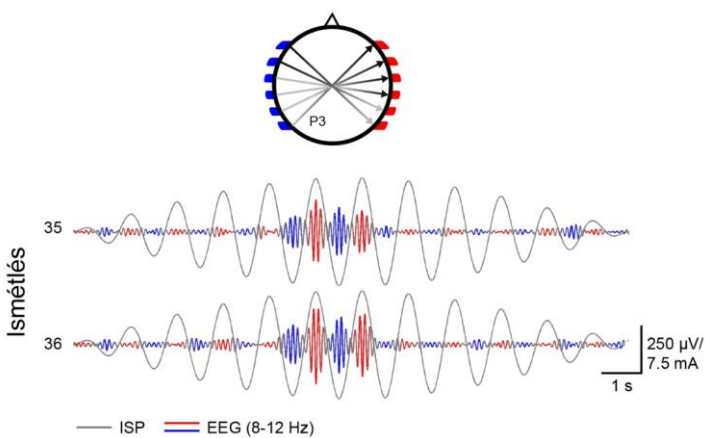


# Térben és időben célzott neuromoduláció transzkraniális elektromos ingerléssel

Ph.D. értekezés tézisei



**Vöröslakos Mihály**

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
Élettani Intézet  
Szeged  
2019

## **Bevezetés**

Az elektromos ingerlés az egyik legrégebbi neuromodulációs eljárás, amit már az 1930-as években neuropszichiátriai kórképek kezelésére használtak. A kezdeti módszerek - mint például az elektrokonvulzív terápia - az egészagyra kiterjedő hatást értek el. Az 1960-as évekre a kutatók olyan új eljárások kidolgozására törekedtek, aminek hatása nem befolyásolja a teljes idegrendszert. Így terjedt el a mélyagyi ingerlés (DBS), mely a mai napig számos betegség esetén kínál terápiás alternatívát (pl.: Parkinson kór, esszenciális tremor és dystonia). A DBS klinikai eredményei biztatók, azonban számos betegnél az eljárás nem alkalmazható, és az eljárás invazív jellege miatt a mellékhatások igen súlyosak lehetnek. Ezért kerültek a kutatások középpontjába kevésbé invazív eljárások, melyek közül két módszer emelhető ki: transzkraniális (koponyacsonton keresztüli) mágneses ingerlés (TMS) és transzkraniális elektromos ingerlés (TES). Nitsche és Paulus 2000-ben fedezte fel, hogy gyenge, egyenáramú elektromos ingerlés képes megváltoztatni a motoros kéreg ingerlékenységét. Munkájuk hatására a transzkraniális elektromos ingerlés nagyon népszerűvé vált mind a kutatók, mind a klinikusok körében. Az elmúlt évtizedben számos neuropszichiátriai kórképben mutatták ki (pl.: depresszió, migrén és addikció) TES jótékony hatását. 2000 óta leginkább két típusa terjedt el: transzkraniális egyenáramú ingerlés (tDCS) és transzkraniális váltakozó áramú ingerlés (tACS). Az elmúlt húsz évben megjelent több ezer közlemény ellenére még mindig nem teljesen tisztázott,

hogyan az elektromos ingerlés milyen mechanizmusok révén képes befolyásolni az idegrendszer működését.

Korábbi *in vivo* állatkísérletes eredmények alapján közvetlen idegrendszeri hatás akkor érhető el, ha a TES indukált elektromos tér nagysága a befolyásolni kívánt idegsejtek környezetében legalább 1 V/m. Az akut, azonnali hatás elérésének jelentőségét az adja, hogy szabadon mozgó, éber patkány-kísérletekben, az agy endogén oszcillációi (idegsejthálózatok élettani működése során megfigyelhető, azok időben összehangolt működése által keltett ritmusok) befolyásolhatók váltakozó áramú TES segítségével (>1 V/m agyi elektromos térrel), valamint egyes patológias mintázatok (pl. epilepsziás roham) noninvazív módon megszüntethetők rövid időtartamú (50 ms), magas intenzitású ingerlés alkalmazásával (>4 V/m). Ezzel ellentétben a humán ingerlési protokollok alacsony intenzitású (kevesebb mint 2 mA, létrehozott elektromos tér ~ 0.1 – 0.3 V/m) ingert alkalmaznak. A TES által indukált elektromos tér nagyságának megbecslése *in silico* modellek alapján történik, viszont a számítógépes szimulációk jóslásának kísérletes igazolása a mai napig nem megoldott. A klinikai TES során nagy felületű, bőrre helyezett elektródákon (20-50 cm<sup>2</sup>) legalább 10 percen keresztül folyik az alacsony intenzitású áram. Ilyen beállításokat alkalmazva a hálózati aktivitáson kifejtett azonnali hatás helyett legfeljebb egy lassú, kumulatív hatás feltételezhető. Az azonnali, idegrendszeri hatás kiváltásához szükséges paraméterek eddig nem kerültek megbízhatóan meghatározásra emberben.

A TES egyik nagy hátránya más noninvazív ingerlésekhez képest (mágneses, ultrahangos ingerlés) a gyenge térbeli felbontóképessége. Így nem csak az adott, kórosan működő célterületre fejt ki hatást, hanem az éppen egészségesen működő agyterületekre is.

## **Célkitűzések**

Kísérleteink célja a transzkraniális elektromos ingerlés azon paramétereinek a vizsgálata emberben és altatott/szabadon mozgó patkánymodellben (ingerlő elektróda mérete/helye, ingerlés időtartama, ingerlés típusa, ingerintenzitása), amely képes létrehozni azonnali idegrendszeri hatást (aktiválást/gátlást) emberben, valamint képes növelni a TES térbeli felbontóképességét (fókuszált elektromos ingerlés). A kutatásom konkrét céljai az alábbiak voltak:

1. Megvizsgálni, hogy a magas vezetőképességű fejbőr hogyan befolyásolja az elektromos ingerlés által létrehozott intracerebrális elektromos tér nagyságát altatott patkányban.
2. Meghatározni intracelluláris mérésekkel, hogy mekkora elektromos tér képes azonnali membránpotenciális tüzelési mintázat változást létrehozni altatott patkányban.
3. A patkány eredmények transzlációja emberre.
4. Kidolgozni egy ingerlési protokollt, ami lehetővé teszi az éppen folyó agyi aktivitás megváltoztatását elektromos stimulálással emberben.

## **Eredmények**

### Transz- és szubkután elektromos ingerlés összehasonlítása patkányban

Elektromos ingerlés során a lágy szövetek jelenléte nagymértékben képes csökkenteni az agyszövetet elérő áram nagyságát. Altatott patkány kísérleteinkben ennek a csökkenésnek az értékét határoztuk meg. 32 csatormás szilíciumelektrodával regisztráltuk a bőr felszínére helyezett ingerlő elektródákkal (transzkután TES) létrehozott agyi feszültség grádienseket. Ezt követően az ingerlő elektródákat a parietális csont felszínére rögzítettük (szubkután TES) és a mérést megismételtük. A transzkután ingerlés  $80 \pm 5\%$ -kal csökkentette az agyat elérő áram nagyságát a szubkután ingerléshez képest. Szerettük volna ezt a kvantitatív értéket az idegsejtekben bekövetkező élettani változások mérésével is alátámasztani, ezért intracelluláris méréseket végeztünk altatott patkány látókérgéből. A módszer lehetővé tette, hogy megvizsgáljuk a membránpotenciál ( $V_m$ ) és a tüzelési mintázat változását transz- és szubkután ingerlés alatt. Ez utóbbi egyértelműen és előre jelezhetően változtatta meg a sejt membránpotenciálját. Az anódális ingerlést depolarizáció, növekedett sejtaktivitás és csökkent  $V_m$  delta (0.5-4 Hz) teljesítményspektrum jellemezte. Ugyanolyan erősségű transzkután (bőr) ingerlés sokkal kisebb és jóval változékonyabb hatást ért el. Ebben a kondícióban csak a legmagasabb alkalmazott áramerősség (800  $\mu$ A vagy 2 V/m) tudott szignifikáns változást kiváltani a sejtek  $V_m$ -ban és tüzelési mintázatában. A delta frekvenciatartomány (0.5-4 Hz) teljesítményspektruma egyik intenzitás mellett sem változott szignifikánsan.

### Elektromos áram terjedése bőrön, koponyán és agyszöveten keresztül humán kadáverben

A patkány eredmények ismeretében felmerül a kérdés, hogy mekkora áram veszteséget képes okozni az emberi bőr, izom és koponya jelenléte. Napjainkban csak számítógépes modellek állnak a kutatók és klinikusok rendelkezésére, ezért magas térbeli felbontással mértük meg az elektromos ingerlés által létrehozott elektromos tér nagyságát és irányát humán kadáverekben (n=11). A mérések során 36 többcsatornás regisztráló elektródát szúrtunk az agyba (3 - 7 mérési pont elektródánként, 198 összesen). Váltóáramot alkalmazva az elektróda alatti agykéregben mértük a legmagasabb feszültség grádiensét, ami lineáris összefüggést mutatott az alkalmazott áram nagyságával. Az elektromos tér nagyságát az ingerlés frekvenciája (5 - 2000 Hz) alig, míg az ingerlő elektróda felszíne jelentősen befolyásolta. Az ingerlést leíró fizikai paraméterek jellemzése után megvizsgáltuk a látgy szövetek hatását, és azt találtuk, hogy a bőrön keresztül történő ingerlés  $58 \pm 7\%$ -kal csökkentette az agyi elektromos tér nagyságát. A koponya ezt további  $16 \pm 8\%$ -kal csökkentette. Ezek az eredmények előrevetítették, hogy az agyszövetben legalább  $1 \text{ V/m}$  grádiens eléréséhez legalább  $6 \text{ mA}$  ingerintenzitást kell alkalmazni a bőrön keresztül.

### Mikroszekundumos ingerlés hatása az agyi aktivitásra emberben

Az elektromos ingerlés nem csak az idegsejteket, hanem a perifériás receptorokat is képes befolyásolni. Magas intenzitású ingerlést akkor alkalmazhatunk, ha egyrészt sikerül csökkenteni a perifériás érzeteket

(hő, csípő érzés és fájdalom), másrészt el tudjuk kerülni a felvevő rendszer szaturációját. Ez utóbbi teszi lehetővé, hogy közvetlenül meg is tudjuk figyelni az agyi aktivitást ingerlés alatt. Az általunk javasolt megoldás, a mikroszekundumos, pulzáló ingerlés eleget tesz mindkét előfeltételnek. Az új eljárást 19 felnőtt férfin teszteltük. Egyidejű kétcsatornás EEG felvételt (P3 és P4, Pz referenciával) és mikroszekundumos ingerlést alkalmaztunk. Az elektromos ingerléshez 6 pár elektródát használtunk, melyek páronként 60  $\mu$ s alatt 10  $\mu$ s-ig voltak aktívak. Növekvő és csökkenő erősségű, 1 Hz szinusz modulált impulzusokat alkalmaztunk (0; 1,5; 3; 4,5; 6; 7,5; 6; 4,5; 3; 1,5; 0 mA ciklusonként) 12 s-ig. Minden alanynál legalább 60 ismétlést regisztráltunk. Az alacsony frekvenciájú ingerlés levetővé tette, hogy vizsgáljuk az EEG aktivitás amplitúdójának változását az 1 Hz-es inger anodális és katódális fázisában. Az alfa aktivitás modulációját mindkét féltékében megfigyeltük az ingerlés fázisával alternálva, azonban szignifikáns hatást csak a 4,5; 6 és 7,5 mA-es kondíciókban tapasztaltunk. Az esetleges ingerlés által okozott ébresztő (arousal) hatás kizárására 3 alany esetében hasonlóan végzett ingerlést is alkalmaztunk. Az EEG aktivitásban semmilyen hatást nem találtunk a 0 mA-es kontrollhoz képest.

#### Mikroszekundumos ingerlés hatása az agyi aktivitásra patkányban

Idegsejt modellünk alapján a mikroszekundumos ingerlés során az egyes ingerlőpárok aktiválása által létrehozott elektromos tér az idegsejtek membránpolarizációjához vezet. Az idegsejtek sejtmembránja képes az így kialakított feszültség grádiensek időbeli integrálására. A modell validálását, azaz a mikroszekundumos

ingerlés térbeli fókuszálhatóságának a lehetőségét patkány kísérletekben vizsgáltuk. Az ingerlés során 32 csatornás szilícium elektródákkal regisztráltuk az idegsejtek aktivitásának a mintázatát mindkét oldali hippocampus CA1 régiójában (7 altatott és 1 éber patkány). Az ingerlés felváltva „fókuszált” a jobb és a bal agyféltekére (3-3 ingerlőpárt alkalmazva). A pulzusos ingerlés a mérés minőségét nem befolyásolta. Az offline elemzés során 127 jól izolált sejtet különítettünk el, amik közül 55-nek változott meg szignifikánsan a tüzelési mintázata (32-nek nőtt, 23-nak csökkent). A térbeli fókuszálhatóság számszerűsítése érdekében kiszámoltuk, hogy az idegsejtek tüzelésében bekövetkezett változás hányszorosa az alapaktivitáshoz képest a célzott és a nem-célzott kondíciókban ( $1.8 \pm 2.35$ -szörös,  $1.017 \pm 0.63$ -szoros; célzott, nem-célzott; átlag  $\pm$  SD; n = 55 idegsejt).

## **Megbeszélés**

Patkány méréseink során meghatároztuk az idegsejtek azonnali tüzelési mintázatát megváltoztatni képes legkisebb elektromos tér nagyságát, amely körülbelül 1 V/m-nek bizonyult. Humán méréseinkben nem tudunk azonnali EEG hatást kiváltani 2 mA-es ingerléssel (nem publikált adatok), aminek hátterében az alacsony intracerebrális elektromos tér állhat ( $< 1$  V/m). Ennek megvizsgálására megmértük a TES által létrehozott elektromos tér nagyságát humán kadáverekben. Ezen felül megvizsgáltuk a bőr jelenlétének szerepét mind kadáverben és patkányban. Kísérleteink alapján a lágyszövetek és a koponya az ingerlés 80%-át képes



elvezetni, ezért a bőrön keresztüli ingerlés során az eredeti intenzitásnak csupán ötöde éri el az agyszövetet. Kidolgoztunk egy új ingerlési eljárást, a mikroszekundumos ingerlést, ami lehetővé tette, hogy magas áramintenzitások alkalmazása mellett csökkentsük a perifériás mellékhatásokat és az ingerlés alatt is monitorizálni tudjuk az agyi aktivitást. Egészséges, felnőtt férfiakban bebizonyítottuk, hogy magas áramintenzitások igenis képesek befolyásolni az éppen folyó agyi aktivitást. A mikroszekundumos ingerlés térbeli fókuszálhatóságát patkánymérésekben igazoltuk.

#### TES által létrehozott idegrendszeri hatások

Több ezer kutató és orvos használ nonin vazív elektromos ingerlést nap mint nap, mégsem értjük pontosan, hogyan képes a TES viselkedési/klinikai változásokat kiváltani. TES hatékonyságát számos tényező befolyásolja: a befolyásolt idegsejtek alakja, ioncsatornáinak száma/eloszlása, elhelyezkedése az elektromos tétéhez képest (párhuzamos vagy merőleges). Külső elektromos tér mellett endogén folyamatok, posztzinaptikus és ephaptikus potenciálok is képesek befolyásolni a neuronok tüzelési mintázatát. Amikor egy idegsejt a küszöbpotenciál közeli állapotában van, akkor egy nagyon kis feszültség változás (endogén vagy exogén) is vezethet akciós potenciálhoz. *In vitro* mérések alapján  $<1$  V/m elektromos tér is képes befolyásolni a tüzelési mintázatot, azonban *in vivo* mérésekre van szükség, hogy megállapítsuk, hogy ilyen kis elektromos tér képes-e kiváltani megbízható klinikai hatást. *In vivo* intracelluláris méréseink alapján  $>1$  V/m elektromos tér szükséges a tüzelési mintázat és a membránpotenciál megváltoztatásához. Amennyiben egy teljes

neuronhálózat működését szeretnénk befolyásolni sokkal erősebb elektromos térre van szükség, ami magyarázható a külső (TES) és belső (pl.: théta oszcilláció) mintázatok közti versengéssel.

#### Az elektromos áramterjedése a bőr, koponya és agyszövetben

Ahhoz, hogy megfelelő időben és helyen tudjuk befolyásolni az éppen folyó agyi működést, meg kell értenünk, hogy az alkalmazott ingerlés mekkora elektromos teret képes létrehozni a befolyásolni kívánt idegsejtek környezetében (vajon elérjük-e az 1 V/m-es „küszöböt”). A kutatók rendelkezésére állnak számítógépes modellek és állatkísérletes adatok, azonban előbbi kísérletes megerősítése még nem történt meg, utóbbi pedig nagyban eltér a humán TES paraméterektől (10x erősebb áramerősség, szubkután ingerlő elektródák), ezért ezekre támaszkodva nehéz meghatározni a TES által létrehozott elektromos tér nagyságát. Ezért transz-, szubkután és epidurális ingerlést alkalmazva megmértük az elektromos tér nagyságát kadáverekben. Patkány és kadáver eredményeink alapján elmondható, hogy a lágy szövetek képesek elterelni az alkalmazott áramerősség 50%-át, míg a koponya további 10-25%-os veszteségét felelős. Ezek alapján nagyon fontos, hogy mindig figyelembe vegyük a lágy szövetek és koponya vastagságát, amikor a TES által keltett elektromos tér nagyságát próbáljuk meghatározni.

#### Mikroszekundumos ingerlés: magas intenzitás alkalmazása és agyi régiók célzása

Szimulációk, főemlős és humán mérések alapján „standard” TES paraméterekkel (2 mA, 20 cm<sup>2</sup>-es elektróda) <1 V/m feszültség grádienszt érhetünk el az agyban. Kadáver méréseink extrapolálása

szerint ehhez a küszöbhez 4-6 mA áramot kellene alkalmazni a bőrön, ami 1) számos mellékhatással jár és 2) szaturálja a regisztráló elektronikai eszközöket. Ezek elkerülésére dolgoztunk ki egy új ingerlési eljárást, amit pulzusos, mikroszekundumos ingerlésnek hívunk. Módszerünk rövid, forgó áramimpulzusokat juttat a bőrre számos elektródán keresztül. Elméletben, minél több ingerlő párt alkalmazunk, annál kisebb lesz a perifériás mellékhatás mértéke. Humán méréseinkben 6 pár elektródát használtunk, ami hatodára csökkentette a pillanatnyi áramerősséget, így a 7 mA-es ingerintenzitás is elviselhetővé vált – bár a perifériás és vesztibuláris eredetű mellékhatásokat megszüntetni nem tudta. Ezen felül a mikroszekundumos ingerlés lehetővé tette, hogy szimultán ingerlést és EEG mérést végezzünk. Felnőtt férfiakban végzett méréseink alapján elmondható, hogy az 1 Hz modulált elektromos ingerlés > 4,5 mA intenzitás mellett képes az éppen folyó alfa oszcillációk amplitúdóját befolyásolni (borító ábra).

TES egyik nagy hátránya a gyenge térbeli felbontóképessége. Ennek javítása lehetővé tenné, hogy csak a befolyásolni kívánt agyterületet ingereljük, ezzel is csökkentve a mellékhatások mértékét. Szimulációink azt mutatták, hogy a neuronok membránja képes integrálni a pulzusos ingerlést, amit patkány mérésekben bizonyítani is tudtunk. 3 pár ingerlőt alkalmazva képesek voltunk egy féltekére kiterjedő hatást elérni.

Méréseinkkel bebizonyítottuk, hogy a szokásosnál magasabb áramintenzitásokat alkalmazva TES képes befolyásolni az éppen folyó agyi aktivitást emberben.

## **Anyagok és módszerek**

### Transzkután és szubkután elektromos ingerlés által létrehozott elektromos tér nagysága patkányban

Patkány kísérleteink során saját készítésű ingerlő elektródákat implantáltunk Long Evans patkányokba uretán altatás mellett. Ingerlő elektródaként a bőr felszínére (transzkután elrendezés) ragasztottunk 2x2x1 mm méretű, konduktív géllal feltöltött szilikon „zsebekt” (1 pár). Ezt követően egy kis bőr bemetszést ejtettünk, majd 1,2 mm átmérőjű furatot készítettünk a koponyacsonton (pozíció: Bregma -3 mm és mediolateralis -2 mm), melyen keresztül 32-csatornás szilícium elektródát juttattunk a patkány hippocampusának CA1 területére. A mérés során alacsonyáramú váltóáramot vezettünk a stimuláló elektródokra (10, 100 és 1000 Hz), és a koponyán belül mértük az ingerlés által létrehozott feszültség változást. Az ingerlés maximális amplitúdóját 0,01 és 0,2 mA között változtattuk. A mérést megismételtük a koponyacsont külső felszínére (transzkranialis elrendezés) ragasztott ingerlő elektródákkal is, majd kiszámítottuk a regisztrált feszültség értékekből az ingerlés által indukált elektromos tér nagyságát mindkét kondícióban és megállapítottuk a bőr vezető hatását.

### Elektromos ingerlés hatása a sejtek membránpotenciáljára és tüzelési mintázatára

A fent leírt módon transz- vagy szubkután elektromos ingerlőpárt alkalmaztunk altatott Wistar patkányokban, miközben intracelluláris, egycsejt elvezetéssel regisztráltuk a membránpotenciál és tüzelési minta változásait. A mérés során alacsonyáramú egyenáramot

vezettünk a stimuláló elektródokra. Az ingerlés maximális amplitúdóját 0,2 és 0,8 mA között változtattuk. A mérés végén az idegsejtet leválasztottuk az üveg pipettáról és a sejt környezetében mérve újra elvégeztük az ingerlést. Az így rögzített műterméket kivontuk az intracellulárisan rögzített feszültség értékekből, így rekonstruálva a sejt membránpotenciálját az ingerlés során. Gyors Fourier transzformációval meghatároztuk a teljesítményspektrum értékeket ismétlésről-ismétlésre.

### Humán kadáver mérések

A koponya megtisztítását követően 36 multikontakt regisztráló elektródát használva (n=198 csatorna) mértük a TES indukált intracerebrális elektromos tér nagyságát és irányát. Minden felvevő elektródát 1,3 mm átmérőjű furaton keresztül szúrtunk az agyba. Az Ag/AgCl ingerlő elektródákat (d=1 cm) EEG pasztával bilaterálisan rögzítettük a koponyacsomthoz. Ingerként egyen- és váltóáramot használtunk. Az ingerlés maximális amplitúdóját 0,01 és 3 mA között, frekvenciáját pedig 5 és 2000 Hz között változtattuk. A bőr jelenlétének a hatását a következőképp vizsgáltuk: 6 db 2 mm-es bőrbemetszést végeztünk (egymástól 15 mm távolságra) a koronális síkban (processus mastoideusok vonalában), majd 1,3 mm átmérőjű furaton keresztül multikontakt regisztráló elektródákat szúrtunk az agyba, és a fent leírt módon elektromos ingerlést végeztünk váltóárammal. A mérés végeztével, a felvevő elektródákat a helyükön tartva, megtisztítottuk a koponyát és megismételtük az elektromos ingerlést. További 3 kadáverben 8 mm-es furatot készítettünk a koponyában, ami lehetővé tette, hogy az ingerlő elektródákat az agy

felszínére helyezük. Minden mérés végén rögzítettük a fej és koponya antropometriai adatait. Kiszámítottuk minden kondícióban a regisztrált feszültség értékekből az elektromos ingerlés által indukált elektromos tér nagyságát.

#### Mikroszekundumos, pulzusos ingerlés emberben

Egészséges önkénteseket vontunk be a mérésekbe (19 férfi). 6 ingerlőpárt rögzítettünk bilaterálisan a bőrre, melyeken keresztül a rövid, 1 Hz szinusz modulált impulzusokat alkalmaztuk (10  $\mu$ s). Az ingerlés maximális amplitúdóját 0 és 10 mA között változtattuk (az alany perifériás mellékhatásainak intenzitásától függően, melyek az alacsony kitöltési tényező következtében 0 és 1,6 mA integrált áramintenzitásnak felelnek meg a tradicionális klinikai TES ingerlést tekintve). Az agyi aktivitást 2-csatornás EEG-vel rögzítettük (az elektródák helye: P3 és P4 [10-20 rendszer], occipitális régió). Az ingerlés által létrehozott alfa hullámok paramétereit vizsgáltuk: frekvencia-amplitúdó moduláció, fázis-amplitúdó moduláció és amplitúdó változás.

#### Mikroszekundumos, pulzusos ingerlés patkányban

A pulzusos ingerlést patkányokon is megismételtük, ahol lehetőségünk volt a fent részletezett módon az idegsejtaktivitás közvetlen megfigyelésére is: 3 ingerlőpárt rögzítettünk bilaterálisan a koponyacsontra és 2,5  $\mu$ s-os pulzusokat alkalmaztunk. Az ingerlés maximális amplitúdóját 0,01 és 0,8 mA között változtattuk. Két, 32-csatornás szilícium elektródával rögzítettük az idegsejtek tüzelési mintázatában bekövetkező változásokat a hippocampus CA1 régiójából. A Klustakwik2 program automatikusan meghatározta az

egy-  
sejtekhez tartozó összes spike-ot, melynek utólagos kézi  
finomhangolását a KlustaViewa program segítségével végeztük.

### **Köszönetnyilvánítás**

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Berényi Antalnak, amiért lehetővé tette, hogy PhD hallgatóként részt vehettem a kutatócsoport munkájában. Köszönöm, hogy mindig támogatott és bátorított. Hálás köszönettel tartozom Prof. Jancsó Gábornak és Prof. Sály Gyulának, amiért lehetővé tették számomra a Ph.D. programban való részvételt és az Élettani Intézet munkájába való bekapcsolódást. Köszönöm az Élettani Intézet munkatársainak is az állandó támogatását. Továbbá szeretném megköszönni Antonionak, Azanak, Gábornak, Yuichinak, Ancsának, Berenikének, Árpinak és Marinak a munkám során nyújtott segítséget. Szeretnék köszönetet mondani Prof. Buzsáki Györgynek a tudományos segítségért és támogatásért. Hálával tartozom a családomnak és feleségemnek, Claudíanak az állandó támogatásért ezen a hosszú és rögös úton.

## A tézis alapját képező közlemények jegyzéke

1. *Mihály Vöröslakos*, Yuichi Takeuchi, Kitti Brinyiczki, Tamás Zombori, Azahara Oliva, Antonio Fernández-Ruiz, Gábor Kozák, Zsigmond Tamás Kincses, Béla Iványi, György Buzsáki, Antal Berényi (2018) **Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans**. Nature Communications  
DOI: 10.1038/s41467-018-02928-3
2. Anli Liu, *Mihály Vöröslakos*, Greg Kronberg, Simon Henin, Matthew R. Krause, Yu Huang, Alexander Opitz, Ashesh Mehta, Christopher C. Pack, Bart Krekelberg, Antal Berényi, Lucas C. Parra, Lucia Melloni, Orrin Devinsky, György Buzsáki (2018) **Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation**. Nature Communications  
DOI: 10.1038/s41467-018-07233-7

## Egyéb közlemények

1. Komal Kampasi, Daniel F. English, John Seymour, Eran Stark, Sam McKenzie, *Mihály Vöröslakos*, György Buzsáki, Kensall D. Wise, Euisik Yoon (2018) **Dual color optogenetic control of neural populations using low-noise, multishank optoelectrodes**. Microsystems & Nanoengineering. DOI: 10.1038/s41378-018-0009-2
2. Kyoungwan Na, Zachariah J Sperry, Jiaao Lu, *Mihály Vöröslakos*, Saman S Parizi, Tim M Bruns, Euisik Yoon, John P Seymour (2018) **Novel diamond shuttle to deliver flexible bioelectronics with reduced tissue compression**. bioRxiv. DOI: 10.1101/435800

## A tézis alapját képező közlemények összesített hatás tényezője:

23.76

## Az összes közlemény összesített hatás tényezője:

29.376