

综述

海马神经振荡的产生机制和功能

卢凝¹, 邢丹琴^{2,3}, 盛涛³, 陆巍^{3,*}

¹东南大学吴健雄学院, 南京 210096; ²南京邮电大学地理与生物信息学院, 南京 210046; ³东南大学生命科学研究院, “发育与疾病相关基因”教育部重点实验室, 南京 210096

摘要: 神经元集群(neuronal ensemble)的节律性活动往往能诱导产生清晰可见的神经振荡, 反映着该群神经元规则化和同步化的活动。通常依据频率可将神经振荡分为delta振荡(0.5~3 Hz)、theta振荡(4~12 Hz)、beta振荡(12~30 Hz)、gamma振荡(30~100 Hz)和尖波涟漪(sharp-wave ripples, SWR)(>100 Hz的纹波叠加在0.01~3 Hz的尖波上)。这些神经振荡在人和动物的许多脑区中出现, 常伴随着感觉、运动、睡眠等行为产生, 在认知、学习和记忆巩固过程中发挥着至关重要的作用。本文简要回顾海马脑区神经振荡的研究历程, 对其中的最重要的三种神经振荡——theta振荡、gamma振荡和SWR的产生机制、主要功能及各频率神经振荡的相互作用作出概述, 并对今后的研究方向作出展望。

关键词: 海马, 神经振荡; theta振荡; gamma振荡; 尖波涟漪

中图分类号: Q424

The mechanism and function of hippocampal neural oscillation

LU Ning¹, XING Dan-Qin^{2,3}, SHENG Tao³, LU Wei^{3,*}

¹Chien-Shiung Wu College, Southeast University, Nanjing 210096, China; ²College of Geographic and Biologic Information, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210046, China; ³The Key Laboratory of Developmental Genes and Human Disease, Ministry of Education, Institute of Life Sciences, Southeast University, Nanjing 210096, China

Abstract: Neural oscillation is rhythmic or repetitive neural activity in the central nervous system that is usually generated by oscillatory activity of neuronal ensembles, reflecting regular and synchronized activities within these cell populations. According to several oscillatory bands covering frequencies from approximately 0.5 Hz to >100 Hz, neural oscillations are usually classified as delta oscillation (0.5–3 Hz), theta oscillation (4–12 Hz), beta oscillation (12–30 Hz), gamma oscillation (30–100 Hz) and sharp-wave ripples (>100 Hz ripples superimposed on 0.01–3 Hz sharp waves). Neural oscillation in different frequencies can be detected in different brain regions of human and animal during perception, motion and sleep, and plays an essential role in cognition, learning and memory process. In this review, we summarize recent findings on neural oscillations in hippocampus, as well as the mechanism and function of hippocampal theta oscillation, gamma oscillation and sharp-wave ripples. This review may yield new insights into the functions of neural oscillation in general.

Key words: hippocampus, neural oscillation; theta oscillation; gamma oscillation; sharp-wave ripples

运用局部场电位 (local field potential, LFP) 记录活动的大脑可持续观察到周期性的振荡神经活动^[1]。神经元可以通过兴奋性和抑制性突触相互影响, 产生同步化的活动, 这种可以被胞外 LFP 记录到的节律性振荡反映了神经元集群的同步化情况^[2]。单个

神经元不能独立完成复杂的认知任务。认知等高级脑功能必须由分散的神经细胞集群形成一定的神经功能环路才能够实现, 而神经环路的活动常常伴随着神经节律的发生, 因此同步化活动所产生的神经节律与认知和记忆间也往往存在着重要的关联^[3]。

Received 2017-04-20 Accepted 2017-06-28

*Corresponding author. Tel: +86-25-83789987; Fax: +86-25-83789987; E-mail: luwei@seu.edu.cn

海马体是参与记忆和认知最重要的脑区之一^[4]。首先, 海马对空间和时间记忆的获取不可或缺, 是研究神经节律与记忆之间关系的理想脑区。其次, 海马中锥体神经元顶树突呈平行排列, 尤其是在 CA1 亚区中, 同方向的突触电流很容易共同诱导大幅度局部电位, 这是进行神经振荡研究的有利条件。同时, 由于对海马结构、细胞类型和功能连接的相关研究较多, 对海马的中间神经元和锥体神经元活动机制及特性已有一定的了解, 有助于在此基础上更好地理解神经振荡。关于海马内的神经振荡在近几十年来受到学界的广泛关注, 其研究也取得了许多重要的发现及成果^[5]。

海马的神经振荡主要包括 theta 振荡、gamma 振荡和尖波涟漪 (sharp-wave ripples, SWR)。它们分别在特定的行为模式中被发现, 由特定的机制产生, 并且与神经元的发放特性相关, 独立或协同地参与不同的脑功能。本文简要回顾海马神经振荡的研究历程, 介绍其产生的基本机制及其功能, 并对今后的研究方向作出展望。

1 Theta 振荡

Theta 振荡是主动探索和快速动眼睡眠阶段中均有产生的一种特定波段的神经振荡^[6–12], 它的频率相对较低 (4~12 Hz)^[7], 是最为常见的一类动物神经节律。Theta 振荡由 Jung 和 Kornmülle 于 1938 年首次在兔子中发现^[13], 尽管当时科学家们并不清楚神经节律的具体作用, 这些大幅度的近似正弦波的规则电信号还是引起了广泛的关注。随后的几十年中, theta 振荡又逐渐在猫、大鼠、小鼠、蝙蝠、猴子等多种动物及人类中被记录到^[14–18]。

1.1 Theta 振荡产生的相关机制

早期观点普遍认为, 内侧隔核 (medial septum) 在海马 theta 节律的产生中具有至关重要的作用^[4]。内侧隔核的 GABA 能神经元作为节律起振点 (generator) 直接投射到海马, 调节齿状回 (dentate gyrus, DG)、CA1 和 CA3 区的中间神经元产生相位恒定的节律性 theta 振荡^[19]。作为起振点的中间神经元会表达小清蛋白 (parvalbumin, PV) 和超极化激活的环状核苷酸非选择性阳离子通道 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, HCN)^[20,21], 从而促进其节律产生^[22]。

但 theta 振荡的产生过程远比这些蛋白的特异性表达复杂得多, 相较于细胞本身特性, 它更依赖于

内侧隔核 - 海马神经环路的相互作用。起振的中间神经元会节律性地解除对海马锥体神经元的抑制, 从而促进其节律性发放。Somogyi 等人研究显示, 内侧隔核中间神经元投射到多种类型的海马中间神经元, 且不同类型的海马中间神经元在其发放周期中具有不同的固定相位^[19,23], 即海马不同种类中间神经元在 theta 周期中特定的相位中发挥不同作用。O'Keefe 及 Skaggs 等人在上世纪九十年代的实验中就已经证实, PV 阳性的中间神经元主要向胞体进行投射, 如果沉默这类中间神经元会促进位置细胞的发放, 这种增多的位置细胞发放常出现在进入位置野 (place field) 之前, 这时 theta 周期常处于晚时相。而生长激素抑制素 (somatostatin, SOM) 阳性的中间神经元主要向树突进行投射, 沉默这类中间神经元也会促进位置细胞发放, 这种发放的增加则常出现在离开位置野之前, 这时 theta 周期常处于早时相^[24,25]。Buzsáki 实验室将头部固定的小鼠放在有视觉线索和触觉线索的环境中进行平板运动实验 (treadmill test), 分别特异性抑制不同种类的中间神经元活动, 也充分证实了上述观点^[26]。也就是说, 在形成空间记忆的过程中, PV 阳性的中间神经元可以在 theta 节律中筛选出活跃的位置细胞, SOM 阳性的中间神经元则能够在动物到达位置野的边界时抑制位置细胞的活动, 从而根据正在进行的活动和当前的周围环境线索更新其所处位置的信息^[4]。

内侧隔核中与 GABA 能神经元相对应的另一类神经元——胆碱能神经元则是通过间接的方式调节 theta 节律的。胆碱能神经元本身并不产生 theta 节律, 但却能够通过调节其他类型神经元的兴奋性促进 theta 振荡^[27]。内侧隔核的胆碱能神经元投射到海马并刺激海马内的神经元兴奋、促进 theta 的产生, 同时也能够抑制另一种与 theta 产生拮抗作用的节律——SWR^[28,29]。

然而, 近年来的一些研究显示, 在没有内侧隔核参与的情况下, 海马自身也可以产生 theta 振荡。离体实验证实, 急性分离的完整海马脑结构内也有自发性的 theta 节律^[30], 且去掉 CA3 亚区后 CA1 亚区内仍然有 theta 节律存在, 这说明在某些情况下, 有节律的抑制性输入可能并不是 theta 节律产生的唯一要素。此外, 全细胞膜片钳记录显示 CA1 亚区锥体神经元表现出节律性的突触后抑制, 而中间神经元表现出节律性的突触后兴奋^[6]。在海马结构的长轴上, 靠近内侧隔核一侧细胞的 theta 节律快

于靠近颞叶的一侧，且这两个位置的 theta 节律不会在长轴中间位置相互抵消，只会导致两侧 theta 节律不再同步^[6]。这些研究结果都说明海马内部锥体神经元和中间神经元的局部相互作用有能力产生 theta 节律。

不过，对于自由活动的动物而言，内侧隔核在 theta 节律产生过程中的作用仍然是十分重要的。内侧隔核的中间神经元早于海马中间神经元开始 theta 振荡，驱动海马靠近内侧隔核一侧的区域 theta 节律的产生^[31,32]。内侧隔核损伤或者被抑制都会造成接受投射的区域——内嗅皮层 (entorhinal cortex, EC) 和海马的 theta 节律的扰乱。在生理状态下，内侧隔核和海马同步化的 theta 节律网络仍然具有十分重要的意义。

1.2 Theta振荡的主要功能

作为周期性节律中最常见的一类，theta 振荡的作用一直受到广泛的关注。早期研究在脑电 (electroencephalograph, EEG) 中检测 theta 振荡，发现可以通过 theta 振荡来预测动物学习的速度^[33-35]，也有许多的实验证实 theta 振荡在记忆任务和突触可塑性过程中均有参与^[36-42]，因此过去一向认为 theta 节律在学习过程和记忆形成中必不可少。但随着对位置细胞研究的逐渐深入，这个理论开始受到质疑^[43]。

动物在新环境中的运动探索实质上就是位置细胞进行空间学习、在脑内形成位置野的过程，但研究却证明，即使大鼠的 theta 节律和峰波电位 (spike) 的节律性发放都在内侧隔核被阻断，位置野也依然能够形成^[43]。Yartsev 等人的研究也确认，蝙蝠的位置细胞几乎没有 theta 节律性的发放^[44]。这暗示着从单个细胞的层面来说，theta 节律并不是形成空间记忆的必备要素。

然而很重要的一点是，记忆在本质上就是一个由细胞集群合作完成而非单个细胞独立进行的分散性过程。在形成空间记忆的过程中，位置细胞是按照特定的顺序被激活的，而抑制内侧隔核的 theta 节律会导致大鼠在完成延迟选择任务时位置细胞的激活顺序被打乱，导致位置细胞集群不能正常相互配合^[45]。这种位置细胞的激活顺序被称为“theta 序列” (theta sequence)^[46,47]，这个序列并不只是简单地反映结构上的连接，更会随着动物的行为意向发生动态变化^[48]。此外，动物在运动中通过感官获得环境刺激，theta 节律还可以将参与的神经元联系起

来，这些神经元为编码同一个经历的不同感官信息的神经元，通过这种联系实现对多种感官信息的整合^[49,50]。例如在嗅觉辨别任务中，当大鼠嗅探的频率慢于 theta 频率时，辨别任务的评分就会比较低^[51]。另外，每个周期的 theta 节律都代表着一段对应的重要信息单元，阶段性记忆就通过这样的方式被保留下来^[52,53]。综上所述，theta 节律的意义就在于，通过对复杂概念、感官和经验的集成，将支持记忆机制的相关细胞集群联系起来，并对海马收集到的感官信息进行整合，从而协助多种行为的正常执行。

2 Gamma振荡

Gamma 神经振荡是一种频率范围在 30~100 Hz 之间的高频波，研究者普遍认为这种神经振荡与感觉、记忆、认知和运动等功能相关。在嗅球、丘脑、海马、新皮层内等脑区内均可观察到 gamma 神经振荡，且在 EC 和海马内其活动最为明显^[54]。1938 年，Jasper 和 Andrews 首次使用 gamma 波来命名频率在 35~45 Hz 的幅值较低的 beta 类似波。1955 年时 Das 和 Gastaut 也介绍了类似的 40 Hz 振荡可能是认知节律频段。1980 年，Freeman 发表了一系列相关文章，由此，gamma 振荡开始逐渐成为神经振荡研究中的热门。Gamma 振荡具有宽频段分布性，通常根据其产生的脑区及生理功能，大致分为“低频 gamma” (频率在 30~50 Hz) 和“高频 gamma” (频率在 50~100 Hz)。

2.1 Gamma振荡产生的相关机制

从产生的脑区层面上讲，很多实验表明海马的 gamma 振荡的产生可能与 DG-CA3-CA1 脑区间的联系有关^[55]。当使用 CA1 作为参考时，可在 CA3 观察到 gamma 振荡电流的产生；当选择 DG 为参考时，DG 中的 gamma 振荡与 CA1 腔隙层 (stratum lacunosum) 的 gamma 振荡相位耦合。所以说海马的 gamma 振荡产生可能有两个发生器，一个是依赖于 EC 输入的 DG，另一个是向 CA1 投射的 CA3 区域^[56]。研究显示这两个 gamma 发生器相互独立，但某些情况下仍然会有耦合现象发生。

最新的研究成果还显示，低频 gamma 和高频 gamma 很可能有着不一样的形成机制。Colgin 等人研究显示 gamma 振荡的两个发生器可能分别对应产生了不同频率的 gamma 振荡。在做自由探测行为的大鼠中，发现 CA1 中低频 gamma 与 CA3 有相位同步的现象，而 CA1 中高频 gamma 节律与 DG

和内嗅皮层中间侧 (medial entorhinal cortex, MEC) 的相位有同步现象^[57], 即 CA3 可能驱动了低频 gamma, DG 和 MEC 可能驱动高频 gamma 的产生。

从产生的细胞机制上来讲, gamma 振荡通常是由神经元兴奋和抑制的协调作用产生, 可通过记录 LFP 检测到。有研究表明抑制性中间神经元是产生 gamma 振荡的关键, 且至少有两种中间神经元参与了海马 gamma 振荡的形成, gamma 振荡产生的主要驱动力是突触前中间神经元对锥体细胞产生节律性的抑制性突触后电位 (inhibitory postsynaptic potential, IPSP)^[56]。Buzsáki 等人早期研究显示快速放电的中间神经元和 PV 阳性的篮状细胞在 gamma 振荡中有显著作用^[58]。Cardin 等人利用光遗传方法对小鼠进行光照激活证明快速放电中间神经元能够有选择地增加 gamma 振荡的幅度, 而激活锥体神经元能增强低频 gamma 振荡的幅度, 以此也证明了特异性的中间神经元环路对 gamma 振荡起着关键作用^[59]。篮状细胞拥有的低放电阈值、不间断快速放电的能力以及对随机兴奋性电导输入 (stochastic excitatory conductance inputs) 产生共振等特性在 gamma 振荡的形成中起着至关重要的作用^[60]。

2.2 Gamma振荡的主要功能

Gamma 神经振荡的主要功能有很多, 在海马层面则大多与记忆功能相关, 包括记忆编码、工作记忆、记忆检索等。

在对猴认知过程中海马神经活动的研究显示, gamma 频段的放电活动和能量都有明显升高^[61]。与没有被记住的线索出现时相比, 那些被成功记住的线索出现时, 海马和 EC 的 gamma 同步化程度增加^[62]。这些现象都说明了 gamma 神经振荡参与了记忆的编码过程。高频 gamma 是由 EC 输入驱动的, 由于 EC 能够整合处理感觉信息, 可以推测高频 gamma 的其中一个功能是编码记忆中的现有感觉信息^[14]。比如当小鼠根据线索到达指定地点得到奖励的行为中, 高频 gamma 频段的能量会有所增加^[63]。在一个圆形轨道上运动的大鼠实验中, 乙酰胆碱受体拮抗剂东莨菪碱 (scopolamine) 可以减少高频 gamma 振荡, 影响记忆编码^[64]。

Gamma 振荡不仅与记忆编码相关, 还参与到工作记忆中。在癫痫患者的颅内记录中发现, 在工作记忆信息不断输入的过程中, 海马内的 gamma 振荡也随之增加^[65]。另一项研究显示在工作记忆保持阶段, 海马 CA1 的 theta 相位和 gamma 能量的耦合

有所增强^[66]。

Gamma 振荡与记忆检索也有很大关联, 参与情景记忆分布的神经元发放常相对于 gamma 振荡有时相锁定的现象^[56]。在奖赏驱动的工作记忆试验中, CA3 和 CA1 的 gamma 相位同步程度有所增加, CA1 中的 gamma 能量也有明显的增加^[67]。在大鼠进行气味相关的空间任务时, 当需要大鼠唤起位置关联记忆时, 在内嗅皮层外侧 (lateral entorhinal cortex, LEC) 和 CA1 之间出现低频 gamma 耦合现象^[68]。当动物学习精确空间位置定位任务时, CA3 中低频 gamma 的振幅增加^[69]。在另一项研究奖赏驱动环境信息检索的试验中, CA1 位置细胞放电相位锁定于低频 gamma^[70]。当大鼠通过一个熟悉的直线轨道, 位置细胞的位置野中低频 gamma 的放电会比高频 gamma 更早地到来, 且低频 gamma 在位置细胞集群中优先检索即将到来的位置信息, 而高频 gamma 编码已经过去的位置信息^[71]。

以上大量研究都表明 gamma 振荡参与记忆编码、工作记忆和记忆检索等重要海马功能。大量的在体电生理与动物行为学实验显示, gamma 振荡的能量或振幅有所增加、相位有所变化, 由此确定了 gamma 振荡与海马高级脑功能之间密切的关联。

3 SWR

SWR 是一种大幅度、不规律发生的 LFP, 由 110~250 Hz 的高频纹波 (ripple) 叠加在 0.01~3 Hz 的尖波 (sharp wave) 上构成。尖波主要反映了锥体神经元的同向顶树突强烈的共同去极化, 而高频的纹波反映的是锥体细胞与其胞体周边中间神经元的相互作用。SWR 多出现在动物的清醒静止状态、慢波睡眠和完善行为 (consummatory behavior, 指固有的奖赏行为, 如进食、交配等) 等与环境有较少互动的状态中^[4,72]。基于产生的结构基础和细胞排列特性, 这种振荡主要集中在海马产生, 在内嗅区皮层也有发现^[73]。

SWR 在大鼠、小鼠、兔子、蝙蝠、猫、非人灵长类和人类中都有产生^[72,74,75], 但是它是否存在于非哺乳类动物中尚存在争议。尽管在斑马鱼中曾记录到类似 SWR 的振荡^[76], 但鸟类的海马类似结构中并没有发现 SWR 的存在^[77]。

作为认知活动第一个确定的生物学标志, SWR 还有几个显著的特点^[78]。首先, SWR 是一种突发的细胞群体性振荡。在这种振荡中, 大量神经元短

时间同步发放，由单个神经元的峰波电位集成大幅度信号^[79]。其次，SWR是哺乳动物大脑中同步化程度较高、比较具有特征性的神经振荡^[72]。最后也可能是最重要的一个特点是SWR包含了重要的峰波电位信息。在清醒动物回想训练过程的意识活动中，神经元是按一定顺序参与活动的，SWR就反映了一段时间内的神经元峰波电位发放序列^[80-83]。并且SWR所包含的峰波电位信息在时间间隔上并不与训练过程一致，以更为紧凑的、更压缩的发放序列被记录到。说明SWR不但包含了峰波电位信息，还做了压缩处理。为之后向新皮质传输，达到巩固的目标奠定了基础。

3.1 SWR产生的相关机制

尽管SWR是由尖波和纹波耦合形成的，但本质上来说这两种振荡是分别独立产生的。尖波由CA3向CA1亚区传导的兴奋性电位^[71,84]产生，而纹波则由CA1亚区内的篮状细胞的脉冲尖峰(ripple-frequency spike)产生^[85-87]。CA1的纹波频率高于CA3，且CA1位置细胞的峰波电位对于CA1的纹波相位恒定，而对于CA3中的纹波相位则不恒定^[84,88]，故通常认为CA1的峰波电位不是由CA3引起的。

不过，CA3区中尖波的峰波电位却会对CA1区纹波期间的细胞电位发放产生影响，一个典型的例子就是位置细胞的重激活(reactivation)。重激活是指位置细胞在活跃探索中的发放模式会在随后的SWR振荡时再现的现象^[82,83,89,90]。一项关于CA3和CA1细胞重激活的研究检测了大鼠清醒状态下的CA1区纹波，发现在同一空间记忆中CA3和CA1细胞会同步重激活^[91]。Nakashiba等人的研究则显示在转基因小鼠中抑制CA3对CA1的输入会阻断CA1位置细胞的纹波相关的重激活(ripple-associated reactivation)^[92]。但即使如此，CA1区纹波出现率也不会由于这种抑制而显著改变，只是纹波的频率会变慢，这个结论与纹波产生于局部的观点相吻合。

3.2 SWR的主要功能

基于前文提到的SWR的一些显著的特点，我们推测在大脑不再接受外界环境刺激时，有组织的神经元集群能够通过SWR把压缩的神经元发放序列从海马中传递到新皮质中。短期记忆在海马中形成，继而通过SWR传递到新皮质中形成长期记忆，这就是记忆巩固最为简化的“两阶段模型”^[72]。

纹波的产生过程也能够说明它具有巩固记忆的

功能。睡眠大鼠的CA1区纹波频率与尖波的幅度具有正相关关系，尖波幅度增加表明CA3向CA1传递兴奋性信号增强，CA1中的纹波则越快^[84]。在睡眠状态下，CA1细胞的发放对于纹波相位恒定，所以纹波越快CA1中峰波电位的时间间隔就越短，这样CA1就能够向下游传递更强的输出，有利于纹波将记忆信息从海马中转移到新皮质中，从而实现记忆巩固^[89,90,93-96]。

此外，在SWR振荡中，CA1的锥体神经元不仅会去极化，还会受到来自纹波的短暂分路抑制(shunting inhibition)。这种分路抑制提高了峰波电位的产生阈值，阻止大多数细胞进行发放^[97]。这说明实现记忆巩固时，纹波的作用就在于仅筛选出那些被重复增强的记忆。只有那些接受到足够兴奋性刺激的细胞，也就是在早期记忆中不断得到强化的突触，才能够抵抗普遍性的抑制并将记忆转移到长期储存中。

由于SWR主要出现在动物相对安静、与环境有较少交互的状态中，过去认为它的功能也主要是完成非情景记忆，例如记忆巩固^[83,89,90,93-96,98]、海马记忆路径的清除等^[99,100]。不过近来有研究表明，SWR在活跃的空间定位中也扮演着重要的角色^[98,101,102]。位置细胞每隔一段时间都需要表达能够代表当前位置的信息，这时位置细胞并不能对即时环境刺激的输入做出回应，而是需要被其它形式的兴奋性输入激活。尖波恰好能为位置细胞提供这种兴奋性输入，使位置细胞能够在其位置野外发放电位，从而在清醒时表达不同的位置信息^[72,90,97,103]。

在空间运动中，对未来的行动轨迹做出规划不仅需要获取当前的位置信息，更需要这个位置信息的内在表达，而SWR振荡对于这种地图的获取也至关重要^[102]。Jadhav等人的研究表明，对完成空间记忆任务的大鼠，阻断SWR会导致其表现不佳^[102]。另一项空间记忆任务要求大鼠找到随机位置的食物并回到一个可预测的目标地点，发现在大鼠静息时，其SWR中位置细胞的发放序列代表了通向目的地的路径，并且随后动物实际选择的路径和这个在SWR中表达的路径的确是相一致的^[80]。

此外，在清醒状态下，SWR很可能在其它与路径规划有相似性的任务中也发挥着重要作用。对路径的规划实质上是对未来的设想与预判，它和记忆检索、设想从未经历过的事情一样，都属于内在驱动的意识过程^[91,101]。SWR可能在这类内在驱动的过程中扮演着重要的作用。

4 不同频率神经振荡之间的相互作用

不同频率范围内的神经振荡原则上可以独立地工作、运行,然而实验中发现它们可能会同时出现,进而相互调节、相互作用。

Gamma 振荡和 theta 振荡有相位 - 幅值耦合 (phase-amplitude coupling) 现象, gamma 振荡的幅度由 theta 振荡的相位调制,而这种跨频率耦合 (cross-frequency coupling) 对神经活动有很大影响。受 theta 振荡调制的 gamma 振荡在不同时期有不同的振幅和持续时间,高频 gamma 在 theta 振荡相位高峰之后出现,而低频 gamma 则在 theta 相位下降时出现^[104]。Gamma 振荡可以将 theta 循环分割成很多的“时间 - 位置 (time-slots)”段,不同段的 theta 循环编码着不同的信息,同时发现 theta 循环中 gamma 循环的数量决定了工作记忆的跨度 (span)^[105]。在某些疾病模型中, theta 与 gamma 的耦合也发生了异常^[106,107]。

将纹波振荡和 gamma 振荡的起源和细胞内突触机制对比,发现:(1)纹波振荡与高频 gamma 振荡涉及相同的神经网络且有相似的机制;(2)高频 gamma 的频率和振幅都与纹波节律的振幅正相关;(3)高频 gamma 和纹波在 CA1 中的振荡频率都比在 CA3 中的高^[84]。在没有 theta 振荡的情况下,对于 CA3 的输入,CA1 中会出现纹波振荡和 gamma 振荡,两者的协同促进神经网络去极化和共振的产生^[108]。

此外,在纹波振荡节律性放电中,80%的细胞接收抑制性的输入,且相位锁定于 CA1 锥体层 theta 波段的负峰。同时发现在纹波中内侧隔核神经活动与海马中间神经元负相关,在 theta 波中内侧隔核神经活动与海马中间神经元正相关^[109]。受 theta 振荡的相位调节,能使参与纹波振荡的抑制性神经元、胆碱能神经元及 GABA 能神经元间具有相关性^[110]。

大量不同神经振荡频段相互作用的发现,说明在完成复杂的高级脑功能时参与细胞集群的广泛性和复杂性,研究神经振荡能更深入地帮助我们了解海马的工作方式。

5 结语与展望

神经元的同步化放电是神经振荡产生的生理基础。随着光遗传学、高密度电极记录等新型实验技术和设备的开发和改进,近些年来对海马节律功能和机制的研究也逐渐兴起,但是仍有一些重要的问

题亟待解决。比如,相比于在熟悉的环境,在新的环境中运动探索的动物,其海马中出现的低频率 theta 振荡到底有何功能意义^[111]?纹波振荡是否会影响海马的突触可塑性或其下游结构?在前向和后向的记忆回想 (replay) 中,纹波振荡的可靠机制究竟是什么^[78]?在很多神经精神疾病中发现了各种异常的神经振荡,例如精神分裂症和阿尔茨海默病等^[14]。这些神经振荡是否能够作为一种辅助检验认知疾病的手段?相信随着科学技术及实验方法的不断进步,关于海马节律振荡的机制、功能研究将更加深入,从而也将对诊断或治疗相关疾病产生一定的指导意义。

参考文献

- Buzsáki G, Logothetis N, Singer W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron* 2013; 80(3): 751–764.
- Fell J, Axmacher N. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(2): 105–118.
- Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(4): 285–296.
- Colgin LL. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(4): 239–249.
- Bannerman DM, Sprengel R, Sanderson DJ, McHugh SB, Rawlins JN, Monyer H, Seeburg PH. Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(3): 181–192.
- Colgin LL. Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci* 2013; 36: 295–312.
- Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 26(4): 407–418.
- Mitchell SJ, Ranck JB Jr. Generation of theta rhythm in medial entorhinal cortex of freely moving rats. *Brain Res* 1980; 189(1): 49–66.
- Vertes RP, Hoover WB, Viana Di Prisco G. Theta rhythm of the hippocampus: subcortical control and functional significance. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004; 3(3): 173–200.
- Jones MW, Wilson MA. Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biol* 2005; 3(12): e402.
- Popa D, Duvarci S, Popescu AT, Lena C, Pare D. Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(14): 6516–6519.

- 12 van der Meer MA, Redish AD. Theta phase precession in rat ventral striatum links place and reward information. *J Neurosci* 2011; 31(8): 2843–2854.
- 13 Jung R, Kornmüller AE. Eine Methodik der ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. *Arch f Psychiat Nervenkr* 1938; 109(1): 1–30.
- 14 Green JD, Arduini AA. Hippocampal electrical activity in arousal. *J Neurophysiol* 1954; 17(6): 533–557.
- 15 Grastyan E, Lissak K, Madarasz I, Donhoff H. Hippocampal electrical activity during the development of conditioned reflexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959; 11(3): 409–430.
- 16 Ekstrom AD, Caplan JB, Ho E, Shattuck K, Fried I, Kahana MJ. Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus* 2005; 15(7): 881–889.
- 17 Ulanovsky N, Moss CF. Hippocampal cellular and network activity in freely moving echolocating bats. *Nat Neurosci* 2007; 10(2): 224–233.
- 18 Jutras MJ, Fries P, Buffalo EA. Oscillatory activity in the monkey hippocampus during visual exploration and memory formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(32): 13144–13149.
- 19 Freund TF, Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature* 1988; 336(6195): 170–173.
- 20 Varga V, Hangya B, Kranitz K, Ludanyi A, Zemankovics R, Katona I, Shigemoto R, Freund TF, Borhegyi Z. The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J Physiol* 2008; 586(16): 3893–3915.
- 21 Hangya B, Borhegyi Z, Szilagyi N, Freund TF, Varga V. GABAergic neurons of the medial septum lead the hippocampal network during theta activity. *J Neurosci* 2009; 29(25): 8094–8102.
- 22 Robinson RB, Siegelbaum SA. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 453–480.
- 23 Somogyi P, Katona L, Klausberger T, Lasztozci B, Viney TJ. Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 369(1635): 20120518.
- 24 Skaggs WE, McNaughton BL, Wilson MA, Barnes CA. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus* 1996; 6(2): 149–172.
- 25 O’Keefe J, Recce ML. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 1993; 3(3): 317–330.
- 26 Royer S, Zemelman BV, Losonczy A, Kim J, Chance F, Magee JC, Buzsáki G. Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. *Nat Neurosci* 2012; 15(5): 769–775.
- 27 Nakajima Y, Nakajima S, Leonard RJ, Yamaguchi K. Acetylcholine raises excitability by inhibiting the fast transient potassium current in cultured hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(9): 3022–3026.
- 28 Kubota D, Colgin LL, Casale M, Brucher FA, Lynch G. Endogenous waves in hippocampal slices. *J Neurophysiol* 2003; 89(1): 81–89.
- 29 Vandecasteele M, Varga V, Berenyi A, Papp E, Bartho P, Venance L, Freund TF, Buzsáki G. Optogenetic activation of septal cholinergic neurons suppresses sharp wave ripples and enhances theta oscillations in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(37): 13535–13540.
- 30 Goutagny R, Jackson J, Williams S. Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nat Neurosci* 2009; 12(12): 1491–1493.
- 31 Petsche H, Stumpf C, Gogolak G. The significance of the rabbit’s septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962; 14: 202–211.
- 32 Mizumori SJ, Perez GM, Alvarado MC, Barnes CA, McNaughton BL. Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Res* 1990; 528(1): 12–20.
- 33 Landfield PW, McGaugh JL, Tusa RJ. Theta rhythm: a temporal correlate of memory storage processes in the rat. *Science* 1972; 175(4017): 87–89.
- 34 Winson J. Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science* 1978; 201(4351): 160–163.
- 35 Berry SD, Thompson RF. Prediction of learning rate from the hippocampal electroencephalogram. *Science* 1978; 200(4347): 1298–1300.
- 36 M’Harzi M, Jarrard LE. Effects of medial and lateral septal lesions on acquisition of a place and cue radial maze task. *Behav Brain Res* 1992; 49(2): 159–165.
- 37 Orr G, Rao G, Houston FP, McNaughton BL, Barnes CA. Hippocampal synaptic plasticity is modulated by theta rhythm in the fascia dentata of adult and aged freely behaving rats. *Hippocampus* 2001; 11(6): 647–654.
- 38 Hyman JM, Wyble BP, Goyal V, Rossi CA, Hasselmo ME. Stimulation in hippocampal region CA1 in behaving rats yields long-term potentiation when delivered to the peak of theta and long-term depression when delivered to the trough. *J Neurosci* 2003; 23(37): 11725–11731.

- 39 McNaughton N, Ruan M, Woodnorth MA. Restoring theta-like rhythmicity in rats restores initial learning in the Morris water maze. *Hippocampus* 2006; 16(12): 1102–1110.
- 40 Manns JR, Zilli EA, Ong KC, Hasselmo ME, Eichenbaum H. Hippocampal CA1 spiking during encoding and retrieval: relation to theta phase. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 87(1): 9–20.
- 41 Rutishauser U, Ross IB, Mamelak AN, Schuman EM. Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature* 2010; 464(7290): 903–907.
- 42 Siegle JH, Wilson MA. Enhancement of encoding and retrieval functions through theta phase-specific manipulation of hippocampus. *eLife* 2014; 3: e03061.
- 43 Brandon MP, Koenig J, Leutgeb JK, Leutgeb S. New and distinct hippocampal place codes are generated in a new environment during septal inactivation. *Neuron* 2014; 82(4): 789–796.
- 44 Yartsev MM, Ulanovsky N. Representation of three-dimensional space in the hippocampus of flying bats. *Science* 2013; 340(6130): 367–372.
- 45 Wang Y, Romani S, Lustig B, Leonardo A, Pastalkova E. Theta sequences are essential for internally generated hippocampal firing fields. *Nat Neurosci* 2015; 18(2): 282–288.
- 46 Dragoi G, Buzsáki G. Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron* 2006; 50(1): 145–157.
- 47 Foster DJ, Wilson MA. Hippocampal theta sequences. *Hippocampus* 2007; 17(11): 1093–1099.
- 48 Wikenheiser AM, Redish AD. Hippocampal theta sequences reflect current goals. *Nat Neurosci* 2015; 18(2): 289–294.
- 49 Macrides F, Eichenbaum HB, Forbes WB. Temporal relationship between sniffing and the limbic theta rhythm during odor discrimination reversal learning. *J Neurosci* 1982; 2(12): 1705–1717.
- 50 Komisaruk BR. Synchrony between limbic system theta activity and rhythmical behavior in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1970; 70(3): 482–492.
- 51 Kepecs A, Uchida N, Mainen ZF. Rapid and precise control of sniffing during olfactory discrimination in rats. *J Neurophysiol* 2007; 98(1): 205–213.
- 52 Jezek K, Henriksen EJ, Treves A, Moser EI, Moser MB. Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus. *Nature* 2011; 478(7368): 246–249.
- 53 Dupret D, O'Neill J, Csicsvari J. Dynamic reconfiguration of hippocampal interneuron circuits during spatial learning. *Neuron* 2013; 78(1): 166–180.
- 54 Chrobak JJ, Buzsáki G. Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat. *J Neurosci* 1998; 18(1): 388–398.
- 55 Csicsvari J, Jamieson B, Wise KD, Buzsáki G. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 2003; 37(2): 311–322.
- 56 Colgin LL, Moser EI. Gamma oscillations in the hippocampus. *Physiology* 2010; 25(5): 319–329.
- 57 Colgin LL, Denninger T, Fyhn M, Hafting T, Bonnevie T, Jensen O, Moser MB, Moser EI. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 2009; 462(7271): 353–357.
- 58 Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf CH. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res* 1983; 287(2): 139–171.
- 59 Cardin JA, Carlen M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai LH, Moore CI. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 2009; 459(7247): 663–667.
- 60 Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* 2009; 459(7247): 698–702.
- 61 Jutras MJ, Fries P, Buffalo EA. Gamma-band synchronization in the macaque hippocampus and memory formation. *J Neurosci* 2009; 29(40): 12521–12531.
- 62 Fell J, Klaver P, Lehnertz K, Grunwald T, Schaller C, Elger CE, Fernandez G. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci* 2001; 4(12): 1259–1264.
- 63 Cabral HO, Vinck M, Fouquet C, Pennartz CM, Rondi-Reig L, Battaglia FP. Oscillatory dynamics and place field maps reflect hippocampal ensemble processing of sequence and place memory under NMDA receptor control. *Neuron* 2014; 81(2): 402–415.
- 64 Newman EL, Gillet SN, Climer JR, Hasselmo ME. Cholinergic blockade reduces theta-gamma phase amplitude coupling and speed modulation of theta frequency consistent with behavioral effects on encoding. *J Neurosci* 2013; 33(50): 19635–19646.
- 65 van Vugt MK, Schulze-Bonhage A, Litt B, Brandt A, Kahana MJ. Hippocampal gamma oscillations increase with memory load. *J Neurosci* 2010; 30(7): 2694–2699.
- 66 Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(7): 3228–3233.
- 67 Muzzio IA, Kentros C, Kandel E. What is remembered? Role of attention on the encoding and retrieval of hippocampal representations. *J Physiol* 2009; 587(Pt 12): 2837–2854.

- 68 Igarashi KM, Lu L, Colgin LL, Moser MB, Moser EI. Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature* 2014; 510(7503): 143–147.
- 69 Tort AB, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(49): 20942–20947.
- 70 Muzzio IA, Levita L, Kulkarni J, Monaco J, Kentros C, Stead M, Abbott LF, Kandel ER. Attention enhances the retrieval and stability of visuospatial and olfactory representations in the dorsal hippocampus. *PLoS Biol* 2009; 7(6): e1000140.
- 71 Bieri KW, Bobbitt KN, Colgin LL. Slow and fast gamma rhythms coordinate different spatial coding modes in hippocampal place cells. *Neuron* 2014; 82(3): 670–681.
- 72 Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res* 1986; 398(2): 242–252.
- 73 Chrobak JJ, Buzsáki G. Selective activation of deep layer (V-VI) retrohippocampal cortical neurons during hippocampal sharp waves in the behaving rat. *J Neurosci* 1994; 14(10): 6160–6170.
- 74 Bragin A, Engel J, Wilson CL, Fried I, Buzsáki G. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 1999; 9(2): 137–142.
- 75 Le Van Quyen M, Staba R, Bragin A, Dickson C, Valderrama M, Fried I, Engel J. Large-scale microelectrode recordings of high-frequency gamma oscillations in human cortex during sleep. *J Neurosci* 2010; 30(23): 7770–7782.
- 76 Vargas R, Thorsteinnsson H, Karlsson KA. Spontaneous neural activity of the anterodorsal lobe and entopeduncular nucleus in adult zebrafish: a putative homologue of hippocampal sharp waves. *Behav Brain Res* 2012; 229(1): 10–20.
- 77 Rattenborg NC, Martinez-Gonzalez D, Roth TC 2nd, Pravosudov VV. Hippocampal memory consolidation during sleep: a comparison of mammals and birds. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2011; 86(3): 658–691.
- 78 Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 2015; 25(10): 1073–1188.
- 79 Buzsáki G, Horvath Z, Urioste R, Hetke J, Wise K. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 1992; 256(5059): 1025–1027.
- 80 Singer AC, Carr MF, Karlsson MP, Frank LM. Hippocampal SWR activity predicts correct decisions during the initial learning of an alternation task. *Neuron* 2013; 77(6): 1163–1173.
- 81 Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 1994; 265(5172): 676–679.
- 82 Nadasdy Z, Hirase H, Czurko A, Csicsvari J, Buzsáki G. Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci* 1999; 19(21): 9497–9507.
- 83 Lee AK, Wilson MA. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 2002; 36(6): 1183–1194.
- 84 Sullivan D, Csicsvari J, Mizuseki K, Montgomery S, Diba K, Buzsáki G. Relationships between hippocampal sharp waves, ripples, and fast gamma oscillation: influence of dentate and entorhinal cortical activity. *J Neurosci* 2011; 31(23): 8605–8616.
- 85 Ylinen A, Bragin A, Nadasdy Z, Jando G, Szabo I, Sik A, Buzsáki G. Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci* 1995; 15(1 Pt 1): 30–46.
- 86 Klausberger T, Magill PJ, Marton LF, Roberts JD, Cobden PM, Buzsáki G, Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons *in vivo*. *Nature* 2003; 421(6925): 844–848.
- 87 Schlingloff D, Kali S, Freund TF, Hajos N, Gulyas AI. Mechanisms of sharp wave initiation and ripple generation. *J Neurosci* 2014; 34(34): 11385–11398.
- 88 Csicsvari J, Hirase H, Czurko A, Mamiya A, Buzsáki G. Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. *J Neurosci* 1999; 19(16): RC20.
- 89 Kudrimoti HS, Barnes CA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J Neurosci* 1999; 19(10): 4090–4101.
- 90 Karlsson MP, Frank LM. Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nat Neurosci* 2009; 12(7): 913–918.
- 91 Carr MF, Karlsson MP, Frank LM. Transient slow gamma synchrony underlies hippocampal memory replay. *Neuron* 2012; 75(4): 700–713.
- 92 Nakashiba T, Buhl DL, McHugh TJ, Tonegawa S. Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron* 2009; 62(6): 781–787.
- 93 Ramadan W, Eschenko O, Sara SJ. Hippocampal sharp wave/ripples during sleep for consolidation of associative memory. *PLoS One* 2009; 4(8): e6697.
- 94 Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, Buzsáki G, Zugaro MB. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci* 2009; 12(10): 1222–1223.
- 95 Ego-Stengel V, Wilson MA. Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in

- the rat. *Hippocampus* 2010; 20(1): 1–10.
- 96 Dupret D, O'Neill J, Pleydell-Bouverie B, Csicsvari J. The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nat Neurosci* 2010; 13(8): 995–1002.
- 97 English DF, Peyrache A, Stark E, Roux L, Vallentin D, Long MA, Buzsáki G. Excitation and inhibition compete to control spiking during hippocampal ripples: intracellular study in behaving mice. *J Neurosci* 2014; 34(49): 16509–16517.
- 98 Roumis DK, Frank LM. Hippocampal sharp-wave ripples in waking and sleeping states. *Curr Opin Neurobiol* 2015; 35: 6–12.
- 99 Colgin LL, Kubota D, Jia Y, Rex CS, Lynch G. Long-term potentiation is impaired in rat hippocampal slices that produce spontaneous sharp waves. *J Physiol* 2004; 558(Pt 3): 953–961.
- 100 Mehta MR. Cortico-hippocampal interaction during up-down states and memory consolidation. *Nat Neurosci* 2007; 10(1): 13–15.
- 101 Carr MF, Jadhav SP, Frank LM. Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nat Neurosci* 2011; 14(2): 147–153.
- 102 Jadhav SP, Kemere C, German PW, Frank LM. Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science* 2012; 336(6087): 1454–1458.
- 103 Gupta AS, van der Meer MA, Touretzky DS, Redish AD. Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron* 2010; 65(5): 695–705.
- 104 Belluscio MA, Mizuseki K, Schmidt R, Kempter R, Buzsáki G. Cross-frequency phase-phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus. *J Neurosci* 2012; 32(2): 423–435.
- 105 Jensen O, Colgin LL. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci* 2007; 11(7): 267–269.
- 106 Xu X, Liu C, Li Z, Zhang T. Effects of hydrogen sulfide on modulation of theta-gamma coupling in hippocampus in vascular dementia rats. *Brain Topogr* 2015; 28(6): 879–894.
- 107 Xu X, Zheng C, Zhang T. Reduction in LFP cross-frequency coupling between theta and gamma rhythms associated with impaired STP and LTP in a rat model of brain ischemia. *Front Comput Neurosci* 2013; 7: 27.
- 108 Hasselmo ME, Bower JM. Acetylcholine and memory. *Trends Neurosci* 1993; 16(6): 218–222.
- 109 Dragoi G, Carpi D, Recce M, Csicsvari J, Buzsáki G. Interactions between hippocampus and medial septum during sharp waves and theta oscillation in the behaving rat. *J Neurosci* 1999; 19(14): 6191–6199.
- 110 Stewart M, Fox SE. Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci* 1990; 13(5): 163–168.
- 111 Jeewajee A, Lever C, Burton S, O'Keefe J, Burgess N. Environmental novelty is signaled by reduction of the hippocampal theta frequency. *Hippocampus* 2008; 18(4): 340–348.