

**Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar
Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola**

Dombovári Balázs Gábor

**AKTÍV INTRAKORTIKÁLIS MIKROELEKTRÓDÁK IN VIVO
VALIDÁCIÓJA ÉS SZOFTVERES VEZÉRLÉSE**

A Ph.D Disszertáció tézisei

Témavezető:
Ulbert István



Budapest, 2016

1. Bevezetés

Az idegtudomány egy elbűvölő kutatási terület, amely az élőlények komplex idegrendszerével foglalkozik. Az elmúlt évtizedek alatt figyelemre méltó eredményt értek el az agy információ feldolgozó és tároló mechanizmusainak feltárásával. A legtöbb idegtudományi kutatást valamilyen technikai eszköz, úgymint agyi képalkotó eljárások segítségével hajtották végre, melyek mind térben, mind időben nagy felbontással rendelkeznek. Azonban az agy elektromos aktivitásának elvezetése elektrofiziológiai eszközök segítségével még mindig a legerjedtebb módszer a neuronális hálózatok összetett tér-időbeli aktivitás mintázatainak vizsgálatához.

Tudományos szempontból nézve szintén erős igény mutatkozik az agyi aktivitás lehető legtöbb helyről történő elvezetésére, hogy jobban megérthessük a neurális hálózatok széles skálájú szerkezetét, elősegítve a reprodukálhatóságot és jellemezve az interindividuális különbségeket. Hogy eleget tegyünk a tömeges neurális elvezetési igény kísérleti szükségleteinek, általában limitált számú (16-32) elvezetési kontaktusok kerülnek implementálásra egy szilícium alapú multielektrodára és a multielektroda agyszövethez képest történő fizikai mozgatásával fokozatosan fedezhető fel egyre több és több agyi terület. Persze ez a megközelítés magában foglalja a multielektroda törésének veszélyét, különösen merev szilícium hordozó esetén, valamint, ami még fontosabb, szövethárosodást is okozhat a súrlódó erők miatt és vérzést az érfalak sérülése következtében. Hogy leküzdjük a törekenységből és szövethárosodásból eredő problémát és létrehozzunk nagy számú neurális elvezető kontaktusokat egy relatívan széles agyi területen, kifejlesztettük az elektronikus mélység szabályozott MEMS, vagy CMOS technológiát használó eszközöket. Ezek az eszközök formájukban hasonlítanak egy szokványos szilícium alapú elektródához, azonban a limitált számú elvezetési kontaktusok helyett 188 elvezető felülettel rendelkeznek, elfoglalva ezzel egy jelentősen nagyobb arányú területet a 4 mm hosszú elektródákon. A 188 lehetséges kontaktusból 8 elvezető felület választható ki elektronikusan, melyek kivételre kerültek egy külső erősítőhöz, lehetővé téve a 8 csatornáról történő neurális aktivitás szimultán elvezetését. A kiválasztott csatornák rövid idő alatt újra konfigurálhatóak egy külön PCB-n található FPGA alapú vezérlővel, rácsatlakoztatva egy személyi számítógép párhuzamos portjára, lehetővé téve a kísérletet végző személynek, hogy nagyobb agyi távolságokról vezessen el az eszköz fizikai mozgatása nélkül.

Mint a rendszer része, egy grafikai felhasználói felület, melyet NeuroSelect szoftvernek hívnak, lehetővé teszi az elektróda kiválasztás vizualizációját és különböző konfigurációk újra kiválasztását a kísérleti szituációnak

megfelelően.

A tézis bemutatja a rendszer beállítását, kísérleti in-vivo vizsgálatokat és a hozzá tartozó adat feldolgozásokat a kortikális lassú oszcilláción keresztül, alapul véve saját és más kutatási eredményeket, továbbá sikeresen demonstrálja az elektronikus mélységszabályozás koncepcióját.

Kísérleteinkhez ketamin/xylazin altatást használtunk, amely jól ismert lassú oszcillációt indukáló módszer. Az oszcilláció nagyjából 1 Hz-es tartományban található és két állapota különíthető el egyértelműen, az aktív, ún. "up-state", valamint a csendes, ún. "down-state". Az up-state lokális mezőpotenciálja pozitív az agy felületéhez közel és negatív a mélyebb rétegekben, továbbá tartalmaz beágyazott magas frekvenciájú oszcillációkat (5-100 Hz) sejt tüzelésekkel kísérve. A down-state lokális mezőpotenciálja negatív az agy felszínén és pozitív a mélyebb rétegekben és nem tartalmaz spektrális és celluláris tüzelési aktivitást.

Az eredmények megmutatják az elektronikus mélységszabályozással ellátott eszközök potenciálját olyan állatkísérletes modelleken, ahol farmakológiailag indukált kortikális lassú oszcilláción keresztül, kérgi régiókból, jó minőségű lokális mezőpotenciált, valamint egysejt- és soksejt aktivitást vezettünk el. Továbbá az elektróda elvezető rendszer fejlesztése is bemutatásra kerül, magában foglalva a NeuroSelect szoftvert valós idejű elvezetésre és vizualizációra, amely szintén fontos része a tézisnek.

2. Módszerek

Műtéti eljárások

Wistar patkányokat ($n = 5$, 250 - 350 g súlyok között) használtunk a kísérleteinkhez. Minden beavatkozás jóváhagyásra került a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet Etikai Bizottsága által. A kezdeti altatás 0.2 ml / 100 gram testsúlyonként, amely 37.5 mg / ml ketamin és 5 mg / ml xylazin keverékéből állt, intramusculáris injekció formájában történt, a testhőmérséklet 37 C°-ra beállításra került az 1-4 órás elvezetési szakaszok alatt. Az anesztézia sikeres fenntartásához ugyanezt a gyógyszer kombinációt alkalmaztuk, 0.2 ml / óránként. Az állatokat sztereotaxiás készülékbe helyeztük, a kraniotómia az elsődleges szomatoszenzoros kéreg (S1) törzsi régiója fölött, a bregmához képest anterior-posterior: (AP: -1.0 -4.0), mediolaterálisan: (ML: 1.0 +4.0) került meghatározásra.

Az elektronikusan mélységszabályozott elektródákat hozzacsatlakoztatunk egy manuális mikrovezérlőhöz a PCB-jén keresztül és lassan (0.1 mm / s) inzertáltuk az S1 törzsi régiójának bregmához képest lévő AP: -2.6mm, ML: 2.5mm pozíciójában kézzel beállítva. Az elektródák a kemény és lágy agyhártyákon általában hajlás, törés és szignifikáns agyi benyomódás, vagy látható vérzés nélkül penetráltak. Az S1 törzsi régióból történő 1-4 órás elvezetést követően az elektróda eltávolításra került és az állatot túlaltattuk.

Neurális adat elvezetése

Az implantálás előtt impedancia méréseket végeztünk, hogy megerősítsük az elektróda sértetlenségét, melyet a kiválasztott elvezető kontaktusba történő 250 nA erősségű, 1kHz-es szinusz hullám injektálásával teszteltünk. A méréseket Ringer- féle laktát oldatban végeztük, Ag / AgCl referencia elektróda használatával. Minden esetben 0.5 - 1 MOhm erősségű impedancia értékeket mértünk az aktív elektródákon. Az impedancia méréseket megismélteltük az elektróda agyba történő implantálását követően is és hasonló értékeket kaptunk. Az elektronikus mélységszabályozott elektródák kimeneteit egy nagy bemenő impedanciájú referenciális előerősítőhöz csatlakoztattuk (DC - 100 kHz sávzélesség, erősítés = 10). A kraniotómia bal és jobb oldalára egy- egy rozsdamentes acélból készült föld és referencia elektródát helyeztünk. Szélessávú elektromos aktivitást (0.1 - 7000Hz), 1000-szeres erősítéssel vezettünk el (saját készítésű szűrő erősítővel) 20 kHz-es csatornánkénti mintavételi frekvencián, nyolc csatornán, 16 bites pontossággal és merevleme-

zen tárolva. A lokális mezőpotenciál kinyeréséhez a szélessávú adat további sávszűrésen 0.1-500 Hz, 24 db/ okt, zéró fáziseltolással, esett át. Az egy-, és soksejt aktivitás kinyeréséhez NeuroScan 4.3 szoftvert használtunk és a nyers adaton a következő szűrést végeztük el: 500-5000 Hz közti sávszűrés, 24 dB / okt, zéró fáziseltolással. Az elvezető elektróda kiválasztásához a NeuroSelect szoftvert használtuk, amely egy FPGA vezérlőn keresztül aktiválta az elektronikusan mélységszabályozott elektródát.

3. Kutatási eredmények

I. tézis csoport

Elektronikus mélység szabályozással ellátott szilícium elektródák szoftveres vezérlése

1.1. Lehetővé tettem a kutatók számára, hogy vezéreljék és hatékonyan használják a CMOS alapú aktív neurális elektródákat neurofiziológiai kísérletekben, mindezt egy intuitív eszközön keresztül.

A NeuroSelect szoftver egy eszköz, amely magában foglalja az elektronikus mélység szabályozással ellátott elektródák adat elvezető rendszerét, jel-feldolgozóját és hardver vezérlőjét. A szoftver használatával a felhasználó kiválaszthat legfeljebb 8 preferált elektróda kontaktust, programozhatja az elektródát, elvezetheti és eltárolhatja a kiválasztott elektróda kontaktusokból érkező jeleket. Az eszköz lehetővé teszi a kísérletező számára, hogy vizualizálja az elvezetett jeleket, egység aktivitást, valamint a kiszámolt metrikákat, úgy mint a jel-zaj viszony értékét minden egyes elektróda kontaktusra és az egymáshoz viszonyított relatív sorrendjüket. A szoftver szintén kezeli az adatgyűjtő kártyán át érkező jelek elvezetését és ezen jelek tárolását európai adat formátumban, a jel-zaj viszonyt kalkuláló algoritmusok végrehajtását és az elektronikus áramkör vezérlését, amely lehetővé teszi az elektródák manuális, vagy félautomata kiválasztását követően a jelek elvezetését.

A szoftver C++ nyelven íródott és wxWidget multiplatform keretrendszerrel használ. Elsősorban Windows környezetre optimalizált, azonban átportolható más platform környezetekre is. Visual Studio-t használtunk fő integrált fejlesztőkörnyezetként. A grafikus felhasználói felület koncepciója és fejlesztése DialogBlocks szerkesztővel történt. A jelanalízis csomag C/C++-ban történt és OpenMP könyvtárat használ a párhuzamosan processzáló verzióban. Ez lehetővé teszi a számítógép összes rendelkezésre álló processzorának (és magjainak) használatát több jelfolyam párhuzamos feldolgozása érdekében. Az egész forrásállományban lévő összes komment Doxygen formátumban került implementálásra, amely lehetővé teszi a dokumentáció egyszerű generálását. Az adatgyűjtő kártya vezérlőjének, valamint a neurális adat vizualizációjának forráskódja a National Instruments LabWindows/CVI használatával generáltuk. A NeuroSelect szoftver fejlesztése és verzió kezelése Subversion-ben történt.

Az I. téziscsoporthoz kapcsolódó publikációk: [1]

II. tézis csoport

In vivo elektrofiziológia az elektronikus mélység szabályozással ellátott szilícium elektródával

2.1 Megmutattam, hogy az elektronikus mélység szabályozással ellátott elektróda segítségével képes voltam nagy megbízhatósággal detektálni a lassú oszcilláció mindkét fázisát, mindezt lokális mezőpotenciál, egy- és soksejt aktivitás, valamint spektrális mérések használatával.

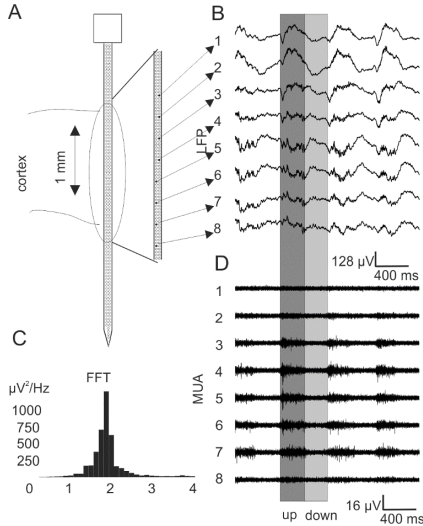
A lokális mezőpotenciál elvezetések az elektronikus mélység szabályozott elektródákkal az elsődleges szomatoszenzoros kéreg törzsi régiójából végeztük (n=8 penetráció). A lassú oszcilláció idősorai az elvezetett lokális mezőpotenciálban pozitív és negatív félhullámok ritmikus ismétlődésével karakterizálható.

A down-state-ek a kortikális felszínhez közel negatívan jelentkeztek a mezőpotenciálban és pozitívba invertálódtak a mélyebb rétegekben (1. ábra B). Többszörös sejtüzelés és magasabb frekvenciás oszcillációk kevésbé voltak jelen minden kérgi rétegben down-state alatt (1. ábra D). Az oszcilláció frekvencia spektrumát Gyors Fourier transzformáció (FFT) segítségével számoltuk ki. A lokális mezőpotenciálokat 8192 ms hosszú szegmensekre vágtuk és frekvencia domain-ben átlagoltuk, koszinusz ablakos simítással. Azt találtuk, hogy a lassú oszcilláció átlagos csúcs frekvenciája általában 1-2 Hz-es sávba esett (1. ábra C).

Mivel az elektronikus mélység szabályozott elektróda egy sebészi mikroszkóp felügyelete alatt került implantálásra, ezért meg tudtuk erősíteni az implantáció mélységét az agyfelszín felett lévő elvezetési csatornák megszámolásával. Hogy kiértékeljük a lokális mezőpotenciál fázis inverziójának térbeli mintázatát, elvezettünk nyolc, nagyjából egyforma távolságban lévő, egész kérget átfogó mélységeből, melyek 300 mikron távolságban voltak egymástól (1. ábra A). Minden elvezetéskor egyértelmű lokális mezőpotenciál inverziót találtunk a lassú oszcillációban. A fázis inverzió általában 300 és 600 mikron mélységekben mértük a lágy agyhártyához képest.

2.2 Megmutattam, hogy az oszcilláció bimodalitása soksejt aktivitás mérésének használatával megbízhatóan karakterizálható az elektronikus mélység szabályozással ellátott elektródával, amely szintén összhangban van a lassú oszcilláció alapvető tulajdonságaival és korábbi eredményeinkkel.

Továbbá, hasonló analitikai technikák használhatók az elektronikus mélység szabályozással ellátott elektródákkal elvezetett adatok esetében is, csakúgy, mint a klasszikus szilícium elektródák által elvezetett adatokon. A



1. ábra. (A) A 4mm hosszú, aktív elektróda megközelítő elvezető pozíciója a kéregben. Nyolc nagyjából 300 mikron távolságban elhelyezkedő elvezetési lokációk közelképe. (B) Példa egy lokális mezőpotenciálra nyolc csatornás elvezetésből. A ritmikusan ismétlődő pozitív (sötét szürke) és negatív (világos szürke) félhullámok kiemelésre kerültek. (C) A lokális mezőpotenciál spektrum FFT-je. (D) Példa egy soksejt aktivitásra nyolc csatornás elvezetésből. Az eredeti nyers adat 500- 5000 Hz közötti sávszűrésének eredménye.

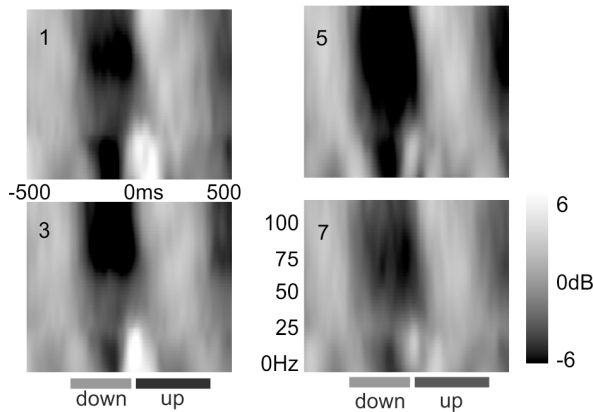
lokális mezőpotenciál és a soksejt aktivitás méréseken kívül egy másik lassú oszcillációt karakterizáló tulajdonság a kortikális elektromos aktivitás spektrális profija, amely a mezőpotenciál spektrogram által indexelt. Korábbi kísérletek nagy oszcillációs teljesítményt mutattak széles frekvencia sávban (10 - 200 Hz) up-state alatt, míg a spektrális teljesítmény jóval alacsonyabb down-state alatt. Eredményeink megegyeznek ezekkel a beszámolókkal.

2.3 Korábbi állatkísérletes tanulmányokhoz hasonlóan, az elektronikus mélység szabályozással ellátott elektróda segítségével megmutattam, hogy az up-state megnövekedett tüzeléssel emelkedett orsó és gamma teljesítménnyel jár a felszín közeli pozitív lokális mezőpotenciál fél-hullám alatt, míg a down-state kiterjedt felszíni negatív lokális mezőpotenciál fél-hullámmal karakterizálható, csökkent tüzeléssel és oszcillátoros aktivitással.

A felszínhez közel az up-state-ek nagy, pozitív alakváltozásokkal jellemezhetőek, magasabb frekvenciájú (orsó és gamma tartománybeli) lokális

mezőpotenciállal tűzdelve (1. ábra B, 1-3 csatornák), míg a mélyebb rétegekben az up-state negatív és a egész hullám szintén magasabb frekvenciájú oszcillációkat tartalmazott. Együttes idő- frekvencia analízist végeztünk az elvezetett lokális mezőpotenciálon wavelet alapú metódusok segítségével. Az oszcilláció spektrális tartalmát az egyes lokális mezőpotenciálbeli hullámalakok szakaszaiból számoltuk ki, az egyes különálló idő- frekvencia mérések átlagából eredően. Elosztva a wavelet amplitúdó értékeit egy távolabbi alapértékkel (-1000-tól -500 ms) minden frekvencia sávban megkaptuk a spektrális aktivitás relatív változását időben, dB-ben kifejezve.

Azt találtuk, hogy az up-state-ek minden rétegben megnövekedett oszcillátoros aktivitást mutattak főleg a gamma tartományban (30-80 Hz), míg a down-state-ek spektrális aktivitása csökkent minden rétegben (2. ábra).



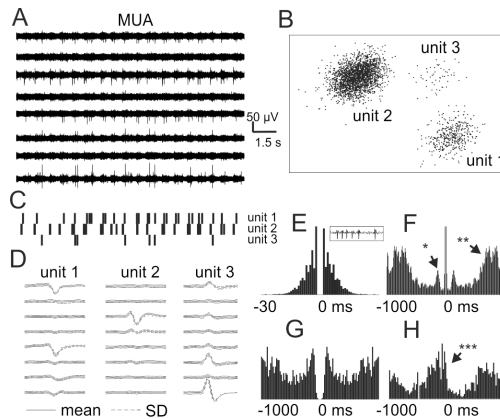
2. ábra. Az up-state-hez kötött időablak átlagos idő-frekvencia térképe a kiválasztott 1, 3, 5, 7-es csatornákon, melyek körülbelül 600 mikron távolságra helyezkedtek el egymástól. 1. ábra A kinagyított része mutatja az elvezető csatornák elosztását (1-7). Megnövekedett (világos színek) oszcillátoros aktivitás látható a gamma tartományban (30 – 80 Hz) up- state alatt és csökkent (sötét színekkel) spektrális aktivitás down- state-ek alatt minden rétegben.

2.4 Megmutattam továbbá, hogy az elektronikus mélységszabályozással ellátott elektróda jól szeparálható egysejt aktivitások elvezetésére képes és ezek a klaszterezett sejtek hasonló tulajdonságokkal bírnak, mint a klasszikus szilícium elektródákkal elvezetett, hasonlóan feldolgozott adatok.

A vélt egysejt aktivitást szűréssel, küszöb detekcióval és klaszterezési metódusokkal vizsgáltuk meg, egy saját készítésű Matlab szoftver segítségével. A szélessávú jel az akciós potenciálok alacsony frekvenciás zavaró jeleinek

eliminálása végett további digitális szűrésen esett át (500 – 5000 Hz, zéró fázis eltolás, 24 dB/oktáv)(3. ábra A). Egy adott csatornán lévő küszöb azonosítást követően (átlag $\pm 3 - 5$ SD, minden csatornán külön- külön), két reprezentatív amplitúdó értéket (például csúcs és völgybeli) rendeltünk minden egyes nem klaszterezett akciós potenciál hullámalakhoz. A kapott dupletteket egy két dimenziós térre vetítettük ki (3. ábra B) és egy kompetitív várakozás- maximalizálás (EM) alapú algoritmust használtunk a klaszter vághoz (3. ábra C és D).

Ha a kapott klaszterek autokorrelogramja (3. ábra E, F és G) tartalmazott akciós potenciálokat egy 2ms-os refraktor perióduson belül, akkor azt újra klasztereztük. Ha a reklaszterezés nem hozott üres refraktor intervallumot, akkor az akciós potenciált a soksejt aktivitásból származónak tekintettük és nem vettük tovább figyelembe az egysejt analízis során.



3. ábra. (A) Reprezentatív egysejt aktivitás darabok. (B) A-ból származó három sejt izolált klaszterei. (C) A B-ben izolált három sejt raster grafikája. (D) Átlag tüzelési hullámalakok a három B-ben izolált sejt SD-jével, nyolc csatornára vetítve. (E) A 2. sejt tüzelésének autokorrelogrammja. Benne: a 2. sejt sorozatos tüzelése (F) A 2. sejt tüzelésének autokorrelogrammja hosszabb idő skálán. (*) jelöli az orsó modulációját és (**) jelöli az egysejt tüzelésének lassú oszcillációbeli modulációját (G) Az 1. sejt tüzelésének autokorrelogrammja. (H) Az 1. és 2. sejt tüzelésének kereszt-korrelogramja. (***) jelöli a lassú oszcilláció modulációját a kereszt-korrelogramban.

2.5 Megmutattam, hogy az elektronikus mélységszabályozással ellátott elektródával megbízható egysejt detekció, valamint keresés egyaránt lehetséges mindössze az elvezetni kívánt csatornák kiválasztásával, ahelyett, hogy az elektródát fizikailag mozgatnánk az agyban.

Az elvezető rendszer időbeli stabilitásának teszteléséhez ha egy vélt egysejt aktivitást találtunk egy adott kontaktuson, akkor a NeuroSelect szoftver segítségével az elektródát újra konfiguráltuk és elvezettünk egy távolabbi lokációból. Ezt követően 5- 10 perc elteltével, az elektróda mozgatása nélkül, az eredeti, korábban az egysejt aktivitást mutató lokációra rekonfiguráltuk az elektródát. Minden próbálkozásakor (n = 5) képesek voltunk megtalálni ugyanazt a vélt egysejt aktivitást, bizonyítva, hogy az elektróda kontaktusok közötti szoftveres váltások egyrészt ugyanazt az elektróda kontaktust aktiválják, másrészt az elektróda stabilan helyezkedik el a kéregben.

Az II. téziscsoporthoz kapcsolódó publikációk: [II, III]

4. Köszönetnyilvánítás

Az európai FP6-os NeuroProbes és FP7-es NeuroSeeker projektek alatt történő Ph.D kutatásaim igazi megtiszteltetést jelentettek számomra, melyekkel felbecsülhetetlen értékű tapasztalatokat szerezhettem az elektrofiziológia és idegtudomány területén. Azzal, hogy megvizsgálhattam és implementálhattam egy vezérlő szoftvert és alkalmazhattam in-vivo kísérletekben és egyszer talán a jövőben hasznos lehet az emberiségnek, azt hiszem elég inspirációt kaptam.

Különösen szeretném megköszönni Professzor Dr. Karmos Györgynek és Professzor Dr. Ulbert Istvánnak, hogy megadták nekem a lehetőséget, hogy folytathassam Ph.D tanulmányaimat a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karán. Nagyon hálás vagyok a tudományos fejlődésemben nyújtott tanácsaikért. Tisztelettel gondolok értékes hozzászólásaikra és inspirációjukra, melyek kihívást jelentettek a kutatásom folytatásához.

Továbbá szeretném megköszönni témavezetőmnek, Professzor Dr. Ulbert Istvánnak segítő megjegyzéseit és javaslatait az egész idő alatt. Nagyon hálás vagyok, hogy megosztotta velem tudását és sok tanácsot adott. Az idegtudományban és a mérnöki feladatokban megnyilvánuló új technológiák iránti nyitottsága és táalentuma, együttesen volt a kulcsa az in- vivo kísérletek sikerességének.

Nagyon köszönöm Dr. Karsten Seidlnak és Dr. Partick Ruthernek a NeuroProbes projektben nyújtott közreműködésükért, melybe beletartozik az elektróda tervezése, gyártása és a NeuroSelect szoftver tervezése. Külön köszönöm Karstennek az in-vivo kísérleteknél nyújtott kivételes erőfeszítését.

Továbbá köszönöm egykori kollégáimnak Dr. Grand Lászlónak, Dr. Csercsa Richárdnak, Fiáth Richárdnak, Dr. Kerekes Bálint Péternek és Dr. Wittner Luciának az in- vivo kísérletekben nyújtott segítségükért.

A szoftverfejlesztésben nyújtott közreműködésükért köszönetet mondok különösen Yohanes Nurcahyo-nak, Dr. Karsten Seidl-nek és Dr. Csercsa Richárdnak.

A munkám az EU FP6 NeuroProbes és FP7 NeuroSeeker Keretprogramok, valamint a Nemzeti Agykutatási Program támogatásával készült.

Őszinte köszönet Kottra Péternek a műtétek alatt nyújtott segítségéért.

És végül szeretném megköszönni minden egykori laboratóriumi munkatársamnak, akiket eddig nem említettem és akik sok szempontból segítettek munkámat, nagyon kellemes és inspiráló atmoszférát teremtve az intézetben.

Szerző publikációi

[I] **Dombovári B**, Fiáth R, Kerekes BP, Tóth E, Wittner L, Horváth D, Seidl K, Herwik S, Torfs T, Paul O, Ruther P, Neves H, Ulbert I. „In vivo validation of the electronic depth control probes,” *Biomed Tech (Berl)*., 59 (4):283-9. doi: 10.1515/bmt-2012-0102, 2014.

[II] Seidl K, Torfs T, De Mazière PA, Van Dijck G, Csercsa R, **Dombovari B**, Nurcahyo Y, Ramirez H, Van Hulle MM, Orban GA, Paul O, Ulbert I, Neves H, Ruther P. „Control and data acquisition software for high-density CMOS-based microprobe arrays implementing electronic depth control,” *Biomed Tech (Berl)*., 55 (3):183-91. doi: 10.1515/BMT.2010.014, 2010.

[III] Torfs T, Aarts AA, Erismis MA, Aslam J, Yazicioglu RF, Seidl K, Herwik S, Ulbert I, **Dombovari B**, Fiath R, Kerekes BP, Puers R, Paul O, Ruther P, Van Hoof C, Neves HP. „Two-dimensional multi-channel neural probes with electronic depth control,” *IEEE Trans Biomed Circuits Syst.*, 5 (5):403-12. doi: 10.1109/TBCAS.2011.2162840, 2011.

Szerző egyéb publikációi

Csercsa R, **Dombovári B**, Fabó D, Wittner L, Eross L, Entz L, Sólyom A, Rásonyi G, Szucs A, Kelemen A, Jakus R, Juhos V, Grand L, Magony A, Halász P, Freund TF, Maglóczky Z, Cash SS, Papp L, Karmos G, Halgren E, Ulbert I. „Laminar analysis of slow wave activity in humans,” *Brain*, 133(9):2814-29. doi: 10.1093/brain/awq169. Epub 2010 Jul 23. PubMed PMID: 20656697, 2010.

Grand L, Wittner L, Herwik S, Göthelid E, Ruther P, Oscarsson S, Neves H, **Dombovári B**, Csercsa R, Karmos G, Ulbert I. „Short and long term biocompatibility of NeuroProbes silicon probes,” *J Neurosci Methods.*, 189(2):216-29. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.04.009, 2010.

Fabó D, Maglóczky Z, Wittner L, Pék A, Eross L, Czirják S, Vajda J, Sólyom A, Rásonyi G, Szucs A, Kelemen A, Juhos V, Grand L, **Dombovári B**, Halász P, Freund TF, Halgren E, Karmos G, Ulbert I. „Properties of in vivo interictal spike generation in the human subiculum,” *Brain*, 131(Pt 2):485-99, 2008

