



Fundação Universidade Federal do ABC

Pró reitoria de pesquisa

Av. dos Estados, 5001, Santa Terezinha, Santo André/SP, CEP 09210-580

Bloco L, 3ºAndar, Fone (11) 3356-7617

iniciacao@ufabc.edu.br

Projeto de Iniciação Científica submetido
para avaliação no Edital: 04/2022

Título do projeto: Avaliação dos efeitos do enriquecimento ambiental na atividade eletrofisiológica no hipocampo e córtex pré-frontal de ratos

Palavras-chave do projeto: coerência, labirinto em y, tomada de decisão, informação mutua

Área do conhecimento do projeto: Neurofisiologia

Sumário

1 Resumo	2
2 Introdução e Justificativa	3
3 Objetivos	7
4 Metodologia	7
4.1. Animais	7
4.2. Enriquecimento ambiental	7
4.3. Procedimentos cirúrgicos	8
4.4. Aquisição e pré-processamento de dados	9
4.5. Labirinto em Y	9
4.6. Estatística	10
5 Viabilidade	10
6 Cronograma de atividades	10
Referências	11

1 Resumo

O hipocampo (HPC) é uma estrutura muito estudada devido a sua função na obtenção de novas memórias e navegação espacial. Diversos neurônios estão em atividade durante estes processos, gerando oscilações específicas. O engajamento em atividades específicas, por exemplo, memória de trabalho, pode envolver outras estruturas como o córtex pré-frontal (*prefrontal cortex*, PFC). A comunicação dessas duas regiões permite a coordenação adequada para a realização de determinada tarefa, observadas, por exemplo, por meio da coerência entre as oscilações dessas regiões. Alterações nesta comunicação pode levar à um déficit cognitivo, como observado em algumas doenças como a esquizofrenia. O enriquecimento ambiental é um ambiente dinâmico e iterativo que proporciona desafios físicos e mentais que pode ser utilizado como uma ótima estratégia terapêutica, uma vez que um ambiente enriquecido traz diversos benefícios cognitivos, como melhora em tarefas de memória, tomada de decisão,

entre outros, e observa-se também alterações a nível celular, como aumento do comprimento e densidade dendrítica, e número de botões sinápticos. A proposta deste projeto é avaliar a comunicação entre essas duas regiões, córtex pré-frontal e hipocampo, em animais submetidos ao enriquecimento ambiental e comparar com animais que cresceram em ambiente padrão por meio de registros eletrofisiológicos realizados simultaneamente no HPC e PFC. Com isso, pretendemos contribuir para um melhor entendimento da importância de um ambiente dinâmico que possam servir potencialmente como propostas terapêuticas em doenças neurodegenerativas e do desenvolvimento.

2 Introdução e Justificativa

Diversos estudos têm mostrado os efeitos benéficos de um ambiente enriquecido nas funções cerebrais. Assim, o enriquecimento ambiental corresponde a uma condição que proporciona aumento da estimulação sensorial, cognitiva, motora e social, com adição de objetos, túnel, papel para fazer ninho, algodão, caixas, etc., em relação a uma condição padrão, no caso de animais de laboratório, as caixas padrão (van Praag, Kempermann et al. 2000, Nithianantharajah and Hannan 2006). Alguns estudos mostraram que o enriquecimento ambiental aumenta a densidade, comprimento da árvore dendrítica e o número de espinhas dendríticas (Johansson and Belichenko 2002), através da indução da liberação de neurotrofinas (Mohammed, Zhu et al. 2002) fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), uma neurotrofina encontrada em altos níveis em animais expostos a ambientes enriquecidos. Esta possui um papel crítico tanto na fase do

desenvolvimento cerebral quanto na fase adulta, promovendo a regeneração e a sobrevivência neuronal (Olson, Eadie et al. 2006).

O hipocampo é parte da região chamada sistema límbico que engloba estruturas como a amígdala, hipocampo, tálamo, hipotálamo, entre outros. O sistema límbico está associado com emoções, memória e aprendizado e comportamentos sociais (Morgane, Galler et al. 2005). Morfologicamente, o hipocampo apresenta sub-regiões distintas anatomicamente com morfologia variável no tamanho celular, conectividade, propriedades e susceptibilidade a insultos (Amaral, Ishizuka et al. 1990, Storm-Mathisen and Ottersen 1990) CA1, CA2 e CA3. Os ritmos hipocámpais mais observados são *theta*, *gamma* e *ripples*. A oscilação *theta* encontra-se entre faixa 3-12 Hz, sendo uma das atividades oscilatórias proeminentes durante o comportamento exploratório e o sono REM (Green and Arduini 1954). Tal ritmo é essencial para as funções hipocámpais, tais como facilitação da plasticidade sináptica, comunicação intrahipocámpal e sincronização de interações funcionais entre hipocampo e regiões cerebrais (Buzsaki 2002, Colgin 2013). O ritmo *theta* foi descrito em primatas e humanos durante a execução de tarefas que requerem processamento mnemônico, como navegação espacial e operações aritméticas (Sasaki, Tsujimoto et al. 1994). Em roedores, além do papel na memória e aprendizado, também se observou ritmo *theta* durante ingestão de alimentos e de líquidos (Vanderwolf 1969). Estudos mostram que a inibição do ritmo *theta* causado por lesões ou por antagonistas colinérgicos, resulta em déficit no aprendizado e memória (McNaughton, Barnes et al. 1983, Staubli and Lynch 1987, Huerta and Lisman 1993, Wilson and McNaughton 1993). Além disso, o ritmo *theta* pode se associar com o ritmo *gamma*, podendo haver coerência, *phase-locking* entre essas oscilações. Alguns

estudos mostram que a perturbação dessa interação pode levar a um déficit de memória espacial de trabalho em camundongos (Wulff, Ponomarenko et al. 2009, Leppa, Linden et al. 2011).

O hipocampo recebe boa parte da informação cortical através da conexão de CE (Witter 1993, Witter 2007). Basicamente, há duas vias pela qual CE se comunica, especificamente com CA1: direta e indireta. Na primeira, CE envia projeções diretas da terceira camada para CA1, e a segunda ocorre pela via trissináptica, passando por GD e CA3. Além disso, CE pode ser dividido em córtex entorrinal lateral, mais relacionado com informação de odor e objetos (Young, Fox et al. 1994, Deshmukh and Knierim 2011, Tsao, Moser et al. 2013), e córtex entorrinal medial que recebe informação espacial (Hargreaves, Rao et al. 2005, Yamamoto, Suh et al. 2014). Anatomicamente, o córtex pré-frontal medial (CPFm) também possui ligações diretas com o hipocampo, especificamente com a região ventral e, indiretas com o hipocampo dorsal que recebe projeções do núcleo *reuniens* do tálamo (Ferino, Thierry et al. 1987, Laroche, Davis et al. 2000, Thierry, Gioanni et al. 2000).

Uma das formas de se observar a conexão entre duas regiões é através da atividade eletrofisiológica de ambas as regiões. Por exemplo, o acoplamento de oscilações *theta* entre CPFm e hipocampo tem sido demonstrado em experimentos com ratos colocados em ambiente familiar ou realizando uma teste de aprendizado dependente da demanda da tarefa, possivelmente dando suporte na manutenção córtico-hipocampal da memória de trabalho (Floresco, Seamans et al. 1997, Jones and Wilson 2005, Siapas, Lubenov et al. 2005, Hyman, Zilli et al. 2010). Na tarefa que envolve flexibilidade de aprendizado de regras, função relacionada ao CPFm, há um aumento do acoplamento de *theta*

entre CA1 do hipocampo ventral e CPFm, onde há conexão direta entre ambas estruturas (Benchenane, Peyrache et al. 2010). Assim como também foi observado um acoplamento de *gamma* em tarefa de memória espacial (Spellman, Rigotti et al. 2015). O acoplamento de *theta* entre hipocampo dorsal e CPFm, conexão indireta, também pode ocorrer e foi observado durante tarefa de aprendizado espacial relacionado com memória de trabalho (Sigurdsson, Stark et al. 2010).

Os efeitos do ambiente enriquecido, com o aumento de entrada de estímulos sensoriomotores, estimulam a plasticidade hipocampal caracterizada pelo aumento da arborização dendrítica e alteração na quantidade e tamanho das sinapses hipocampais (Eckert and Abraham 2013), além de estimular o aumento da neurogênese hipocampal (Nilsson, Perfilieva et al. 1999, van Praag, Kempermann et al. 2000, Kempermann, Gast et al. 2002, Bruel-Jungerman, Laroche et al. 2005, Simpson and Kelly 2011). Cerca de 60% das novas células morrem antes de se tornarem maduras (Abrous, Koehl et al. 2005), desta forma, um ambiente com novidades pode proporcionar novas experiências, aumentando a taxa de sobrevivência dos novos neurônios, uma vez que estes se integram melhor à rede hipocampal (Fabel, Wolf et al. 2009, Rizzi, Bianchi et al. 2011). Além disso, estudos que utilizaram o enriquecimento ambiental mostram que 8-12 semanas de estimulação proporcionam melhor desempenho em tarefas dependentes do hipocampo (Williams, Luo et al. 2001, Leggio, Mandolesi et al. 2005, Eckert and Abraham 2013).

Poucos são os estudos que investigam os efeitos do enriquecimento na comunicação entre córtex e hipocampo durante atividades cognitivas. Entender isso nos permite ter uma melhor visão sobre os processos que estão

acontecendo quando há estímulos novos, podendo ser adotado como estratégias terapêuticas em doenças neurodegenerativas e doenças do desenvolvimento tais como asfixia perinatal e síndrome fetal alcoólica.

3 Objetivos

O objetivo deste projeto é investigar se o ambiente enriquecido leva alterações na comunicação córtex-hipocampo durante a tarefa de *sample-choice* no labirinto em Y, e se sim, que parâmetros são alterados, como coerência em faixas de frequências específicas entre essas duas regiões.

4 Metodologia

4.1. Animais

Serão utilizadas aproximadamente 4 ninhadas de ratos da linhagem Wistar, provenientes do biotério da Universidade Federal do ABC, com temperatura constante ($22^{\circ}\text{C} \pm 1$), ciclo de claro/escuro de 12h/12h, alimentados com ração balanceada e água ad libitum.

4.2. Enriquecimento ambiental

O protocolo de enriquecimento ambiental (EE) foi adaptado a um protocolo previamente descrito por Kimura (Kimura, Mattaraia et al. 2019). O período de EE começou no P21, dia do desmame e sexagem, e continuou até P60. O EE consistiu na adição abrigos em polycarbonato ou papelão, tubos de papelão pequenos e grandes (3 ou 2/gaiola), caixa de papelão (2/gaiola), papel picado, algodão, touca cirúrgica (3/gaiola), máscara cirúrgica (4/gaiola), papel toalha torcido na gaiola dos animais. Cada objeto que o animal pudesse se

abrigar (abrigo, tubos e caixas) era trocado semanalmente para manter a novidade com um reforço de enriquecimento utilizando os demais objetos citados anteriormente, perfazendo seis semanas de enriquecimento. Na quarta semana, os animais enriquecidos foram colocados em gaiolas maiores (42 x 70 x 28 cm) que as padrão (42 x 35 x 17 cm). Os animais não enriquecidos foram alocados em gaiolas de tamanho padrão e não experienciaram o ambiente enriquecido. Em todos os experimentos, os animais foram distribuídos em 3 animais por gaiola após o desmame. A permutação dos objetos e o reforço de enriquecimento ocorreram sempre às segundas e quintas-feiras.

4.3. Procedimentos cirúrgicos

Os ratos serão anestesiados com isoflurano de fluxo contínuo (5% para indução, 2-2,5% para manutenção) e montados em um aparelho estereotático (Kopf Instruments, Tujunga, CA) apoiado em uma almofada de aquecimento a 37°C. O crânio será nivelado usando pontos de referência bregma e lambda. Dois parafusos serão implantados nas porções anteriores do crânio para servir de terra e referência, respectivamente. Dois parafusos serão implantados nas partes posteriores para sustentar os conectores. Os eletrodos de fio de tungstênio serão implantados através de orifícios de trepanação visando os seguintes locais: HPC ventral (vHPC) CA1 (Antero-posterior (AP): -5,6 mm; Medio-lateral (ML): 5,0 mm e Dorso-ventral (DV): -7,5 mm, ângulo de 10° da linha média) e mPFC (AP:+3,5 mm, ML: 0,5 mm e DV: 3,6 mm). Os eletrodos serão cimentados diretamente no crânio com cimento dental. Os ratos serão habituados ao conector e cabos e registrados em campo aberto e labirinto em Y.

4.4. Aquisição e pré-processamento de dados

Os dados eletrofisiológicos serão registrados com a plataforma Open Ephys (<http://open-ephys.org>), um sistema de aquisição de dados de código aberto baseado em chips amplificadores Intan (<http://www.intantech.com>). Os eletrodos de tungstênio terão terra e referência e serão digitalizados a 10 kHz no headstage, uma filtragem passa-faixa entre 1 a 200 Hz, filtragem de parada em 60 Hz e downsampled para 1 Hz para exportação para o Matlab.

4.5. Labirinto em Y

Após a cirurgia, os animais serão submetidos à restrição alimentar, mantendo o peso dos animais 80% do peso *ad lib* originalmente medido durante o período do teste (cerca de uma semana). Eles serão habituados por dois dias no labirinto em Y conectados ao cabo a fim de diminuir o fator de novidade durante o teste de memória de trabalho e tomada de decisão, onde serão colocados pellets de alimento ao longo do labirinto para motivar a exploração dos três braços. No segundo dia de habituação, os pellets serão dispostos apenas no final de cada braço. Uma vez habituado, o teste de *sample-choice* será realizado.

O teste *sample-choice* é realizado em 10 tentativas por dia. O teste acaba quando o animal alcança 80% de acerto durante 3 dias consecutivos. O teste consiste em 2 fases, a fase de *sample* e a fase de *choice*. Na fase de *sample*, o animal será mantido por 60 segundos no braço inicial, do labirinto em Y, sendo que apenas um dos braços será permitido a exploração, com pellet de alimento no final do mesmo, sendo portanto, uma escolha forçada. Assim que o animal

retorna ao braço inicial, ele é mantido por 10 segundos na região de espera, e inicia-se a fase de *choice*, onde ambos os braços estão disponíveis para serem explorados. Nesta fase, o animal deverá escolher o braço oposto ao braço da fase anterior para ser considerado um acerto. Se o animal escolher o mesmo braço da fase de *sample*, será considerado erro.

4.6. Estatística

As análises estatísticas serão realizadas utilizando SigmaStat 3.5 (Sistat Software Inc, USA). O teste de Bratley será utilizado para verificar a normalidade e variância das amostras. Para avaliar as diferenças entre os grupos, serão empregados ANOVA de duas vias ou teste de Kolmogorov- Smirnov, com pós-teste de Tukey ou Holm-Sidak respectivamente, sendo considerado significativo o p-valor < 0.05.

5 Viabilidade

O presente projeto é plenamente viável uma vez que há disposição de todos os equipamentos e espaços para a realização do mesmo. Além disso, já há projeto CEUA aprovado para os procedimentos cirúrgicos que incluem o nome do(a) candidato(a), que já possui experiência prévia, além de estar acompanhado(a) de alunos de pós-graduação e pós-doutorandos.

6 Cronograma de atividades

Tabela 1 – Cronograma de atividades previstas

	1ºbim	2ºbim	3ºbim	4ºbim	5ºbim	6ºbim
Obtenção dos animais	X	X	X			
Enriquecimento	X	X	X	X		
Cirurgia e teste comportamental		X	X	X		
Análise de dados			X	X	X	X
Relatório			X			X

Referências

- Abrous, D. N., M. Koehl and M. Le Moal (2005). "Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology." *Physiol Rev* **85**(2): 523-569.
- Amaral, D. G., N. Ishizuka and B. Claiborne (1990). "Neurons, numbers and the hippocampal network." *Prog Brain Res* **83**: 1-11.
- Benchenane, K., A. Peyrache, M. Khamassi, P. L. Tierney, Y. Gioanni, F. P. Battaglia and S. I. Wiener (2010). "Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal- prefrontal network upon learning." *Neuron* **66**(6): 921-936.
- Bruel-Jungerman, E., S. Laroche and C. Rampon (2005). "New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment." *Eur J Neurosci* **21**(2): 513-521.
- Buzsaki, G. (2002). "Theta oscillations in the hippocampus." *Neuron* **33**(3): 325-340.
- Colgin, L. L. (2013). "Mechanisms and functions of theta rhythms." *Annu Rev Neurosci* **36**: 295-312.
- Deshmukh, S. S. and J. J. Knierim (2011). "Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex." *Front Behav Neurosci* **5**: 69.
- Eckert, M. J. and W. C. Abraham (2013). "Effects of environmental enrichment exposure on synaptic transmission and plasticity in the hippocampus." *Curr Top Behav Neurosci* **15**: 165-187.
- Fabel, K., S. A. Wolf, D. Ehninger, H. Babu, P. Leal-Galicia and G. Kempermann (2009). "Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice." *Front Neurosci* **3**: 50.
- Ferino, F., A. M. Thierry and J. Glowinski (1987). "Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat." *Exp Brain Res* **65**(2): 421-426.
- Floresco, S. B., J. K. Seamans and A. G. Phillips (1997). "Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay." *J Neurosci* **17**(5): 1880-1890.
- Green, J. D. and A. A. Arduini (1954). "Hippocampal electrical activity in arousal." *J Neurophysiol* **17**(6): 533-557.
- Hargreaves, E. L., G. Rao, I. Lee and J. J. Knierim (2005). "Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus." *Science* **308**(5729): 1792-1794.
- Huerta, P. T. and J. E. Lisman (1993). "Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state." *Nature* **364**(6439): 723-725.
- Hyman, J. M., E. A. Zilli, A. M. Paley and M. E. Hasselmo (2010). "Working Memory Performance Correlates with Prefrontal-Hippocampal Theta Interactions but not with Prefrontal Neuron Firing Rates." *Front Integr Neurosci* **4**: 2.
- Johansson, B. B. and P. V. Belichenko (2002). "Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain." *J Cereb Blood Flow Metab* **22**(1): 89-96.

Jones, M. W. and M. A. Wilson (2005). "Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task." PLoS Biol **3**(12): e402.

Kempermann, G., D. Gast and F. H. Gage (2002). "Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment." Ann Neurol **52**(2): 135-143.

Kimura, L. F., V. G. M. Mattaraia and G. Picolo (2019). "Distinct environmental enrichment protocols reduce anxiety but differentially modulate pain sensitivity in rats." Behav Brain Res **364**: 442-446.

Laroche, S., S. Davis and T. M. Jay (2000). "Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation." Hippocampus **10**(4): 438-446.

Leggio, M. G., L. Mandolesi, F. Federico, F. Spirito, B. Ricci, F. Gelfo and L. Petrosini (2005). "Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat." Behav Brain Res **163**(1): 78-90.

Leppa, E., A. M. Linden, O. Y. Vekovischeva, J. D. Swinny, V. Rantanen, E. Toppila, H. Hoger, W. Sieghart, P. Wulff, W. Wisden and E. R. Korpi (2011). "Removal of GABA(A) receptor gamma2 subunits from parvalbumin neurons causes wide-ranging behavioral alterations." PLoS One **6**(9): e24159.

McNaughton, B. L., C. A. Barnes and J. O'Keefe (1983). "The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats." Exp Brain Res **52**(1): 41-49.

Mohammed, A. H., S. W. Zhu, S. Darmopil, J. Hjerling-Leffler, P. Ernfors, B. Winblad, M. C. Diamond, P. S. Eriksson and N. Bogdanovic (2002). "Environmental enrichment and the brain." Prog Brain Res **138**: 109-133.

Morgane, P. J., J. R. Galler and D. J. Mokler (2005). "A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain." Prog Neurobiol **75**(2): 143-160.

Nilsson, M., E. Perfilieva, U. Johansson, O. Orwar and P. S. Eriksson (1999). "Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory." J Neurobiol **39**(4): 569-578.

Nithianantharajah, J. and A. J. Hannan (2006). "Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system." Nat Rev Neurosci **7**(9): 697-709.

Olson, A. K., B. D. Eadie, C. Ernst and B. R. Christie (2006). "Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways." Hippocampus **16**(3): 250-260.

Rizzi, S., P. Bianchi, S. Guidi, E. Ciani and R. Bartsaghi (2011). "Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period." Brain Res **1415**: 23-33.

Sasaki, K., T. Tsujimoto, A. Nambu, R. Matsuzaki and S. Kyuhou (1994). "Dynamic activities of the frontal association cortex in calculating and thinking." Neurosci Res **19**(2): 229-233.

Siapas, A. G., E. V. Lubenov and M. A. Wilson (2005). "Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations." Neuron **46**(1): 141-151.

Sigurdsson, T., K. L. Stark, M. Karayiorgou, J. A. Gogos and J. A. Gordon (2010). "Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia." Nature **464**(7289): 763-767.

Simpson, J. and J. P. Kelly (2011). "The impact of environmental enrichment in laboratory rats--behavioural and neurochemical aspects." Behav Brain Res **222**(1): 246-264.

Spellman, T., M. Rigotti, S. E. Ahmari, S. Fusi, J. A. Gogos and J. A. Gordon (2015). "Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory." Nature **522**(7556): 309-314.

Staubli, U. and G. Lynch (1987). "Stable hippocampal long-term potentiation elicited by 'theta' pattern stimulation." Brain Res **435**(1-2): 227-234.

Storm-Mathisen, J. and O. P. Ottersen (1990). "Immunocytochemistry of glutamate at the synaptic level." J Histochem Cytochem **38**(12): 1733-1743.

Thierry, A. M., Y. Gioanni, E. Degenetais and J. Glowinski (2000). "Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics." Hippocampus **10**(4): 411-419.

Tsao, A., M. B. Moser and E. I. Moser (2013). "Traces of experience in the lateral entorhinal cortex." Curr Biol **23**(5): 399-405.

van Praag, H., G. Kempermann and F. H. Gage (2000). "Neural consequences of environmental enrichment." Nat Rev Neurosci **1**(3): 191-198.

Vanderwolf, C. H. (1969). "Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **26**(4): 407-418.

Williams, B. M., Y. Luo, C. Ward, K. Redd, R. Gibson, S. A. Kuczaj and J. G. McCoy (2001). "Environmental enrichment: effects on spatial memory and hippocampal CREB immunoreactivity." Physiol Behav **73**(4): 649-658.

Wilson, M. A. and B. L. McNaughton (1993). "Dynamics of the hippocampal ensemble code for space." Science **261**(5124): 1055-1058.

Witter, M. P. (1993). "Organization of the entorhinal-hippocampal system: a review of current anatomical data." Hippocampus **3 Spec No**: 33-44.

Witter, M. P. (2007). "The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus." Prog Brain Res **163**: 43-61.

Wulff, P., A. A. Ponomarenko, M. Bartos, T. M. Korotkova, E. C. Fuchs, F. Bahner, M. Both, A. B. Tort, N. J. Kopell, W. Wisden and H. Monyer (2009). "Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(9): 3561-3566.

Yamamoto, J., J. Suh, D. Takeuchi and S. Tonegawa (2014). "Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations." Cell **157**(4): 845-857.

Young, B. J., G. D. Fox and H. Eichenbaum (1994). "Correlates of hippocampal complex-spike cell activity in rats performing a nonspatial radial maze task." J Neurosci **14**(11 Pt 1): 6553-6563.