

# **A hippocampusz CA1 régiójában megfigyelhető ritmikus aktivitásmintázatok celluláris alapjai**

Doktori tézisek

**Zemankovics Rita**

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Hájos Norbert Ph.D.

Magyar Tudományos Akadémia  
Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet  
Hálózat-Idegélettan Kutatócsoport

A doktori értekezés hivatalos bírálói:

Prof. Czéh Gábor Ph.D., D.Sc  
Dr. Gerber Gábor Ph.D.

A szigorlati bizottság tagjai: Prof. Kiss József Ph.D., D.Sc. - elnök

Dr. Takács József Ph.D.

Dr. Tarnawa István Ph.D.

Budapest, 2011

## BEVEZETÉS

A hippocampusról régóta ismert, hogy kiemelkedő jelentőségű a térbeli tájékozódásban, a különböző modalitású szenzoros információk asszociációjában, illetve a magasabb rendű tanulási folyamatokban. Azt is jó ideje tudjuk, hogy az állat viselkedésétől függően a hippocampusból különböző, jellegzetes ritmikus EEG-mintázatok vezethetők el, mint például a 4-10 Hz-es theta oszcilláció, a 30-100 Hz-en jelentkező gamma oszcilláció, vagy az éleshullám-aktivitáshoz kötött magas frekvenciájú ún. *ripple*-oszcilláció (100-200 Hz). Az azonban, hogy ezek a jellegzetes ritmikus aktivitásmintázatok milyen összefüggésben állnak a tanulási és memória folyamatokkal, pontosan milyen mechanizmusok révén valósul meg a hippocampus sokrétű funkciója, mindmáig jórészt tisztázatlan.

A szinkron hálózati oszcillációk agyműködésben betöltött szerepének megértéséhez nélkülözhetetlen a mögöttük meghúzódó sejtszintű és hálózati mechanizmusok feltárása. Ahhoz, hogy megválaszolhassuk miként is alakulnak ki a hippocampus jellegzetes ritmikus aktivitásmintázatai, fontos ismernünk a sejtek közötti szinaptikus kapcsolatok és a hálózatot felépítő egyedi sejtek sajátosságait éppúgy, mint a kollektív neuronális aktivitást. A doktori értekezésben bemutatott kísérletsorozatokban azt vizsgáltuk, hogy a hippocampus CA1 régiójában milyen sejtszintű és hálózati mechanizmusok révén alakulhat ki különböző frekvenciájú oszcillatorikus aktivitás.

## CÉLKITŰZÉS

A doktori értekezés céljával azt tűztük ki, hogy meghatározzuk, milyen egyedi sejtszintű, és milyen komplex hálózati mechanizmusok segíthetik elő különböző frekvenciájú ritmikus aktivitások kialakulását a hippocampusz CA1 régiójában.

A disszertációban bemutatott első kísérletsorozatban arra kerestük a választ, hogy a hippocampusz CA1 régiójában lévő piramissejtek és a stratum oriensben található különféle interneuronok milyen frekvencia-preferenciát mutatnak, és ezt milyen membrán sajátosságok, ioncsatorna-működések teszik lehetővé. E kérdések megválaszolásához a sejtekbe injektált különböző frekvenciájú sinus-áramok segítségével teszteltük a sejtek impedancia- és rezonancia-tulajdonságait. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy milyen szerepet játszik a sejtek jellegzetes impedancia-profiljának kialakításában a hiperpolarizációra aktiválódó ciklikus nukleotidok által mediált csatornák (HCN-csatornák) működésének következtében létrejövő h-áram. Az impedancia görbék jellegzetes sejtípus-függő sajátosságainak kvantitatív leírásához számítógépes modellezést használtunk.

A disszertációban szereplő második kísérletsorozatban azt vizsgáltuk, hogy milyen összehangolt hálózati aktivitás révén alakul ki gamma-frekvenciájú (30-100 Hz) oszcilláció a hippocampusz CA1 régiójában. Elsősorban az érdekelt minket, hogy miként terjed át a hippocampusz CA3 régiójában keletkező gamma oszcilláció a CA1 régióra, mely mai tudásunk szerint önmagában nem képes a

ritmusgenerációra. Két lehetséges mechanizmust feltételeztünk: a „feed-forward serkentés”- illetve a „feed-forward gátlás”- modellt. A „feed-forward serkentés”- modell szerint a CA3 piramissejtek közvetlenül sűtik ki a CA1 piramissejteket, és az oszcilláció a CA1 piramissejtek és a lokális interneuronok közötti rekurrens hálózati aktivitás révén alakul ki a CA1-ben. A „feed-forward gátlás”-modell szerint a fáziskapcsolatlan tüzelő CA3 piramissejtek elsősorban a CA1 interneuronokat sűtik ki közvetlenül, és ezek ritmikus kisűlése alakítja ki az oszcillációt a CA1 régióban.

Annak eldöntésére, hogy melyik feltételezett modellel írható le az oszcilláció kialakulása a CA1 régióban, megvizsgáltuk, hogy milyen tüzelési mintázattal, és milyen szinaptikus bemenetekkel bírnak a hippocampusz különböző sejtípusai az akut szeletpreparátumokban kolinerg agonistával indukált *in vitro* gamma-frekvenciájú oszcillációk alatt.

## **ANYAG és MÓDSZER**

Az állatok tartása és felhasználása megfelelt az Európai Unió Tanácsának 1986. november 24-én kiadott (86/609/EGK) irányelvének. A kísérleti procedúrákat az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetének Munkahelyi Állatkísérleti Bizottsága engedélyezte.

Az első kísérletsorozatban 14-21 napos Wistar patkányokat, a másodikban 14-21 napos CD1 egereket használtunk. Az állatokat isoflurane-nal elaltattuk, majd dekapitáltuk. A vizsgálatokat az

állatok hippocampuszából készített 400-450  $\mu\text{m}$  vastag horizontális szeleteken végeztük. Az agyszeleteket mérés előtt egy órán keresztül szobahőmérsékleten *interface-típusú* szeletkamrában inkubáltuk, amely oxigenáltatott mesterséges cerebrospinális folyadékot tartalmazott (ACSF). A kísérleteket ugyanilyen extracelluláris oldatban végeztük *submerged-típusú* szeletkamrában. A második kísérletsorozatban egy speciális, dupla perfúziós rendszerrel felszerelt szeletkamrát használtunk, hogy hatékonyabb tápanyag-ellátottságot biztosítsunk az idegsejteknek. Az első projekt kísérleteit  $36\pm 1^\circ\text{C}$ -on, míg a másodikét  $32\pm 1^\circ\text{C}$ -on végeztük.

Az első kísérletsorozatban a mérések *whole-cell patch-clamp* elvezetéssel történtek K-glukonát alapú pipettaoldattal. A sejtekbe különböző frekvenciájú (0.5 és 40 Hz között), 3 s hosszú, meghatározott amplitúdójú sinus-áramot injektáltunk adott membránpotenciál-értéken. Az áram-injekcióra adott feszültségválasz és a sinus-áram Fourier-transzformátumának hányadosából kapott impedancia értékeket ( $Z$ ) a frekvencia függvényében ábrázoltuk. Az impedancia fázis- és amplitúdóprofilját is jellemeztük. A rezonancia mértékét úgy határoztuk meg, hogy a maximális impedancia-értéket elosztottuk a 0,5 Hz-es bemenetnél kapott impedancia-értékkel ( $Z_{\text{max}} / Z_{(0,5 \text{ Hz})}$ ). A h-áram tulajdonságainak pontos meghatározására *voltage-clamp* méréseket végeztünk, melyek során -40 mV-os tartófeszültségről indítva 10 mV-os lépesekben 800 ms-ig tartó negatív négyszögimpulzusokat injektáltunk a sejtekbe -120 mV-ig. A h-áram mértékét úgy határoztuk meg, hogy a kontroll körülmények között felvett áramokból kivontuk a specifikus HCN-csatorna-

blokkoló (10  $\mu\text{M}$  ZD7288) adása után felvett áramokat. A h-áram aktivációs tulajdonságait farok-áram mérésekből számítottuk Boltzmann-illesztés segítségével. Az aktivációs kinetikára vonatkozó adatokat exponenciális illesztésekből kaptuk. A h-áram és a passzív membrántulajdonságok interakciójának kvantitatív jellemzéséhez számítógépes modellt használtunk.

A második kísérletsorozatban kolinerg agonistával (10  $\mu\text{M}$  karbakol) váltottunk ki magas frekvenciájú oszcillatorikus aktivitást hippocampusz szeletekben. A lokális mezőpotenciál és az egysejt-aktivitások méréséhez ACSF-fel töltött patch-pipettákat használtunk. A lokális mezőpotenciált a CA1 stratum pyramidale-ból vezettük el. A sejtek tüzelési mintázatának extracelluláris regisztrálása után *whole-cell voltage-clamp* méréseket végeztünk, hogy megvizsgáljuk a sejtek szinaptikus áramainak tulajdonságait. A mérésekhez K-glukonát alapú pipettaoldatot használtunk. A gátló szinaptikus áramok (IPSC: inhibitory postsynaptic current) regisztrálása során a membránpotenciált a serkentő szinaptikus áramok (EPSC: excitatory postsynaptic current) becsült reverzpotenciáljára rögzítettük ( $\sim 0\text{mV}$ ), míg az EPSC-k elvezetése során az IPSC-k reverzpotenciálján tartottuk a sejtet ( $\sim -70\text{mV}$ ). Az oszcillációk analíziséhez 1-2 perces szakaszokból teljesítménysűrűség-spektrumot számoltunk Fourier transzformáció segítségével, valamint Morlet-féle elemihullám (wavelet) analízissel meghatároztuk a különböző frekvenciájú komponensek amplitúdóját és fázisát. Az oszcilláció fázisára vonatkozó adatokat radiánban számoltuk, az oszcilláció negatív csúcsa volt a  $-\pi$  érték, egy ciklus pedig  $-\pi$ -től  $+\pi$ -ig tart. A sejtek

tüzelési tulajdonságainak jellemzésére 3 paramétert használtunk: A tüzelési frekvenciát, a tüzelés fáziskapcsoltságának erősségét ( $r_{AP}$ ) és a tüzelés jellemző fázisát ( $\Phi_{AP}$ ). A szinaptikus serkentés és gátlás arányát az egy oszcillációs ciklus alatt átáramló töltésmennyiségek hányadosával jellemeztük ( $Q_e/Q_i$ ).

A whole-cell elvezetésekhez használt pipettaoldal mindkét kísérletsorozatban tartalmazott 0.3-0.5 % biocytint, a sejt típusok utólagos morfológiai azonosítása végett.

## **EREDMÉNYEK**

### **1. rész: A hippocampusz CA1 régiójában található neuronok rezonancia-tulajdonságai**

A sejtek belső membrántulajdonságai alapvetően meghatározzák be- és kimeneti tulajdonságaikat, épp ezért fontos szerepet játszanak a hálózati dinamikák alakításában. Egyes idegsejtek a bennük található feszültségfüggő konduktanciák működése révén képesek meghatározott frekvenciájú bemenetekre nagyobb amplitúdójú választ produkálni, mint ami az elméleti passzív modell alapján várható lenne. Ezt a jelenséget rezonanciának nevezzük. A sejtek rezonancia-sajátságainak feltárásához a sejtek impedancia-tulajdonságait kell vizsgálnunk.

A különböző, anatómiaiilag azonosított hippocampális idegsejtek impedancia-tulajdonágainak meghatározásához adott amplitúdójú sinus-áramot injektáltunk a sejtekbe különböző frekvenciákkal, többféle küszöbalatti membránpotenciálon. A sejtek

feszültségválaszából kiszámítottuk az adott frekvenciához tartozó impedancia-értékeket, melyeket a frekvencia függvényében ábrázoltunk. Rezonanciáról akkor beszélünk, ha az így kapott impedancia-görbékben egy jellegzetes csúcs látható.

A CA1 piramis sejtek mellett, különféle, a stratum oriensben található interneuronokból is elvezettünk, úgy, mint: oriens-lacunosum-moleculare (OLM) sejtekből, *fast-spiking* periszomatikus régiót innerváló sejtekből (FS PTI) és olyan interneuronokból, melyek axonarborizációja a stratum oriensre és a stratum radiatumra is kiterjedt (O-R).

Azt találtuk, hogy mind a sejtek impedancia-profilja, mind a passzív membrántulajdonságaik valamint a hiperpolarizáló áramimpulzusra adott feszültségválaszukban megjelenő ún. *sag*, (besüppedés) is jellegzetes sejtípus-függő sajátosságokat mutatott.

A passzív membrántulajdonságok összehasonlításakor kítűnt, hogy az OLM sejtek szignifikánsan lassabb membrán időállandóval bírtak a többi sejtípushoz viszonyítva. Az OLM sejteket emellett általában, a többi sejtípushoz képest, magas bemenő ellenállás és membrán-kapacitás is jellemezte.

Megfelelő nagyságú áramimpulzus injektálása esetén a piramis sejtek, az OLM sejtek és az O-R sejtek feszültségválaszában egy ún. *sag* (besüppedés) volt megfigyelhető, mely minden esetben gátolható volt a specifikus HCN-csatorna-blokkoló, ZD7288 rámosásával (10  $\mu$ M). A *sag* amplitúdója, és kinetikája eltérő tulajdonságokat mutatott a különféle sejtípusokban. A piramis sejtek (n=18 a 19-ből) kicsi, de meglehetősen gyors *sag*-gel rendelkeztek,



az O-R sejteknek (n=11) volt a vizsgált sejtípusok közül a legnagyobb, és leggyorsabb *sag*-jük, míg az OLM sejteket (n=15 a 16-ból) nagy amplitúdójú, ámde lassú kinetikájú *sag* jellemezte.

A *fast-spiking* interneuronok kivételével minden sejtípus mutatott rezonanciát a küszöbalatti membránpotenciálokon, de eltérő sajátságokkal. A piramis sejtek minden esetben mutattak rezonanciát, azaz minden tesztelt sejtben (n=9) megfigyelhető volt egy jellegzetes csúcs az impedancia amplitúdó görbéjében. Ez a csúcs jellemzően a  $\theta$  frekvenciákon (4-6 Hz) jelentkezett, legerőteljesebben a hiperpolarizált membránpotenciálokon (-70 –80 mV). Majdnem mindegyik O-R sejt (n= 15 a 16-ból) is mutatott rezonanciát 2 és 6 Hz között, bár a rezonancia mértékében nagy szórást tapasztaltunk ebben a sejtcsoportban. A 15 tesztelt OLM sejt közül 10 szintén mutatott rezonanciát, de a rezonancia frekvenciája ennél a sejtípusnál szignifikánsan alacsonyabb volt (1-3 Hz).

A HCN-csatornák blokkolása minden esetben megszüntette a rezonanciát, és megváltoztatta az impedancia-görbék alakját, ami arra utal, hogy a rezonancia tulajdonságok kialakításában a h-áramnak meghatározó szerepe van az összes általunk vizsgált sejtcsoportban. *Whole-cell voltage-clamp* mérésekkel meghatároztuk a h-áram tulajdonságait a különböző sejtípusokban, és azt tapasztaltuk, hogy a -60 és -100 mV közötti membránpotenciálokon a h-áram szignifikánsan nagyobb mértékű aktivációt mutatott a piramis sejtekben, mint az interneuronokban. Az féllaktivációs potenciál ( $V_{1/2}$ ) a piramis sejteknél  $-82.9 \pm 4.9$  (n=6), az O-R sejteknél  $-97.3 \pm 4.7$  (n=7), míg az OLM sejteknél  $-97.7 \pm 5.0$  mV (n=7) volt. A

h-áram aktivációs kinetikája is szignifikánsan gyorsabbnak bizonyult a piramis sejtekben, mint az interneuronokban, ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a h-áram tulajdonságaiban az OLM és az O-R sejtek között.

Számítógépes modellezés segítségével megállapítottuk, hogy az adott sejt típusra jellemző passzív membrántulajdonságok és a h-áram sajátságok kombinálásával jó közelítéssel leírhatóak a sejt típusok jellegzetes impedancia-görbéi és rezonancia-tulajdonságai.

Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a sejt típusok jellegzetes passzív membrántulajdonságai és a sejtekben található, hiperpolarizációra aktiválódó kation-áram (h-áram) különböző, sejt típus-függő tulajdonságai együttesen befolyásolják, hogy a sejtek adott frekvenciájú bemenetekre milyen feszültségválaszt produkálnak, és ez feltehetőleg fontos szerepet játszik annak meghatározásában, hogy az egyes sejt típusok milyen szerepet tölthetnek be a különböző frekvenciákon jelentkező ritmikus hálózati aktivitások kialakulásában.

## **2. rész: Gamma-frekvenciájú hálózati oszcillációk a hippokampusz CA1 régiójában**

A hippokampusz jellegzetes viselkedésfüggő aktivitásmintázatai közül a gamma oszcillációknak (30-100 Hz) a memória tárolásában és előhívásában tulajdonítanak szerepet, kialakulásának hátteréről azonban még keveset tudunk. Az *in vivo* és *in vitro* mérések azt igazolják, hogy bizonyos körülmények között a hippokampusz CA3 régiójában kialakuló ritmikus aktivitás vezérli a CA1 régióban

megfigyelhető szinkron aktivitásokat, de az oszcillációk átterjedésének mechanizmusa még nem ismert.

A doktori értekezésben bemutatott második kísérletsorozatban annak próbáltunk utána járni, hogy milyen sejtszintű és szinaptikus mechanizmusok révén terjed át az oszcilláció a CA3 régióból a CA1 régióba. Hogy eldönthessük, hogy az általunk feltételezett két mechanizmus közül („feed-forward serkentés”- vs. „feed-forward gátlás”- modell) melyik valósul meg, akut agyszeleteken vizsgáltuk a CA3 és CA1 régió sejttypusainak viselkedését kolinerg receptor agonista-indukálta gamma oszcilláció alatt. A vizsgálatok során a sejtek tüzelését és a rájuk érkező szinaptikus áramokat viszonyítottuk a lokális mezőpotenciálban regisztrálható oszcillációk fázisához.

Az oszcillatorikus aktivitást 10  $\mu$ M karbakol bemosásával idéztük elő eger agyszeletekben. A CA3 és CA1 régiókban megfigyelhető oszcilláció lényegében ugyanazon frekvencián jelentkezett ( $\sim 31$  Hz), ám a CA1 régióban mindig valamivel kisebb amplitúdóval. Különbféle sejttypusokból vezettünk el mind a CA3, mind a CA1 régióban, és a sejtek aktivását a CA1 régió stratum pyramidale-jában felvett mezőpotenciál-oszcillációhoz viszonyítottuk. A sejtek tüzelési mintázatát extracelluláris, míg szinaptikus áramaikat intracelluláris elvezetésekkel regisztráltuk.

A CA1 piramissejteknek mintegy kétharmada mutatott fáziskapcsoltságot ( $n=15$  a 21-ből), ezek az oszcilláció negatív csúcsán tüzeltek ( $\Phi_{AP}=-2.25 \pm 0.23$ ; a fázis-értékek radianban vannak megadva), míg a CA1 interneuronok többnyire fáziskapcsolatlan sültek ki az oszcilláció emelkedő szakaszában

( $\Phi_{AP}=-1.15\pm 0.09$ ;  $n=37$  a 40-ból). A CA1 piramis sejtek jellemzően jóval gyengébb fáziskapcsoltságot mutattak ( $r_{AP}=0.21\pm 0.02$ ;  $\text{mean} \pm \text{s.e.m}$ ), mint a CA1 interneuronok ( $r_{AP}=0.57\pm 0.06$ ). A CA3-ban található piramis sejtek ( $n=22$ ) és interneuronok ( $n=8$ ) mind erős fáziskapcsoltságot mutattak ( $r_{AP}=0.54\pm 0.03$  és  $0.69\pm 0.08$ ). A CA3 piramis sejtek a CA1 piramis sejtekhez hasonlóan az oszcilláció negatív csúcsához közel sültek ki, de valamivel később a cikluson belül ( $\Phi_{AP}=-1.72\pm 0.04$ ). A CA3 interneuronok jellemző tüzelési fázisa ugyanakkor lényegében egybeesett a CA1 interneuronok tüzelési fázisával ( $\Phi_{AP}= -0.97\pm 0.13$ ).

A CA1 piramis sejteken dominált az adott fázisra eső gátlás, míg az interneuronokon erős serkentés volt megfigyelhető. A CA1 interneuronok tüzelési tulajdonságai erős korrelációt mutattak a rájuk érkező serkentés tulajdonságaival, ám hasonló korreláció a CA1 piramis sejtek esetében nem volt megfigyelhető. A különböző események oszcillációhoz viszonyított fázisának összehasonlításakor azt tapasztaltuk, hogy adott cikluson belüli a serkentés minden vizsgált sejt típusnál megelőzte a sejtre érkező gátlást. Az adott fázisra eső serkentés csúcsa a mezőpotenciál-oszcilláció felszálló ágában volt megfigyelhető, míg a maximális gátlás jellemzően az oszcilláció pozitív csúcsához közel érkezett a sejtekre. Mind a CA1, mind a CA3 interneuronokban a tüzelés fázisa nagyon közel esett a sejtekre érkező csúcs-EPSC fázisához (az átlagosan 31 Hz-es oszcillációt tekintve ezek a fáziskülönbségek 1-2 ms-os időbeli eltéréseknek feleltek meg); ugyanakkor a CA1 piramis sejtek jóval hamarabb sültek ki egy cikluson belül, mint a rájuk érkező serkentés

(mintegy 8 ms-mal hamarabb). A CA3 piramis sejtek kisülési fázisa szintén megelőzte a rájuk érkező csúcs-serkentés fázisát, de a CA1 piramis sejtekhez képest valamivel később tüzeltek egy cikluson belül (2-3 ms-mal később).

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az oszcilláció áterjedési mechanizmusa adott kísérleti körülmények között az ún. „feed-forward gátlás” útján valósul meg, azaz az *in vitro* karbakol-indukálta gamma-frekvenciájú oszcilláció során a CA3 piramis sejtektől származó erősen fáziskapcsolt serkentés szabályozza mind a CA3, mind a CA1 gátlósejtek kisülését, míg a CA1 piramis sejtek domináns gátló bemenetet kapnak a gamma oszcilláció során, és a tüzelésük időzítettsége kevésbé precízen szabályozott. Mivel az egyes sejt típusok kisülési mintázata megfelelt az *in vivo* körülmények között tapasztaltaknak, valószínűsíthető, hogy hasonló mechanizmusok állhatnak az *in vitro* karbakol indukált- és az *in vivo* kialakuló gamma oszcilláció hátterében.

## **KÖVETKEZTETÉSEK**

A doktori disszertációban bemutatott vizsgálatok fő célja az volt, hogy meghatározzunk olyan sejt szintű és szinaptikus mechanizmusokat, melyek adott frekvenciájú működésre tudják hangolni a hippocampus neuronhálózatát. Az értekezés első részében láthattuk, hogy egyes, a hippocampus CA1 régiójában található idegsejtek belső membrántulajdonságaikból adódóan arra

vannak predesztinálva, hogy a théta-frekvenciájú aktivitást preferálják. A dolgozat második felében ezzel szemben arra láthattunk példát, hogy miként jön létre hálózati szinten egy magasabb frekvenciájú oszcillatorikus aktivitás szinaptikus mechanizmusok révén. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a hippocampusban megfigyelhető hálózati aktivitások frekvenciáját az egyes sejtek celluláris és szinaptikus dinamikái egyaránt befolyásolják. A sejtek rezonancia-tulajdonságai elősegíthetik szinkronizált membránpotenciál-oszcillációk kialakulását a hálózat meghatározott elemeiben, ami mezőpotenciál-oszcillációt eredményezhet az extracelluláris térben. Ugyanakkor, annak ellenére, hogy a hippocampusz CA1 régiójában található idegsejtek többsége belső membrántulajdonságaikból fakadóan elsősorban az alacsonyabb frekvenciákat preferálja, populációs szinten mégis kialakulhatnak magasabb frekvenciájú oszcillációk, pusztán a sejtek közötti kapcsolatok dinamikus modulációjával, a hálózat egyes elemein adódó szinaptikus serkentés és gátlás közötti egyensúly eltolásával.

## **PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK**

### **A disszertáció témájában megjelent közlemények**

Zemankovics R, Káli S, Paulsen O, Freund TF, Hájos N (2010) Differences in subthreshold resonance of hippocampal pyramidal cells and interneurons: the role of h-current and passive membrane characteristics. *J Physiol* 588:2109-2132.

Hájos N, Ellender TJ, Zemankovics R, Mann EO, Exley R, Cragg SJ, Freund TF, Paulsen O (2009) Maintaining network activity in submerged hippocampal slices: importance of oxygen supply. *Eur J Neurosci* 29:319-327.

### **Egyéb közlemények**

Varga V, Hangya B, Kránitz K, Ludányi A, Zemankovics R, Katona I, Shigemoto R, Freund TF, Borhegyi Z (2008) The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J Physiol* 586:3893-3915.

Hájos N, Holderith N, Németh B, Papp OI, Szabó GG, Zemankovics R, Freund TF, Haller J (2011) The Effects of an Echinacea Preparation on Synaptic Transmission and the Firing Properties of CA1 Pyramidal Cells in the Hippocampus. *Phytother Res*. doi: 10.1002/ptr.3556. (*In press*)