

海马 - 前额叶神经环路在自闭症社交记忆中的作用研究综述

谭靖瑶¹, 蒋 军², 朱志茹², 陈小异^{1*}

¹重庆师范大学, 重庆

²陆军军医大学, 重庆

收稿日期: 2023年1月1日; 录用日期: 2023年2月15日; 发布日期: 2023年2月24日

摘 要

社交障碍是自闭症障碍的一种典型特征, 社交记忆异常是社交行为异常的重要原因, 自闭症障碍本身会导致海马、前额叶等重要脑区结构异常, 而海马、前额叶又恰恰和社交记忆的关系密不可分, 了解海马 - 前额叶神经机制显得尤为重要。海马 - 前额叶脑区构成了社交记忆神经环路, 且二者协调作用是记忆过程的关键, 共同参与完成我们日常生活中的各项记忆任务。社会交往活动中, 社交记忆的信息要输入到我们的头脑中由短期记忆要转变为长期记忆, 必定要经由海马 - 前额叶的神经环路, 且海马CA1、前额叶皮层的脑电同步化活动是社交记忆信息得到运输、巩固的标志, 那么这种同步化活动异常则可以推测是引起社交记忆失败以及形成社交障碍的神经机制。

关键词

自闭症谱系障碍, 海马 - 前额叶, 社交记忆

Review on the Role of Hippocamp-Prefrontal Neural Circuit in Social Memory of Autism

Jingyao Tan¹, Jun Jiang², Zhiru Zhu², Xiaoyi Chen^{1*}

¹Chongqing Normal University, Chongqing

²Army Medical University, Chongqing

Received: Jan. 1st, 2023; accepted: Feb. 15th, 2023; published: Feb. 24th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 谭靖瑶, 蒋军, 朱志茹, 陈小异(2023). 海马-前额叶神经环路在自闭症社交记忆中的作用研究综述. *心理学进展*, 13(2), 632-639. DOI: 10.12677/ap.2023.132078

Abstract

This paper describes that social disorder is a typical feature of autism disorder, and abnormal social memory is an important cause of abnormal social behavior. Autism disorder will lead to structural abnormalities in important brain regions such as hippocampus and prefrontal lobe, which are closely related to social memory. Therefore, it is particularly important to understand the neural mechanism of the hippocampus and prefrontal lobe. The hippocamp-prefrontal region constitutes the social memory neural circuit, and their coordination is key to the memory process, and they are involved in various memory tasks in our daily life. In social interaction activities, the information of social memory must be input into our minds to transform short-term memory into long-term memory through the hippocamp-prefrontal neural circuit. Moreover, the electrical synchronization activity of hippocampal CA1 and prefrontal cortex is a sign that the information of social memory is transported and consolidated. Therefore, this abnormal synchronization activity can be speculated to cause the failure of social memory and the neural mechanism of social dysfunction.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Hippocampus-Prefrontal Lobe, Social Memory

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种异质性神经发育障碍性疾病,在近年来呈上升态势,由于其病人的家庭与社区生活的压力大而受到了人们普遍重视。临床上主要表现出社交缺陷、记忆认知障碍、重复刻板行为等核心特点,同时也伴随着其他心理健康问题的出现,包含具有破坏性的冲动控制障碍、焦虑抑郁、精神分裂症、双相情感障碍等等(李康, 2018)。目前主要通过行为矫正改善症状,还没有发现引发 ASD 的确切病因以及能够有效治疗的措施,关键原因是对 ASD 发生发展的神经机制尚不清楚。然而,有临床资料显示:自闭症往往引起中枢神经系统中多个重要脑区的结构发育异常,包括皮层、海马等,这些结构异常是引起自闭症患者临床表现的重要病理学基础(张瑞宇, 2019)。因此,着手于改善这些结构的发育异常,是矫正自闭症行为的重要策略。

2. 社会交往与社交记忆

社会交往是社会中的个体与人交流、生存发展必不可少的能力,然而例如自闭症等诸多精神类疾病患者都存在不同程度的社交障碍。认知社会中陌生同类的的能力主要是由社会感知功能所支撑的,这对群居动物和人都必不可少。认知是获取信息并理解信息的心理过程,而社交过程包含有复杂的社交认知,主要包括有社交记忆,社交注意,社交动机和社交情绪,这四个方面相互影响又相互独立。社交记忆(Social memory)一般是指社交过程中对同种个体的相关信息进行编码,储存并提取的一种记忆(Ferguson et al., 2002)。社交记忆是在社会交往过程中产生并运用的,研究社交记忆的一个核心必要条件是研究的对象要表现出无论主动或者被动的社交行为,异常的社交记忆很有可能与异常的社交行为相关。

在记忆的类型上, 社交记忆也包括有长时忆的成分, 是指一些人可以被有意识地回忆并对之加以描写的描述性记忆(Declarative memory), 与非描述性记忆(Nondeclarative memory)相区别(Manns et al., 2007), 但同时很多信息在社交结束后被迅速遗忘, 因此社交记忆也包含有短时记忆的成分; 最为重要的是, 由于社交过程中需要对社交对象的相关信息不断保持并加工用于交流、抉择等, 因此社交记忆更是一种工作记忆(Working memory) (Meyer et al., 2012)。社交记忆受损给 ASD 病人的正常社交造成巨大障碍, 因此探索社交记忆的神经机制是十分重要的。

3. 社交记忆神经机制

社交记忆本身属于记忆的范畴, 因此可以猜测, 社交记忆的神经环路与一般记忆的神经环路有所重叠。通常, 海马损伤将导致严重的记忆障碍, 如空间认知障碍等。然而, 越来越多的证据表明海马不仅是空间行为的重要结构, 也是社会行为的重要结构。李玲等人通过检测 N-乙酰乙醇胺(NAEs)相关受体及其代谢酶在孤独症谱系障碍(ASD)模型鼠海马中的表达, 分析 NAEs 信号与 ASD 的关联性, 发现 ASD 模型鼠存在明显的社会交往、学习记忆等障碍, 且发现海马中 NAEs 受体及水解酶蛋白表达上调, 提示低 NAEs 信号可能与 ASD 发病存在关联, 海马受损会导致动物社交行为出现障碍(李玲等, 2020)。此外, 在小鼠身上的研究已经证实 vCA1 脑区在社交记忆中起着关键作用, 海马 CA1 区域是参与社会认知记忆的编码和存储的重要角色(Chiang et al., 2018)。因此, 海马被认为是社会认知记忆形成的重要核团。

在对人的临床实验中, 发现切除了双侧内侧颞叶的病人他的社交记忆是显著受损的(Corkin, 1984)。以往也有研究者利用多种动物模型检测了海马与陈述性记忆或者社交记忆的关系。用缺血, 细胞兴奋毒类药物和射频电流特异损伤猴子的海马脑区后检测再认记忆, 结果发现海马被损害的猴子在延迟非配对测试与视觉配对测试中的物体再认记忆受损(Zola et al., 2000)。Becker 等人在动物实验中发现, 药物注射损伤 1 周龄的大鼠腹侧海马, 13 周检测其社交行为受损(Becker et al., 1999)。对小鼠进行社交隔离或者在小鼠背侧海马注射蛋白质合成抑制剂会损伤小鼠的长时程社交记忆(Pena et al., 2014; Kogan et al., 2015)。通过转基因手段特异性阻断海马 CA1 的活性会导致小鼠社交记忆受损, 但不影响嗅觉, 焦虑, 物体识别, 空间记忆等认知功能(Hitti & Siegelbaum, 2014)。而最近一条值得关注的证据表明, 在左右海马的连接处穹窿区给与深部脑刺激能够恢复孤独症小鼠模型受损的记忆能力(Hao et al., 2015)。

内侧前额叶与社交记忆的关系十分密切, 在进行社交记忆过程中, 人的内侧前额叶的活动性会显著升高(Mitchell, 2004; Harvey et al., 2007)。但精神分裂症病人在进行社交记忆检测时的内侧前额叶活动性降低(Harvey & Lepage, 2014)。向大鼠前额叶注射多巴胺 D2 受体拮抗剂会损伤大鼠的社交记忆, 然而注射多巴胺 D3 受体拮抗剂增强大鼠的社交记忆(Watson et al., 2012)。另外, 还有光遗传学的技术证明直接抑制小鼠的内侧前额叶中锥体神经元活性能够干扰小鼠的社交行为(Yizhar et al., 2011)。

综上, 海马和前额叶两者都是涉及社交记忆功能的核心脑区, 但对于社交认知记忆背后的具体形成机制及神经环路, 以及海马和前额叶的不同亚区如何参与社交记忆的需进一步研究。根据之前研究所得的记忆信息形成和巩固的神经回路的一般性结论, 我们可以假设: 社会交往活动中, 社交记忆的信息要输入到我们的头脑中由短期记忆要转变为长期记忆, 必定要经由海马 - 前额叶的神经环路, 且海马 CA1、前额叶皮层的脑电同步化活动是社交记忆信息得到运输、巩固的标志, 那么这种同步化活动异常则可以推测是引起社交记忆失败以及形成社交障碍的神经机制。

4. 海马 - 前额叶皮层同步化活动与社交记忆形成的关系

4.1. 海马在记忆中的功能

海马(Hippocampus)是个体出生后及成年具备神经发生(neurogenesis)潜能的重要脑区(牟君, 谢鹏,

2006)。20 世纪 30 年代, 海马体就早已经被证实在人类记忆的发现和记忆成形工作方面起到了作用。根据细胞的类型, 海马可被细分成: 在海马下托(Subiculum of hippocampus, Sub)、齿状回(dentate gyrus, DG)及阿蒙角(cornu ammonis, CA), CA 区又被进一步细分为 CA1、CA2、CA3 区(王功伍, 蔡景霞, 2010)。

在 1957 年, Scoville & Milner 在实验中发现将患者中包括海马体在内的内侧颞叶(Medial temporal cortex)给摘除之后, 患者将不会再产生新的陈述性记忆或长时记忆的情形, 当中最有名的便是对 H.M. 患者的治疗后, 对新的信息只能保持短短 20 秒左右的时间(Scoville & Milner, 1957)。后来, 人们又发现, 海马体受损的小猴或人虽然能够顺利地完成任务, 但很难完成延缓时间更长的任务(Zola-Morgan & Squire, 1985)。给家兔海马区注射 M-胆碱受体阻断剂东莨菪碱以及 L-氨基丁酸的药物, 能使已很巩固的条件反应出现明显的抑制(区英琦, 许世彤, 1988)。说明在动物的长时记忆的保持上, 海马的参与是重要的。

4.2. 前额叶皮层在记忆中的功能

前额叶(Prefrontal cortex, PFC)属于额叶区, 根据相对位置被分为三个亚区: 眶前额叶(Orbito frontal cortex, OFC), 内侧前额叶(Medial prefrontal cortex, MPFC), 外侧前额叶(Lateral prefrontal cortex, LPFC)(Fuster, 2001)。Jacobsen 等人将狒狒和白眉猴的前额叶皮质切除后, 然后选用交互延缓任务和直接延缓反应任务来测试他们的工作记忆的功能, 首次发现了把猴子的双侧前额叶切除后他们的工作记忆严重受损, 并且延迟时间越长, 对其损伤会越严重(Jacobsen & Nissen, 1937)。Bauer 和 Fuster (1976)等认为, 使用冷却控制猴的背侧额叶的神经元的活动, 也可能导致其工作记忆受损, 这又证实了 Jacobsen 等的结论(Jacobsen & Nissen, 1937)。后来, 在 Goldman-Rakic 的实验室证明了背侧额叶神经元的持续行为是人类工作记忆的典型特点, 影像学的证据也表明在工作记忆过程中背外侧前额叶持续活动(Wang et al., 2013)。

海马体 - 额叶的环路被认为在动物的多种记忆产生机制中也起着关键的功能。研究人员证实了, CA1 区及 Sub 有三分之二的区域向内侧前额叶皮质单向投射(Oh et al., 2014), 而二者都参与的神经环路在啮齿类动物的空间工作记忆。此外, 在长时期记忆的情景记忆研究中, 也有所证实海马体区和额叶皮层中的前额叶在情景记忆的编码和检索过程中被共同激活(Eichenbaum, 2017), 表明二者在情景记忆中也发挥重要作用。

解剖学研究中的资料指出, 由海马向额叶的神经投射, 都有着单向、单突触和同侧投射的特征, 海马 - 额叶投射则是首先起于海马 CA1 区和腹侧海马下托, 继而终止于额叶的内侧、外侧和眶额侧的区域(Laroche et al., 1990)。此外, 也有电生理资料指出, 海马 - 额叶电路中存在着强烈的突触可塑性, 提示该回路可能主要涉及长时记忆巩固和工作记忆加工(Serge et al., 2000; Burette et al., 1997)。因而, 额叶与海马在工作记忆、长时记忆过程中有分工也有协同, 二者彼此配合, 组成神经环路共同完成各种记忆任务。

4.3. 海马与前额叶区在记忆中的协同作用

应该明确的是, 海马与额叶皮层的协调功能是记忆加工过程的基础。Goldman-Rakic 实验室通过同位素记录法和放射自显影研究证实, 操作执行延缓反射工作的恒河猴, 其海马(重点是 CA1 亚区、齿状回和下托)和背侧额叶的代谢能力都明显提高, 这表明动物的海马和额叶都在记忆过程中起着功能(Friedman & Goldman-Rakic, 1989; Goldman-Rakic, 1991), 此案例也表明 HPC 和 PFC 都是人类记忆系统中的关键部分, 通过紧密联系来共同促进了个体间对信息资料的快速编码、信息系统的有效形成和检索。

Jones 等人用大鼠所进行的空间工作记忆过程中, 在其海马体与额叶的局部场电位和脑电图之间, 均出现了时相锁定的同步性过程, 并且这些过程均与空间工作记忆系统有关(Jones & Wilson, 2010)。Siapas 等人研究表明, 患者在慢波睡眠中, 其海马区与额叶的脑电图之间有一定区域关联, 从而表明了海马 -

额叶的回路可以在入睡进程中参与知识巩固的进程中(Siapas & Wilson, 1998)。在电生理实验中,发现了海马-额叶区域的脑电节律同步性活动正是记忆过程中的重要信号。另据大量资料指出,情节记忆的建立、巩固和检索取决于特征神经节律在 PFC 与 HPC 脑之间的同步活动,这种节律分为 θ 节律、 γ 节律和 sharp wave ripples (SWRs)节律等。

研究表明,海马 CA1 区与 mPFC 区间的 θ 节律相互耦合水平程度,与对空间任务的掌握水平程度成正比:伴随过程的进展,两脑区域 θ 节律一致性提高,说明大脑区域信号传导效率提高了,而空间工作记忆的生成和获取则直接受两个脑区间 θ 节律交互强度的影响。在 Y 迷宫实验中人们发现,动物站在决策点时,其 mPFC 和腹侧 CA1 (vCA1)之间的 θ 一致性增加,并且这种规律在动物完成空间工作记忆的任务中尤为明显(Benchenane et al., 2010)。

此外,在动物完成延迟不匹配地点的任务时,测试阶段中其前额叶的神经元放电与海马体中 θ 的相关程度明显大于在训练阶段中的,即当动物第二次出现在相同位置时,其海马和前额叶之间的相互作用更明显强烈(Sigurdsson et al., 2010)。并且随着动物学习加深,会有更多的前额叶与海马中的 θ 节律相锁。另外,研究还发现,在测试阶段中,若动物选择正确选项,近一半的前额神经元与海马中 θ 相锁;当动物选择错误选项时,仅有不足 20%的细胞与海马中 θ 相锁(Sigurdsson et al., 2010; Myroshnychenko et al., 2017)。复杂的空间记忆工作并不能完全由 HPC 独立进行,但 mPFC 能够通过控制 HPC 的 θ 节律而推动空间记忆的形成和提取,同时 HPC 的 θ 节律又能够控制 mPFC 神经元释放,通过这些机制促进空间记忆的形成和提取,使动物在各项记忆任务中取得好成绩。综上所述, θ 节律对于协调 HPC 与 mPFC 间信息的交流将发挥着很大作用,两脑区间 θ 节律的一致性增强,有助于空间工作记忆的建立。

HPC-mPFC 中 γ 节律能够促进记忆编码和获取,根据其生理功能的调节作用,通常将振荡分成低频和高频振荡。低频振荡常和记忆提取功能相关,而高频振荡通常参与记忆的编码(郑晨光, 2013)。而 HPC-mPFC 的 γ 节律相互耦合程度也和记忆的编码程度成正比有关。在空间记忆的产生过程中, γ 节律常和 θ 节律一起出现,而 HPC-mPFC 网络中的 θ - γ 耦合方式则是传递信息的重要途径,其耦合强度也和空间记忆能力有关。

在一项使用延迟不匹配任务中发现,使用野生型小鼠在进行难度较高的任务中(延迟时间更长),研究者发现其海马中的 θ 节律与前额叶中的慢 γ 节律的耦合强度,与执行难度较低的任务时相比,有显著提升,并且这种现象在对具有认知功能障碍的小鼠研究中,让它们成功地完成任务时也有发现类似现象。此外,记忆任务的强度还会改变 γ 在 θ 中的相锁位置。在针对人类工作记忆的实验研究中发现,在低记忆负荷水平下,被试的颞叶 γ 活动与 PFC 的 θ 波峰相锁,但是在高记忆负荷水平,颞叶 γ 活动与 PFC 的 θ 波谷相锁(Berger et al., 2019)。这些研究都证明,海马-前额叶网络中的 θ - γ 耦合强度与记忆能力联系紧密。综上所述,HPC 和 mPFC 之间协同作用也离不开 γ 节律的配合,这个配合更有利于空间记忆的编码和提取。而且,在较多情形下 γ 节律也可以和 θ 节律相互耦合,以实现更长时间的神经网络稳定同步。

SWRs 也是一个 HPC 中典型的神经节律,在觉醒和沉睡两个不同阶段状态下,它能够重新激活和储存的记忆数据,推动 HPC 与 mPFC 之间的互动。动物在经过行为学训练后的前几小时睡眠中,观察到 SWRs 发生率和重放事件增加(Eschenko et al., 2008),并且这些增加程度与之后检测的记忆成绩十分相关,如果在睡眠期间选择性对 SWRs 节律进行干扰,则会导致依赖海马而进行记忆工作的能力受损。在训练和学习后的睡眠中,海马区与前额皮质中的 SWRs 相互作用加强,从而支持了海马体-前额皮质的记忆信号转移(Khodagholy et al., 2017)。睡眠期间,HPC 的 SWRs 和 mPFC 的一些神经节律一起配合,是支持两个脑区记忆增强的必须纽带,支持不同经历的记忆整合。但在清醒状态中,SWRs 促进了记忆巩固,在记忆检索和未来行为研究计划中也同样具有意义(Foster, 2017)。

通过对人体和哺乳动物的脑电研究均表明,在发生记忆功能障碍的一些精神类病人中,上述三个神

经节律在 HPC 和 PFC 间的同步性显著降低, 所以指出, 上述 3 个重要神经节律都可以成为反映精神疾病和认知功能障碍的关键指标。

综上, 海马、前额叶区之间相互影响、联合作用。所以, 记忆信息从输入到我们的头脑中由短期记忆要转变为长期记忆, 必定要经由海马-前额叶区域的神经环路。海马 CA1、前额叶皮层的脑电同步化活动可能是记忆信息得到运输、巩固的标志。而 θ 节律、 γ 节律和 SWRs 节律之间的协同和耦合程度可能就是记忆信息得到传输巩固的明显指标。

根据以往研究所得的记忆信息形成和巩固的神经回路的一般性结论, 我们可以假设: 社会交往活动中, 社交记忆的信息要输入到我们的头脑中由短期记忆要转变为长期记忆, 必定要经由海马-前额叶的神经环路, 且海马 CA1、前额叶皮层的脑电同步化活动是社交记忆信息得到运输、巩固的标志, 那么这种同步化活动异常则可以推测是引起社交记忆失败以及形成社交障碍的神经机制, 希望后续有动物实验、临床实验等对此加以实际验证。

5. 小结与展望

社会记忆作为最主要的社会意识成分之一, 对个人社会生活产生了很大影响, 虽然近年来多的关于社会交往与记忆神经机制相关学术论文发表的较少, 但多是限定在人们传统上所主张的社会记忆脑区, 对于具体神经环路方面较少作出探究。

本文阐述了社交障碍作为自闭症障碍的一种典型特征, 社交记忆异常是社交行为异常的重要原因, 自闭症障碍本身会导致海马、前额叶等重要脑区结构异常, 而海马、前额叶又恰恰和社交记忆的关系密不可分, 于是可从二者入手研究, 便为今后干预社交行为异常提供一定思路, 了解海马-前额叶神经机制显得尤为重要。海马-前额叶脑区构成了社交记忆神经环路, 且二者协调作用是记忆过程的关键, 共同参与完成我们日常生活中的工作记忆、长时记忆等各项社会交往过程中存在的多种记忆任务。

本文在理论意义方面, 为进一步探讨 ASD 群体相关脑区的神经通路的联系和功能奠定了基础。在神经环路机制上拓展了对 ASD 群体社交活动相关脑区——海马区和前额叶区的功能认识。弥补了与 ASD 社交障碍相关的研究空白, 拓宽与加深了对于 ASD 社交障碍及其神经生理机制的理解。实践意义上, 对临床上明确 ASD 患者核心症状发病机制以及病理进展提供理论支撑。对临床上治疗 ASD 患者社交障碍干预提供了一个“靶点”, 为开发治疗手段及治疗药物提供思路, 具有重要的应用价值。

另外, 尚有几个方面有待人们深入探究: 海马-前额叶回路有什么特点, 其调节机理怎样? 海马-前额叶回路是直接还是间接构成的? 是否存在中介? 信息传输的方向是海马到前额叶还是前额叶到海马? 希望后续有动物实验、临床实验等对此加以实际验证。随着研究方法和手段的不断进步与创新, 各种崭新的研究理论展现, 有关精神回路在社会记忆中具体的功能与机理的有关研究, 有望在未来几十年中实现更大进展。

参考文献

- 李康(2018). 出生早期 $PM_{2.5}$ 暴露致大鼠自闭症样症状及其机制研究. 博士学位论文, 北京: 军事科学院.
- 李玲, 李德欣, 刘瑜, 等(2020). 孤独症模型鼠海马 N-乙酰乙醇胺相关受体及代谢酶的表达研究. *中国儿童保健杂志*, 28(4), 411-415.
- 牟君, 谢鹏(2006). 海马神经发生障碍——抑郁症发病机制的新观念. *第三军医大学学报*, 28(11), 1264-1266.
- 区英琦, 许世彤, 等(1988). 海马 CA3 区在长时记忆的保持中的作用. *心理学报*, (1), 52-57.
- 王功伍, 蔡景霞(2010). 海马-前额叶神经回路与工作记忆. *动物学研究*, 31(1), 50-56.
- 张瑞宇(2019). 促进海马神经发生对自闭症模型小鼠社交缺陷的影响及机制研究. 硕士学位论文, 重庆: 陆军军医大学.

- 郑晨光(2013). 大鼠 *theta* 和 *gamma* 神经振荡参与调节突触可塑性及潜在机制探究. 博士学位论文, 天津: 南开大学.
- Bauer, R.H. and Fuster, J.M. (1976) Delayed-Matching and Delayed-Response Deficit from Cooling Dorsolateral Prefrontal Cortex in Monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *90*, 293-302. <https://doi.org/10.1037/h0087996>
- Becker, A., Grecksch, G., Bernstein, H. G. et al. (1999). Social Behaviour in Rats Lesioned with Ibotenic Acid in the Hippocampus: Quantitative and Qualitative Analysis. *Psychopharmacology*, *144*, 333-338. <https://doi.org/10.1007/s002130051015>
- Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M. et al. (2010). Coherent Theta Oscillations and Reorganization of Spike Timing in the Hippocampal-Prefrontal Network upon Learning. *Neuron*, *66*, 921-936. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.013>
- Berger, B., Griesmayr, B., Minarik, T., Biel, A. L., Pinal, D., Sterr, A., & Sauseng, P. (2019). Dynamic Regulation of Inter-regional Cortical Communication by Slow Brain Oscillations during Working Memory. *Nature Communications*, *10*, Article 4242. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12057-0>
- Burette, F., Jay, T. M., & Laroche, S. (1997). Reversal of LTP in the Hippocampal Afferent Fiber System to the Prefrontal Cortex *in Vivo* with Low-Frequency Patterns of Stimulation That Do Not Produce LTD. *Journal of Neurophysiology*, *78*, 1155-1160. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.2.1155>
- Chiang, M.-C., Huang, A. J., Wintzer, M. E. et al. (2018). A Role for CA3 in Social Recognition Memory. *Behavioural Brain Research*, *354*, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.01.019>
- Corkin, S. (1984). Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy: Clinical Course and Experimental Findings in H.M. *Seminars in Neurology*, *4*, 249-259. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041556>
- Eichenbaum, H. (2017). Prefrontal-Hippocampal Interactions in Episodic Memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*, 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
- Eschenko, O., Ramadan, W., Mölle, M. et al. (2008). Sustained Increase in Hippocampal Sharp-Wave Ripple Activity during Slow-Wave Sleep after Learning. *Learning & Memory*, *15*, 222-228. <https://doi.org/10.1101/lm.726008>
- Ferguson, J. N., Young, L. J., & Insel, T. R. (2002). The Neuroendocrine Basis of Social Recognition. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *23*, 200-224. <https://doi.org/10.1006/frne.2002.0229>
- Foster, D. J. (2017). Replay Comes of Age. *Annual Review of Neuroscience*, *40*, 581-602. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031538>
- Friedman, H., & Goldman-Rakic, P. (1989). Activation of the Hippocampus and Dentate Gyrus by Working Memory: A 2-Deoxyglucose Study of Behaving Rhesus Monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *8*, 4693-4706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-12-04693.1988>
- Fuster, J. M. (2001). The Prefrontal Cortex—An Update: Time Is of the Essence. *Neuron*, *30*, 319-333. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00285-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00285-9)
- Goldman-Rakic, P. S. (1991). The Circuitry of Working Memory Revealed by Anatomy and Metabolic Imaging. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (pp. 72-91). Oxford University Press.
- Hao, S., Tang, B., Wu, Z. et al. (2015). Forniceal Deep Brain Stimulation Rescues Hippocampal Memory in Rett Syndrome Mice. *Nature*, *526*, 430-434. <https://doi.org/10.1038/nature15694>
- Harvey, P. O., Fossati, P., & Lepage, M. (2007). Modulation of Memory Formation by Stimulus Content: Specific Role of the Medial Prefrontal Cortex in the Successful Encoding of Social Pictures. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 351-362. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.2.351>
- Harvey, P.-O., & Lepage, M. (2014). Neural Correlates of Recognition Memory of Social Information in People with Schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *39*, 97-109.
- Hitti, F. L., & Siegelbaum, S. A. (2014). The Hippocampal CA2 Region Is Essential for Social Memory. *Nature*, *508*, 88-92. <https://doi.org/10.1038/nature13028>
- Jacobsen, C. F., & Nissen, H. W. (1937). Studies of Cerebral Function in Primates. IV. The Effects of Frontal Lobe Lesions on the Delayed Alternation Habit in Monkeys. *Journal of Comparative Psychology*, *23*, 101-112. <https://doi.org/10.1037/h0056632>
- Jones, M. W., & Wilson, M. A. (2010). Phase Precession of Medial Prefrontal Cortical Activity Relative to the Hippocampal Theta Rhythm. *Hippocampus*, *15*, 867-873. <https://doi.org/10.1002/hipo.20119>
- Khodagholy, D., Gelinás, J. N., & Buzsáki, G. (2017). Learning-Enhanced Coupling between Ripple Oscillations in Association Cortices and Hippocampus. *Science*, *358*, 369-372. <https://doi.org/10.1126/science.aan6203>
- Kogan, J. H., Frankland, P. W., & Silva, A. J. (2015). Long-Term Memory Underlying Hippocampus-Dependent Social

- Recognition in Mice. *Hippocampus*, 10, 47-56. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(2000\)10:1<47::AID-HIPO5>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(2000)10:1<47::AID-HIPO5>3.0.CO;2-6)
- Laroche, S., Jay, T. M., & Thierry, A. M. (1990). Long-Term Potentiation in the Prefrontal Cortex Following Stimulation of the Hippocampal CA1/Subicular Region. *Neuroscience Letters*, 114, 184-190. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90069-L](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90069-L)
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., Reed, J. M. et al. (2007). Recognition Memory and the Human Hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 37, 171-180. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01147-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01147-9)
- Meyer, M. L., Spunt, R. P., Berkman, E. T., Taylor, S. E., & Lieberman, M. D. (2012). Evidence for Social Working Memory from a Parametric Functional MRI Study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 1883-1888. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121077109>
- Mitchell, J. P. (2004). Encoding-Specific Effects of Social Cognition on the Neural Correlates of Subsequent Memory. *Journal of Neuroscience*, 24, 4912-4917. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0481-04.2004>
- Myroshnychenko, M., Seamans, J. K., Phillips, A. G., & Laphin, C. C. (2017). Temporal Dynamics of Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Interactions during the Delay Period of a Working Memory-Guided Foraging Task. *Cerebral Cortex*, 27, 5331-5342. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx184>
- Oh, S. W., Harris, J. A., Ng, L. et al. (2014). A Mesoscale Connectome of the Mouse Brain. *Nature*, 508, 207-214. <https://doi.org/10.1038/nature13186>
- Pena, R. R., Pereira-Caixeta, A. R., Moraes, M. et al. (2014). Anisomycin Administered in the Olfactory Bulb and Dorsal Hippocampus Impaired Social Recognition Memory Consolidation in Different Time-Points. *Brain Research Bulletin*, 109, 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.10.009>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory after Bilateral Hippocampal Lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Serge, S., Davis, S., & Jay, T. M. (2000). Plasticity at Hippocampal to Prefrontal Cortex Synapses: Dual Roles in Working Memory and Consolidation. *Hippocampus*, 10, 438-446. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3)
- Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated Interactions between Hippocampal Ripples and Cortical Spindles during Slow-Wave Sleep. *Neuron*, 21, 1123-1128. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80629-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80629-7)
- Sigurdsson, T., Stark, K. L., Karayiorgou, M. et al. (2010). Impaired Hippocampal-Prefrontal Synchrony in a Genetic Mouse Model of Schizophrenia. *Nature*, 464, 763-767. <https://doi.org/10.1038/nature08855>
- Wang, M., Yang, Y., Wang, C. J. et al. (2013). NMDA Receptors Subserve Persistent Neuronal Firing during Working Memory in Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Neuron*, 77, 736-749. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.032>
- Watson, D. J., Loiseau, F., Ingallinesi, M. et al. (2012). Selective Blockade of Dopamine D₃ Receptors Enhances While D₂ Receptor Antagonism Impairs Social Novelty Discrimination and Novel Object Recognition in Rats: A Key Role for the Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, 37, 770-786. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.254>
- Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F. et al. (2011). Neocortical Excitation/Inhibition Balance in Information Processing and Social Dysfunction. *Nature*, 477, 171-178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>
- Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E. et al. (2000). Impaired Recognition Memory in Monkeys after Damage Limited to the Hippocampal Region. *The Journal of Neuroscience*, 20, 451-463. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00451.2000>
- Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1985). Medial Temporal Lesions in Monkeys Impair Memory on a Variety of Tasks Sensitive to Human Amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 99, 22-34. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.99.1.22>