S. Beleznai, Ö. Sepsi, P. Koppa, Z. Fekete, “A multimodal microtool for spatially controlled infrared neural stimulation in the deep brain tissue,” *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 263, pp. 77-86, June 2018., DOI: 10.1016/j.snb.2018.02.034
- [3] **Á. C. Horváth**, S. Borbély, Ö. C. Boros, L. Komáromi, P. Koppa, P. Barthó, Z. Fekete, “Infrared neural stimulation and inhibition using an implantable silicon photonic microdevice” in

Microsystems & Nanoengineering, vol. 6, no. 44, 2020., DOI: 10.1038/s41378-020-0153-3

- [4] **Á. C. Horváth**, C. Ö. Boros, Ö. Sepsi, S. Beleznai, P. Koppa and Z. Fekete, “Optical characterization of an infrared neural optrode,” *2018 Symposium on Design, Test, Integration & Packaging of MEMS and MOEMS (DTIP)*, Roma, pp. 1-4, 2018., DOI: 10.1109/DTIP.2018.8394242

VIII. További tudományos közlemények

- [5] **Á. Cs Horváth**, K. Kocsis, M. Csernai, P. Barthó, Z. Fekete, “A Novel Neural Probe for Simultaneous Electrical Recording and Local Thermal Control in Sleep Spindle Oscillation Studies”, *PROCEDIA ENGINEERING*, 168 pp. 109-112. , 4 p. , 2016.
- [6] Z. Fekete, M. Csernai, K. Kocsis, **Á. Cs. Horváth**, A. Pongrácz, P. Barthó, “Simultaneous in vivo recording of local brain temperature and electrophysiological signals with a novel neural probe”, *JOURNAL OF NEURAL ENGINEERING*, 14 : 3 Paper: 034001 , 9 p. , 2017.

- [7] Zátonyi, A., Szabó, Á., Fedor, F., **Horváth, Á.**, Pongrácz, A., Fekete, Z., “Trendek a polimer alapú mikroimplantátumok fejlesztésében”, *ANYAGOK VILÁGA*, 15 : 1 pp. 17-33. , 17 p. , 2018.
- [8] Ö. C. Boros, **Á. C. Horváth**, S. Beleznai, Ö. Sepsi, S. Lenk, Z. Fekete, P. Koppa, “Optical and thermal modeling of an optrode microdevice for infrared neural stimulation”, *APPLIED OPTICS*, 57 : 24 pp. 6952-6957. , 6 p. , 2018.
- [9] Boros, Ö. C., **Horváth, Á. C.**, Beleznai, S., Sepsi, Ö., Csósz, D., Fekete, Z., Koppa, P., “Optimization of an optrode microdevice for infrared neural stimulation”, *APPLIED OPTICS*, 58 : 14 pp. 3870-3876. , 7 p. , 2019.